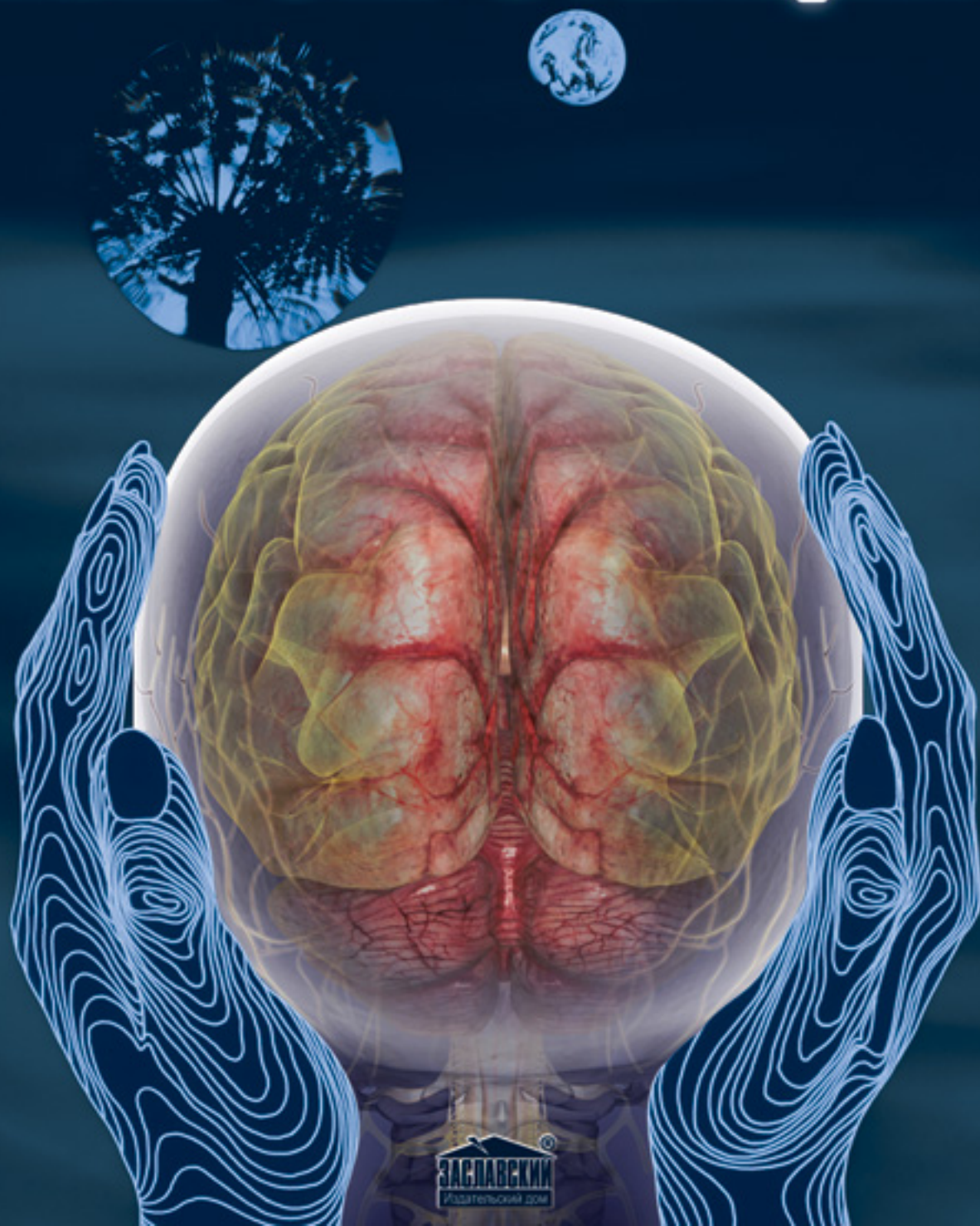




РАЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ



РАЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ



Донецк
Издатель Заславский А.Ю.
2009

УДК 616.8:615.21
ББК 56.12+52.817.10
P27

Авторы: Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В.,
Андропова И.А., Абрамов А.В., Островая Т.В., Бухтиярова Н.В.,
Кучеренко Л.И.

Рецензенты: Ельский В.Н., член-корр. АМН Украины, профессор;
Курапов Е.П., профессор

Рациональная нейропротекция. / И.Ф. Беленичев, В.И. Чер-
ний, Ю.М. Колесник и др. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю.,
2009. — 262 с.
ISBN 978-611-7001-00-0

В монографии изложены современные представления о патологических изменениях в нервной ткани в условиях церебральной патологии (нейроапоптоз, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, гиперпродукция оксида азота (NO), гиперэкспрессия ранних генов), а также представлены основные современные препараты, использующиеся как для первичной, так и для вторичной нейропротекции. Кроме того, авторами на основании ряда собственных экспериментальных исследований и клинических наблюдений продемонстрированы механизмы нейропротективного действия и терапевтическая эффективность новых отечественных препаратов — тиоцетама, глициседа, L-лизина эсцината, цереброкурина. Монография будет полезна для клиницистов — неврологов, нейрохирургов, фармакологов, патофизиологов, патологоанатомов, биохимиков, молекулярных биологов.

УДК 616.8:615.21
ББК 56.12+52.817.10

ISBN 978-611-7001-00-0

- © Беленичев И.Ф., Черний В.И.,
Колесник Ю.М., Павлов С.В.,
Андропова И.А., Абрамов А.В.,
Островая Т.В., Бухтиярова Н.В.,
Кучеренко Л.И., 2009
© Видавец Заславський О.Ю., 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений	4
Предисловие	6
Раздел 1. Патобиохимические нарушения в головном мозге при церебральной патологии	7
Раздел 2. Митохондриальная дисфункция, ее регуляторная и деструктивная роль при церебральной патологии. Нейроапоптоз.....	21
Раздел 3. Значение характера экспрессии гена c-fos в нейроапоптозе.....	32
Раздел 4. Образование оксида азота и апоптическая гибель нейроцитов	41
Раздел 5. Фармакобиохимические механизмы действия основных нейропротективных средств	49
Литература	238

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфат
АКТ — аксиальная компьютерная томография
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АМ — абсолютная мощность
АМФ — аденозинмонофосфат
АОА — антиокислительная активность
АО-ферменты — антиоксидантные ферменты
АСМ — абсолютная спектральная мощность
АТФ — аденозинтрифосфат
АФГ — альдегидфенилгидразон
АФК — активные формы кислорода
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БА — болезнь Альцгеймера
БЛСМА — бассейн левой среднимозговой артерии
БП — болезнь Паркинсона
БПСМА — бассейн правой среднимозговой артерии
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
ВББ — вертебробазиллярный бассейн
ВВ-КФК — ВВ-креатинфосфокиназа
ВК — внутримозговое кровоизлияние
ВПКГ — внутрислошарная когерентность
ВПКС — высокие прямые корреляционные связи
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГАМК-Т — ГАМК-трансфераза
ГДК — глутаматдекарбоксилаза
ГМЦР — гематомикроциркуляторное русло
ГОМК — гамма-оксимасляная кислота
ГПР — глутатионпероксидаза
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДК — диеновые конъюгаты
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА — диоксифенилаланин
ЕОП — единица оптической плотности
ИИ — ишемический инсульт
ИК — интегральный коэффициент
КГ — контрольная группа
Кл.ЖЛ — классификация Жирмунской — Лосева
КФГ — кетонфенилгидразон
КФК — креатинфосфокиназа
КХЛ — катехоламины
МДА — малоновый диальдегид
М-КФК — митохондриальная креатинфосфокиназа
МПКГ — межполушарная когерентность
МТ — мелатонин
МФК — митохондриальные ферментные комплексы
МФП — метилфенилпиридиний
НАДН — никотинамидадениндинуклеотид
НПНМК — начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения
ОМБ — окислительная модификация белков
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОЦН — острая церебральная недостаточность
ПГ — подгруппа
ПГР — подгруппа реакций

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПФС — парадоксальная фаза сна
РН — кислотно-щелочной баланс
РНК — рибонуклеиновая кислота
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
СМ — суммарная мощность
СОД — супероксиддисмутаза
СРО — свободнорадикальное окисление
СШИ — Скандинавская шкала инсультов
ТК — триеновые конъюгаты
ТЧМТ — тяжелая черепно-мозговая травма
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
УРПИ — условная реакция пассивного избегания
ФАД — флавинадениндинуклеотид
ХИС — хронический иммобилизационный стресс
Ц-КФК — цитоплазматическая креатинфосфокиназа
ЦНС — центральная нервная система
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ШКГ — шкала комы Глазго
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоЭГ — эхоэнцефалография
ЭЭГ — электроэнцефалография
AIF — APOptosis-inducing factor — фактор, индуцирующий апоптоз
AMPA — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота
BDNF — brain-derived neurotrophic factor — нейротрофический фактор головного мозга
BFGF — basic fibroblast growth factor — основной фактор роста фибробластов
CGRP — Calcitonin Gene-related Peptide — кальцитониновый генсвязанный пептид
IFN- γ — интерферон гамма
IL-1 β — интерлейкин 1-бета
JNK — c-Jun N-терминальная киназа
KG — когерентность
L-AP4 — α -2-амино-4-фосфорномасляная кислота
MMSE — Mini Mental State Examination — Краткая шкала оценки психического статуса
NGF — nerve growth factor — фактор роста нервов
NMDA — N-метил-D-аспартат
NO — оксид азота
N-АЦЦ — N-ацетилцистеин
ODDD — oxygen dependant domen degradation — кислородозависимый домен деградации
ONOO — пероксинитрит
PHD — белки пролилгидроксилазного домена
rt-PA — recombinant tissue plasminogen activator — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена
Smac — second mitochondria-derived activator of caspases — вторичный митохондриальный активатор каспаз
TGF- β 1 — transforming growth factor beta 1 — трансформирующий фактор роста бета-1
TNF- α — фактор некроза опухоли альфа
TNF- β — фактор некроза опухоли бета
VEGF — vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов

ПРЕДИСЛОВИЕ

Отмеченный в последние годы рост распространенности сосудистых заболеваний обусловил увеличение частоты острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, в мире от инсульта ежегодно умирают 4,7 млн человек. В большинстве стран инсульт занимает 3-е место в структуре общей смертности населения, в России второе, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составила 35 %, в течение года умирают примерно 50 % больных. Инсульт является основной причиной инвалидизации населения. Лишь около 20 % выживших больных возвращаются к прежней работе. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга.

Концепция нейропротекции приобретает в последнее время все большее значение. Комплексные исследования в этой области направлены на разработку методов, предупреждающих повреждение и гибель нервных клеток, обусловленные гипоксией, ишемией, травмой, токсическими воздействиями, нейродегенеративными процессами. Сейчас уже известна структура механизмов, приводящих к гибели нервных клеток. Этими механизмами являются: эксайтотоксичность — повреждающее действие на нейроны повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата); окислительный стресс — повреждение мембран нейронов токсичными свободными кислородными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ); митохондриальная дисфункция; гиперэкспрессия ранних генов; дефицит нейротрофических факторов, инициирующих нейроапоптоз.

Все вышеназванное объясняет дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития нейродеструктивных заболеваний и поиск новых высокоэффективных нейропротективных препаратов.

В данной монографии изложены современные представления о патологических изменениях в нервной ткани в условиях церебральной патологии (нейроапоптоз, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, гиперпродукция NO, гиперэкспрессия ранних генов), а также представлены основные современные препараты, использующиеся как для первичной, так и для вторичной нейропротекции. Кроме того, авторами на основании ряда собственных клинических, а также экспериментальных исследований продемонстрировано преимущество нового отечественного нейропротективного препарата — Цереброкурина.

Монография будет полезна для клиницистов — неврологов, нейрохирургов, фармакологов, патофизиологов, патологоанатомов, биохимиков, молекулярных биологов.

РАЗДЕЛ 1. ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Общеизвестно, что мозг человека, составляя не более 2 % от общей массы тела, утилизирует около четверти всего потребляемого организмом человека кислорода. Поэтому клетки головного мозга являются наименее устойчивыми к субстратно-кислородной недостаточности [1].

Последствия циркуляторной ишемии мозга, степень ее повреждающего действия зависят от степени тяжести и длительности снижения церебральной гемодинамики. В ряде исследований было выявлено, что при снижении мозгового кровотока до 50–55 мл/100 г ткани в минуту (при норме 75–80 мл/100 г ткани в минуту) наблюдается снижение синтеза белка, рассредоточение рибосом, селективная экспрессия генов (так называемый I критический уровень). При снижении кровотока до 35 мл/100 г/мин наблюдается активация анаэробного гликолиза, развитие лактат-ацидоза и отека тканей мозга (так называемый II критический уровень).

Дальнейшее снижение мозгового кровотока до 20 мл/100 г/мин и менее приводит к развитию сложного каскада патобиохимических реакций в нейронах — дискоординации в цикле Кребса, нарушению работы дыхательной цепи митохондрий, возникновению энергодефицита, выбросу возбуждающих продукцию активных форм кислорода (АФК) аминоксидергических нейротрансмиттеров, развитию деполяризации мембран (так называемый III критический уровень), когда ишемические повреждения становятся необратимыми (рис. 1, с. 57).

Таким образом, при снижении кровотока менее 20 мл/100 г/мин в мозге происходит формирование очагового некроза на фоне ишемии, в основе которого лежат реакции глутамат-кальциевого каскада, развивающиеся в первые минуты и часы после сосудистого инцидента. В развитии глутамат-кальциевого каскада выделяют три основных этапа: индукция (запуск), амплификация (усиление повреждающего потенциала) и экспрессия (конечные реакции каскада, непосредственно приводящие к гибели клетки) (рис. 2, с. 57) [2–5].

Первый этап — индукция. Патобиохимические реакции этого этапа запускаются нарушениями энергетического метаболизма. Так, одной из первых реакций ткани мозга на ишемию является активация анаэробного гликолиза и усиление образования лактата и ионов H^+ , что обуславливает формирование метаболического ацидоза. Значительное нарастание лактата в первые минуты после развития ишемии мозга вызывает снижение кислотно-щелочного баланса (рН) до 6,4–6,7. Показано, что лактат-ацидоз играет важную роль в формировании инфаркта мозга. В

целом ацидоз угнетает метаболические реакции и ионный транспорт. Также ацидоз может усиливать образование АФК в реакциях Фентона и Габера — Вейсса. В дальнейшем наблюдается ингибирование NAD/NADH-зависимого пути окисления, увеличение уровня восстановленных форм пиридиннуклеотидов и флавинов и, как следствие, потеря клеткой способности к окислению энергетических субстратов, т.е. формируется «субстратный голод». Нарастание кислородной недостаточности приводит к подавлению или полной инактивации электротранспортной функции дыхательной цепи в области цитохромов В-С, что отражает прекращение дыхания и окислительного фосфорилирования. Именно в этот период уровень энергетического дефицита становится достаточным для запуска основных механизмов, приводящих к нарушению и гибели клетки. Снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата (АДФ) и, как следствие, стремительное повышение уровня аденозинмонофосфата (АМФ) сопровождается активацией протеинкиназной системы и является дополнительным механизмом разрушения мембран нейрона. Снижение содержания АТФ, повышение уровня неорганического фосфора, формирование лактат-ацидоза приводит к обессточиванию Na^+/K^+ -АТФазной ферментной системы, которая управляет энергозависимым ионным транспортом. Нарушение активного ионного транспорта обуславливает пассивный отток K^+ из клетки и приток Ca^{++} и приводит к деполяризации мембран нейрона. В связи с энергодефицитом и лактат-ацидозом нарушается секвестрация Ca^{++} в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, а также усиливается высвобождение Ca^{++} из органелл. Внутриклеточное накопление Ca^{++} при мозговой ишемии усиливает угнетение окислительного фосфорилирования и катаболизм. Таким образом, уже на стадии патобиохимических реакций, вызванных энергодефицитом, начинается процесс накопления Ca^{++} и запускаются ключевые механизмы гибели нейрона при ишемии.

Другим более важным путем поступления Ca^{++} в клетку являются агонистзависимые Ca^{++} -каналы, регулируемые рецепторами, которые активируются аминокислотными нейротрансмиттерами — глутаматом и аспартатом. В 80-е годы XX столетия была сформулирована теория эксайтотоксичности, заключающаяся в том, что из окончаний ишемизированных нейронов высвобождается избыточное цитотоксическое количество глутамата и аспартата в межклеточное пространство, которое запускает в действие каскад патобиохимических процессов, приводящих к гибели нейрона. Основное влияние на экстрацеллюлярные уровни аспартата и глутамата, а следовательно, на выраженность эксайтотоксичности оказывает степень энергодефицита. Усиление выброса глутамата развивается при увеличении K^+ в экстрацеллюлярном

пространстве, а увеличение во внеклеточной среде Na^+ изменяет Na^+ -зависимый отток глутамата из синаптической щели. Таким образом, в условиях снижения мозгового кровотока менее 20 мл/100 г/мин и на фоне развития энергодефицита нарушается высокоселективная система транспорта глутамата и аспартата из синаптической щели в астроглию и изменяется система путей преобразования медиаторов. Эти изменения приводят к тому, что абсолютная концентрация и время пребывания глутамата и аспартата в синаптической щели превышают допустимые пределы и процесс деполяризации мембран нейронов приобретает необратимый характер. Так, у больных с каротидным ишемическим инсультом в первые 6 часов заболевания концентрация глутамата в цереброспинальной жидкости в 18 раз превышала контрольные значения. Установлено, что динамика концентраций нейротрансмиттерных аминокислот зависит от тяжести ишемии мозга и имеет прогностическое значение. Накопление в синаптической щели высоких концентраций возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот обуславливает перевозбуждение глутаматных рецепторов. Наибольшее значение в процессе развития ишемической патологии мозга играет активность ионотропных глутаматных рецепторов: N-метил-D-аспартат (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA), каиновой кислоты и α -2-амино-4-фосфорномасляной кислоты (L-AP_4). В настоящее время наиболее изучены NMDA-рецепторы. Перевозбуждение NMDA-рецепторов приводит к «шоковому» открытию Ca^{++} -каналов и мощному притоку Ca^{++} в нейроны с внезапным увеличением его концентрации. NMDA-рецептор представляет собой сложное надмолекулярное образование, имеющее несколько сайтов регуляции: сайт специфического связывания медиатора (глутаматный сайт), сайт специфического связывания коагониста (глициновый сайт), а также сайты, расположенные на мембране (полиаминовый сайт) и в ионном канале, сопряженном с рецептором (фенциклидиновый сайт). В исследованиях, проведенных в Институте мозга РАН, было установлено, что в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом титр аутоантител к фенциклидинсвязывающему белку NMDA-рецепторов в 5 раз превышал норму уже через 3 часа от начала заболевания. Степень повышения титра аутоантител к глутаматным NMDA-рецепторам коррелировала с тяжестью инсульта. Развитие эксайтотоксичности глутамата в условиях ишемии может происходить и при активации AMPA- и каинатных рецепторов. Так, активация AMPA- и каинатных рецепторов в ишемизированном мозге усиливает входящий ток Na^+ (через AMPA- и потенциалзависимые натриевые каналы), а также ионов Cl^- и H_2O и вызывает осмотическое набухание клеток и снятие магниевого блока

NMDA-рецепторов, в результате чего происходит кратковременная деполяризация постсинаптической мембраны и усиление притока Ca^{++} в клетку через агонистзависимые (NMDA-рецепторы) каналы. Удельный вес AMPA/каинатной эксайтотоксичности может увеличиваться за счет повышения внеклеточного лактат-ацидоза. В ряде работ показано, что NMDA- и AMPA-эксайтотоксичность является преобладающим механизмом, запускающим каскад дальнейших патобиохимических реакций, приводящих к гибели клеток мозга. Таким образом, первый этап глутамат-кальциевого каскада характеризуется нарушением энергетического метаболизма (активацией гликолиза, дискоординацией в цикле Кребса, торможением дыхания в митохондриальной цепи, дефицитом АТФ), усилением выброса возбуждающих аминокислотергических нейротрансмиттеров, развитием глутаматной эксайтотоксичности и «шоковым» притоком Ca^{++} в нейроны [6–12].

Второй этап — амплификация, он характеризуется внутриклеточным накоплением ионов Ca^{++} , распространяющейся глутаматной эксайтотоксичностью. Значимость механизмов кальцийопосредованной эксайтотоксичности в развитии острой церебральной ишемии и формировании инфаркта мозга подтверждена серией работ. Так, нарастание внутриклеточного уровня Ca^{++} в сочетании с повышением диацилглицерола изменяет активность ферментов, модифицирующих мембранные белки, и особенно глутаматные рецепторы, тем самым увеличивая чувствительность нейронов к возбуждающим сигналам глутамата. В результате этого повышенная возбудимость может способствовать дальнейшему накоплению Ca^{++} и усилению выделения глутамата, причем одна массивно деполяризованная клетка индуцирует количество глутамата, необходимое для возбуждения соседних нейронов. Таким образом, происходит повреждение соседних нейронов, индуцирование дальнейшего выброса нейротрансмиттера и развитие механизма распространения глутаматной эксайтотоксичности. Альтернативной причиной повышения концентрации внеклеточного глутамата в соседних с ишемизированными клетками нейронах является распространяющаяся депрессия — феномен, при котором развивается преходящее нарушение ионного градиента мембран клеток мозга, имеющее форму волны, движущейся по тканям мозга. Для распространяющейся депрессии характерны увеличение Ca^{++} , Na^+ , Cl^- и H_2O внутри нейрона, а K^+ — снаружи. Имеются данные об участии распространяющейся депрессии в ухудшении митохондриального дыхания, усилении лактат-ацидоза и в расширении инфарктной зоны при фокальной ишемии. Кроме того, ионы Ca^{++} усиливают образование арахидоновой кислоты под действием фосфолипазы А, образование ксантинооксидазы из ксантиндегидрогеназы. В

последние годы появились данные о том, что наряду с Ca^{++} в механизмах ишемического повреждения мозга принимают участие и ионы Zn^{++} , в связи с чем возникло понятие Zn^{++} -опосредованной эксайтотоксичности. Причем Zn^{++} -опосредованная гибель нейронов наиболее часта при глобальной ишемии. Механизм Zn^{++} -опосредованной эксайтотоксичности заключается в том, что Zn^{++} воздействует на ряд рецепторов и каналов подобно глутамату, особенно в отношении CA_3 -нейронов. Кроме того, избыток Zn^{++} в нейронах усиливает их деполяризацию, снижает АТФ и, усугубляя явления энергодифицита, инициирует процессы апоптоза. Также Ca^{++} участвует в ферментативном распаде фосфолипидов в наружной мембране нейрона. Так, уже через 30 минут ишемии разрушается 16 % мембранного фосфатидилэтаноламина и высвобождается 37 % арахидоновой кислоты, метаболизм которой сопряжен с образованием простагландинов, тромбоксанов, гидроксид- и гидропероксижирных кислот, лейкотриенов и липоперекисей. Описана роль избытка Ca^{++} в подавлении активности каталазы в ишемизированном мозге [13–15].

Третий этап — экспрессия. На этом этапе происходит развитие оксидативного стресса и накопление низкомолекулярных цитотоксических продуктов. Развитие оксидативного стресса в условиях ишемии головного мозга протекает в несколько стадий, и наиболее важной является продукция АФК. В настоящее время выделяют десять видов АФК, имеющих разную реакционную способность, характеризующихся различным временем жизни и выполняемыми функциями (табл. 1) [16].

АФК образуются на всех этапах глутамат-кальциевого каскада, но большинство исследователей ведущую роль в индукции АФК при ишемии мозга отводят глутамат- и аспартатергическим системам. Так, активация NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране глутаматергического синапса приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{++} и продукции АФК (супероксид-радикала, гидроксил-радикала, NO-радикала). В этих нейронах происходит активация Ca-зависимой нейрональной NO-синтазы, что приводит, во-первых, к гиперпродукции NO-синтазы, а во-вторых, в условиях дефицита субстрата NO-синтазы — L-аргинина — к образованию супероксид-радикала и гидроксил-радикала. При взаимодействии супероксид-радикала и NO образуется более агрессивная молекула — пероксинитрит (ONOO^-), которая вызывает повреждение макромолекул. В последнее время появились работы, в которых убедительно доказывается роль NO и ONOO^- в патогенезе нейродеструктивных заболеваний. Более существенная роль в образовании NO и ONOO^- в условиях нейродеструкции принадлежит индуцибельной NO-синтазе, которая менее зависима от Ca^{++} и экспрессируется в глиальных клетках под действием различных цитокинов (интерлейкин 1-бета (IL-1 β), фактор некроза опухоли альфа

Таблица 1. Основные виды АФК

Вид АФК	Химический символ	Время полужизни при t° 37 °С, с	Свойства
Супероксид-радикал	$O_2^{\cdot -}$	10^{-6}	Хороший восстановитель, умеренный окислитель. Обладает свойствами мессенджера при возбуждении NMDA- и AMPA-рецепторов. Окисляет SH- и NH_2 -группы макромолекул. Вазоконстриктор
Гидроксил-радикал	OH^{\cdot}	10^{-9}	Мощный окислитель. Активен в реакциях ацепции, донирования и переноса электронов. Участвует в окислительной модификации белка (ОМБ) и нуклеиновых кислот, простагландинов
Перекись водорода	H_2O_2	10–100	Оксидант. Обладает высокой диффузной способностью. Активирует факторы транскрипции NF-каппа В, аro-1, регулирует синтез COX-1 и iNOS
Синглетный кислород	O_2^{\cdot}	10^{-6}	Мощный окислитель
Молекулярный кислород	O_2	$> 10^{-2}$	Умеренный окислитель
Пероксильный радикал	ROO	10^{-2}	Характеризуется более низкой, чем у OH, окислительной способностью, но более высокой диффузией
Алкоксильный радикал	RO $^{\cdot}$	10^{-6}	Активен при взаимодействии с липидами, приводит к их окислительной модификации
Монооксид азота	NO $^{\cdot}$	10^{-3}	Умеренный окислитель, хорошо диффундирует. Обладает свойствами мессенджера. Участвует в экспрессии генов
Пероксинитрит	ONOO $^{\cdot -}$	10^{-7}	Мощный окислитель. Участвует в реакции нитрования тирозина, окислении SH $^+$ групп и металлопротеинов, разрыве цепей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), активирует поли(АДФ-рибоза)полимеразу, инициирует апоптоз
Гипохлорит	OCl $^{\cdot -}$	10^{-6}	Мощный окислитель. Характеризуется более высокой, чем у ONOO $^{\cdot -}$, диффузной способностью, участвует в окислении сульфоновых и дисульфоновых групп белков и ДНК, хлорировании тирозина

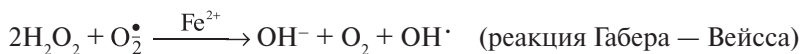
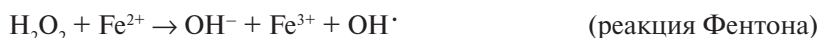
(TNF- α), индуцируемый при гипоксии фактор 1 — hypoxia inducible factor 1 (HIF-1)) и регулируется факторами транскрипции (NF-каппа В, JNK, c-fos) [17–20]. Такие данные получены при перевязке средней мозговой ар-

12

терии, двусторонней перевязке общих сонных артерий, а также у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и каротидным инсультом. Каинатные и АМРА-рецепторы также участвуют в Ca^{++} -зависимой активации АФК за счет изменения токов Na^+ и K^+ , изменения энергетической активности нейрона и активации потенциалзависимых Ca^{++} -каналов. Все ионотропные глутаматные рецепторы опосредованно участвуют в генерации АФК биоэнергетическими системами нейрона за счет снижения потенциала на мембране митохондрий и накопления восстановленных форм пиридин-нуклеотидов. Другим не менее важным источником образования АФК при ишемии мозга является реакция окисления гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, катализируемая ксантиндегидрогеназой, которая превращается в ксантиноксидазу и генерирует супероксид-радикал. В протолитическом образовании ксантиноксидазы из ксантиндегидрогеназы активное участие принимает Ca^{++} , повышение уровня которого происходит при активации NMDA-рецепторов. Кроме того, ксантиноксидаза превращается из ксантиндегидрогеназы при окислении SH-групп в молекуле последней под действием таких АФК, как ONOO^- и супероксид-радикал. Этот способ модификации ксантиндегидрогеназы наблюдается в более поздние сроки ишемии мозга. Подобный механизм образования АФК описан при гипоксии, модельном ОНМК и черепно-мозговой травме. Усиление продукции АФК в ксантиноксидазной реакции может происходить в условиях формирования энергодефицита и деградации адениловых нуклеотидов. При наличии в среде металлов переменной валентности, таких как железо или цинк, в этой реакции образуется более реакционная молекула — гидроксил-радикал [19, 20, 21–24].

Образование АФК в условиях ишемии мозга происходит при неферментативном окислении 6-гидроксидопамина и 6-аминодопамина, накопление которых может происходить при стимуляции адренергических нейронов. Участие катехоламинов в продукции АФК может также реализовываться через интенсификацию глюкозомонофосфатного шунта в нейтрофилах [22, 23].

Определенная роль в образовании АФК в условиях ишемии принадлежит железу (II), а точнее окислительно-восстановительной паре $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$. Присутствие железа обязательно во всех системах образования супероксид-радикала из кислорода (микросомы, митохондрии, метаболизм катехоламинов, ксантиноксидазная реакция), а особенно при образовании OH^\bullet в реакциях Фентона и Габера — Вейсса.



Необходимо отметить, что свободное железо (II) участвует в образовании АФК в основном на инициальных этапах развития глутамат-кальциевого каскада и высокий уровень железа в нервной ткани зависит от повышения концентрации Ca^{++} в этих же системах.

В условиях циркуляторной ишемии мозга увеличение концентрации Fe^{2+} в ткани мозга наблюдается через 60 мин, причем в ранние сроки ишемии повышение железа происходит за счет его декомпартментализации, а в более поздние сроки (1-е — 3-и сутки) — вследствие его выхода из ферритина, что обуславливает всплеск реакции свободнорадикального окисления (СРО) в эти сроки. Усиление реакций Фентона и Габера — Вейсса в условиях ишемии происходит также за счет увеличения восстановленных форм пиридиннуклеотидов, которые обеспечивают переход Fe^{3+} в Fe^{2+} . Кроме железа, участие в образовании АФК в ишемизированном мозге, особенно в нейронах CA_3 , играет Zn^{2+} , а в некоторых случаях и одновалентная медь (Cu^+). При ишемии резко возрастает образование АФК в митохондриях при разобщении дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования. Причем скорость образования АФК находится в прямой зависимости от степени блокирования дыхательной цепи. Данный процесс приводит к восстановлению переносчиков на предшествующих блокаде участках, особенно ротенон- и актиномицинзависимых, которые способствуют усилению блокады и утечке электронов и в конечном итоге гиперпродукции АФК. Ферментативные комплексы дыхательной цепи митохондрий, генерирующие АФК (НАДН-зависимая дегидрогеназа, НАД-зависимая убихинонредуктаза), активируются в ответ на снижение мозгового кровотока менее 20 мл/100 г/мин. В условиях O_2 -дефицита в тканях мозга резко повышается уровень восстановленных форм коферментов — НАДН, НАДФН, убихинонов, что приводит к одноэлектронному восстановлению O_2 до $\text{O}_2^{\cdot -}$. Кроме того, активация АФК митохондриями возрастает под действием ИЛ-1 β и TNF- α . Миграция фагоцитов в область ишемического повреждения приводит к концентрации в ней миелопероксидазы, которая при наличии своего субстрата гидропероксида способна быстро вырабатывать гипохлорит-анион [11, 22, 24, 25–27].

Образование АФК в фагоцитах, особенно в нейтрофилах, может происходить и за счет систем стимуляции глюкозомонофосфатного пути — окисления НАДФН, катализируемое Mn^{2+} и миелопероксидазой, НАДФ-оксидазой, аскорбиновой кислотой. Также АФК образуются в процессе активации НАДФ-оксидазы в фагоцитирующих клетках крови (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги) под действием цитокинов (ИЛ-1 β , TNF- β , интерферон гамма (IFN- γ)), некоторых ростовых факторов. В этих условиях (так называемый окислительный взрыв) в нейтрофилах

до 90 % потребляемого O_2 восстанавливается до O_2^- . Усиление образования АФК в ишемизированном мозге происходит при снижении функциональной активности антиоксидантной системы нейрона. В настоящее время выделяют четыре группы антиоксидантной системы нейрона.

К первой группе антиоксидантной системы относят жирорастворимые эндогенные антиоксиданты: токоферолы, убихиноны, ретинолы и мелатонин. Многочисленными работами показано, что в условиях острой ишемии мозга токоферолы и другие липофильные антиоксиданты не оказывают нейропротективного действия.

Так, моделирование ишемии мозга окклюзией сонных артерий, средней мозговой артерии, фотоиндуцированным тромбозом показало, что на фоне развития оксидативного стресса в мозге и накопления модифицированных и окисленных продуктов концентрация α -токоферола и других липофильных антиоксидантов не менялась.

По всей видимости, защитное действие этой группы антиоксидантов реализуется при нейродегенеративных заболеваниях и старении.

Ряд авторов считает, что из этой группы значение имеет только мелатонин. Мелатонин ингибирует OH^\cdot и гидроперекиси липидов, тормозит образование $ONOO^-$. Мелатонин в условиях ишемии усиливает экспрессию генов, ответственных за синтез супероксиддисмутазы (СОД). Отмечено, что у животных с низким содержанием мелатонина в мозге летальность при перевязке сонных артерий была выше, чем у животных с нормальной его концентрацией. Подобный факт послужит для использования мелатонина в качестве нейропротективного средства. Наибольшее значение в защите нейрона в условиях ишемии имеет вторая группа, к которой относят антиоксидантные (АО) ферменты — СОД, каталазу, глутатионредуктазу, соединения, которые содержат тиоловые и селеногруппы (цистеин, метионин и цистин), а также гистидинсодержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин). Наибольшее значение в антиоксидантной защите нейрона имеет Zn-Cu-СОД. Именно Zn-Cu-СОД находится у самых истоков образования АФК и представляет наиболее важный уровень защиты. Многие патологии человека, сопровождающиеся и, возможно, вызываемые ростом АФК, протекают на фоне пониженной активности или генетически обусловленного дефицита СОД. Таковы боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания. Восстановление активности мозга после перенесенного инсульта также протекает на фоне пониженного уровня СОД. Установлено, что количество погибших нейронов больше у мышей с генетически обусловленным дефицитом СОД при перевязке средней мозговой артерии. Нейроны с дефицитом СОД менее устойчивы к повышенным концентрациям глутамата, перекиси

водорода и доноров NO в опытах *in vitro*. Для полноценной работы СОД необходима функционально активная каталаза и низкомолекулярные тиолсодержащие антиоксиданты (цистеин, цистин), контролирующиеся уровнем H_2O_2 . Дело в том, что особенностью функционирования СОД является то, что в присутствии избыточного количества H_2O_2 она может образовывать гидроксил-радикал, который атакует саму белковую молекулу СОД, приводя ее к окислению, фрагментации и потере активности. Гистидинсодержащие дипептиды (карнозин, гомокарнозин, анзерин), по данным некоторых исследователей, являются ловушкой наиболее мощного окислителя — синглетного кислорода, супероксид-радикала и гипохлорит-аниона, тем самым снижая степень окислительной модификации и фрагментации белка и количество у них поперечных сшивок. Новый механизм антиоксидантной защиты в виде избыточной экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 выявлен в нейронах. Считают, что Bcl-2 является металлсодержащим белком, тушителем свободных радикалов и АФК [22, 24, 28–30].

Третью защитную систему нейрона составляют два фермента — глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза. Основной функцией данных ферментов является восстановление гидроперекисей до спиртов. Кроме того, глутатионтрансфераза и ее изоферменты активны по отношению к продукции СРО в нейроне в процессе ишемии. Так, изофермент крыс 5–5 высокоактивен в отношении продуктов окислительной модификации нуклеиновых кислот и является единственной изоформой, которая выявлена в ядре клетки. Глутатионтрансфераза A_3-A_3 у мышей способна к эффективной детоксикации гидропероксидов жирных кислот, а некоторые изоформы — к эффективной детоксикации 4-гидроксиалкеналей.

Четвертая защитная система существует для детоксикации Fe^{2+} и представлена церулоплазмином, трансферрином, ферритином и лактоферрином. Данная система регулирует металлкатализируемые реакции образования гидроксил-радикала (реакции Фентона и Габера — Вейсса). В условиях ишемии мозга недостаток данных белков приводит к усилению СРО и более выраженному неврологическому дефициту. Применение церулоплазмينا в условиях перевязки средней мозговой артерии уменьшало летальность животных, а у выживших достоверно снижало развитие тяжелой неврологической симптоматики.

Резкое усиление продукции АФК в условиях антиоксидантной недостаточности приводит к развитию оксидативного стресса, являющегося основным универсальным механизмом повреждения головного мозга.

В условиях оксидативного стресса АФК атакуют макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной моди-

фикации и деструкции. Мембраны нейрона характеризуются высоким содержанием арахидоновой, декозагексаеновой и других полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), легко окисляемых под действием АФК, особенно супероксид-радикала и гидроксил-радикала. Окисление жирных кислот мембран носит цепной характер и идет по свободнорадикальному механизму с промежуточным образованием нестабильных алкоксильных и пероксильных радикалов и в конечном итоге с образованием стабильных продуктов: п-алкеналей, 2-алкеналей, 2,4-алкадиенов, алкатриенов, α -гидроксиалкеналей, гидропероксиалкенов и малонового диальдегида (МДА). Кроме малонового диальдегида, основными продуктами окисления жирных кислот, соответственно ω -6 ПНЖК и ω -3 ПНЖК, являются гексеналь, 4-гидрокси-2,3-трансноненаль, пропаналь, 4-гидрокси-2,3-трансгексеналь, а также 4-гидроксиоктеналь, 4-гидроксидекаеналь [19, 22, 24, 25].

В многочисленных работах показано, что при различных моделях ишемии мозга уже минимум через 15 мин ишемии в тканях мозга достоверно наблюдается рост алкадиенов, триенов и малонового диальдегида.

Пероксидные продукты окисления мембранных липидов нарушают регулярную упаковку мембранного бислоя и вызывают образование дефектных зон в мембране. Алкенали и гидроксиалкенали, особенно продукт окисления ω -6 ПНЖК — 4-гидрокси-2,3-трансноненаль, образуют аддукты с фосфолипидами, белками, нуклеиновыми кислотами, приводя к их повреждению [24].

Малоновый диальдегид, взаимодействуя с белками и нуклеиновыми кислотами, кроме того, вызывает образование межмолекулярных сшивок, причем это свойство усиливается при ацидозе. Подобное действие альдегидов и гидроксиалкеналей приводит к изменению структуры рецепторов, ионных каналов, цитоскелета клетки, ферментов, торможению синтеза внутриклеточных посредников и вызывает деструкцию ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК) [31].

В литературе накоплены многочисленные данные, касающиеся изучения механизмов перекисного окисления липидов и его роли в нормальном и патологическом функционировании клеток, однако АФК вызывают и окислительную модификацию белков [32–35]. Считают, что в состоянии окислительного стресса атаке АФК подвергаются не липиды, а в первую очередь белки плазматических мембран [32, 35, 36]. Подтверждением этого может служить феномен, названный Бергельсоном [цит. по 37] «молекулярной памятью липидов». Суть его заключается в том, что многие краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные

параметры функционирования мембранного бислоя. При воздействии соответствующего агента на мембранный белок-рецептор конформация последнего изменяется и в дальнейшем индуцирует изменение белок-липидных контактов, состояние липидов, окружающих белок. Эти изменения состояния липидов сохраняются и после отщепления лиганда от рецептора, т.е. служат способом закрепления рецептора в возбужденной конформации. Таким образом, «память» липидов обеспечивает усиление сигнала, передаваемого из внешней среды на клеточную мембрану [38].

ОМБ особая роль принадлежит гидроксил-радикалу, NO-радикалу, пероксинитриту, гипохлориданион-радикалу. В результате окислительной модификации белков образуются: ортотирозин, 6-нитротриптофан, 3-нитротирозин, 2-оксогистидин, в белковой молекуле возникают карбонильные, сульфоновые группы, битирозиновые сшивки, а также повышается степень фрагментации молекул [20, 24, 32, 39–44]. Многие авторы считают, что дитирозин является специфическим маркером окислительного стресса головного мозга [24, 32, 45]. Окислительная модификация белковых молекул приводит к нарушению метаболических систем нейрона. Так, гидроксил-радикал и пероксинитрит модифицируют тирозинкиназу (ключевое звено нейротрофики), Na^+/K^+ -АТФазу, ксантиндегидрогеназу, супероксиддисмутазу и другие ферменты, участвующие в утилизации глутамата в астроглии. Появляются карбонильные и карбоксильные группы, возникают битирозиновые сшивки и повышается степень дефрагментации молекулы. Кроме того, АФК модифицируют антиапоптозные белки (Bcl-2 и другие), снижая их функции, а избыток NO-радикала усиливает синтез проапоптических белков (fas и apo-1), приводя к апоптической гибели нейрона [46, 47].

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что в развитии патологических изменений, сопряженных с ишемическим повреждением головного мозга, большую роль играет СРО, в частности ОМБ [24, 32, 48–52].

Отрицательный эффект окислительно-модифицированных белков в клетке, по мнению ряда авторов, связан с тем, что окисленные белки способны выступать в качестве источника свободных радикалов, истощать запасы клеточных антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота и глутатион. *In vitro* показано, что продукты свободнорадикального окисления белков опосредуют окислительные повреждения ДНК [53]. Также перекисное окисление белков приводит к снижению функции белков в цепи переносчиков электронов, активности АТФазы, избирательности действия транспортных пор. Изменение redox-потенциала митохондриальной мембраны может отражаться на дисфункции каскада дыхательной цепи, нарушая метаболизм в нейрональной клетке [24, 54,

55]. Следовательно, окисленные протеины являются не только «свидетелями», но и активными участниками свободнорадикального повреждения клетки. Окислительная модификация белков играет ключевую роль в молекулярных механизмах окислительного стресса и является пусковым механизмом в окислительной деструкции других молекул клетки (липиды, ДНК). Избыток АФК в нейроне, особенно $\text{OH}\cdot$ и ONOO^- , способен подвергать окислительной модификации нуклеиновые кислоты, в результате чего происходит повреждение оснований, повреждение дезоксирибозы и появление новых ковалентных связей (сшивок).

Наиболее подвержены окислению пиримидиновые основания в положении C_5 – C_6 , образуя тимидингликоль, тимингликоль, цитозингликоль, которые могут подвергаться гидролитическому дезаминированию, превращаясь в производные метилурацила. Причем наибольшее значение в качестве маркера окислительного повреждения этих оснований имеют тимидингликоль и 5-гидроксиметилурацил, обнаруживаемые в моче больных нейродегенеративными патологиями (инсульты, ЧМТ). Синглетный кислород и гидроксид-радикал модифицируют пурины, подвергая их вначале гидроксигированию с образованием 8-гидроксиаденина, 8-гидроксигуанина, 8-гидро-2-дезоксигуанозина, а в дальнейшем приводя к возможному разрыву соединенного с пиримидиновым имидазольного кольца, с образованием формамидпиримидиновых остатков. В ряде исследований как в эксперименте, так и в клинике убедительно показано, что окислительная модификация пуриновых оснований ДНК имеет место в основном при нейродегенеративных патологиях, возрастных изменениях мозговой ткани, опухолевом процессе; в условиях ишемического повреждения мозга модификация пуриновых оснований занимает крайне незначительное место или не выявлена совсем. Гидроксигированные продукты модификации гуанина, в частности 8-гидрокси-2-дезоксигуанина, являясь высокомутagenным соединением и присутствуя в матрице митохондриальной ДНК, участвуют в развитии митохондриальной дисфункции и гибели клетки. Наиболее часто образуемые в условиях ишемии мозга тимидингликоль и 5-гидроксиметилурацил проявляют слабые мутагенные свойства, но являются цитотоксическими соединениями, тормозят репликацию, приводят к нарушению экспрессирующего геномного синтеза функциональных, структурных и регуляторных продуктов (ферментов, медиаторов, цитокинов, регулирующих белков, гормонов), увеличению проапоптических генов CD95, снижению экспрессии белка Bcl-2. Окислительной атаке АФК подвергается и дезоксирибоза в положении $\text{C}1'$, что ведет к появлению участка без основания, $\text{C}4'$, что вызывает фрагментацию ДНК. Оксидативный стресс

в условиях ишемии мозга вызывает образование ковалентных связей между ДНК и белками, например между метильной группой тимина и кислородом тирозина и между соседними пиримидиновыми и пуриновыми остатками. Однако наибольшее значение в нейродеструкции имеет окислительная модификация пиримидиновых оснований. Таким образом, неконтролируемая продукция АФК биоэнергетическими и нейрохимическими системами нейрона и дальнейшее развитие оксидативного стресса, являющегося важным звеном повреждающего действия глутамат-кальциевого каскада, вызывает каскад необратимых нарушений в нейроиммунно-эндокринных взаимодействиях, метаболизме и структуре ишемизированного мозга [32, 54–62].

В свете современных представлений о патогенезе мозгового инсульта формирование ишемического каскада повреждения мозга можно представить схемой последовательных этапов: 1) снижение мозгового кровотока; 2) глутаматная эксайтотоксичность; 3) внутриклеточное повышение кальция; 4) активация Са-зависимых ферментов; 5) повышение синтеза АФК и развитие оксидативного стресса; 6) митохондриальная дисфункция; 7) экспрессия генов раннего реагирования, локальная воспалительная реакция, нейроапоптоз.

РАЗДЕЛ 2. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ЕЕ РЕГУЛЯТОРНАЯ И ДЕСТРУКТИВНАЯ РОЛЬ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. НЕЙРОАПОПТОЗ

Снижение доставки кислорода к нервной клетке в условиях острой ишемии приводит к ряду регуляторных функционально-метаболических изменений в митохондриях, среди которых нарушения состояния митохондриальных ферментных комплексов (МФК) играют ведущую роль и которые приводят к подавлению аэробного синтеза энергии. Общая ответная реакция организма на острую кислородную недостаточность характеризуется активацией срочных регуляторных компенсаторных механизмов. В нейрональной клетке включаются каскадные механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции, ответственные за экспрессию генов и формирование адаптивных признаков. Такая активация проявляется уже через 2–5 минут кислородного голодания и протекает на фоне снижения дыхания, связанного с подавлением МФК-1. Подтверждением вовлечения в адаптивные процессы внутриклеточных сигнальных систем, необходимых для формирования геномзависимых адаптивных реакций, являются активация протеинкиназ — конечных звеньев этих систем, открытие мито- K_{ATP} -канала, усиление связанного с ним АТФ-зависимого транспорта K^+ , повышенная генерация H_2O_2 .

На этом этапе приспособительных реакций ключевая роль отводится семействам так называемых ранних генов, продукты которых регулируют экспрессию генов позднего действия. На сегодняшний день установлено, что в мозге к таким генам относятся NGFI-A, c-jun, junB, c-fos, играющие важную роль в процессах нейрональной пластичности, обучения, выживаемости/гибели нейронов. В том случае, когда прекондиционирование оказывало защитное действие и корригировало нарушения, вызванные тяжелым гипоксическим воздействием в чувствительных к гипоксии структурах мозга, наблюдалось повышение экспрессии мРНК всех этих генов, так же как и мРНК генов митохондриальных антиоксидантов [63–66].

Более длительное пребывание в условиях сниженного содержания кислорода сопровождается переходом на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза, который характеризуется экономизацией энергетического обмена (изменением кинетических свойств ферментов окислительного метаболизма, которому сопутствует увеличение эффективности окислительного фосфорилирования, появлением новой популяции мелких митохондрий с набором ферментов, позволяющих им работать в этом новом режиме). Кроме того, в данных условиях адаптация к гипоксии на клеточном уровне тесно связана с транскрипционной экс-

прессией индуцируемых гипоксией генов позднего действия, которые участвуют в регуляции множественных клеточных и системных функций и необходимы для формирования адаптивных признаков. Известно, что при низких концентрациях кислорода этот процесс контролируется прежде всего специфическим транскрипционным фактором, индуцируемым при гипоксии во всех тканях (HIF-1). Этот фактор, открытый в начале 90-х годов, функционирует как главный регулятор кислородного гомеостаза и является механизмом, с помощью которого организм, отвечая на тканевую гипоксию, контролирует экспрессию белков, ответственных за механизм доставки кислорода в клетку, т.е. регулирует адаптивные ответы клетки на изменения оксигенации тканей [67].

В настоящее время для него идентифицировано более 60 прямых генов-мишеней. Все они способствуют улучшению доставки кислорода (эритропоэза, ангиогенеза), метаболической адаптации (транспорту глюкозы, усилению гликолитической продукции АТФ, ионному транспорту) и клеточной пролиферации. Продукты регулируемых HIF-1 действуют на разных функциональных уровнях. Конечным результатом такой активации является увеличение поступления O_2 в клетку.

Идентификация и клонирование HIF-1 позволили установить, что он представляет собой гетеродимерный redox-чувствительный белок, состоящий из двух субъединиц: индуцибельно экспрессируемой кислородочувствительной субъединицы HIF-1 α и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β (транслокатор арилгидрокарбонowego ядерного рецептора — aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator — ARNT). Гетеродимеризуясь с арилкарбонowym рецептором (AHR), он образует функциональный диоксиновый рецептор. Известны и другие белки семейства HIF-1 α : HIF-2 α , HIF-3 α . Все они принадлежат к семейству основных белков, содержащих в аминокислотной концевой части каждой субъединицы базисный домен «спираль — петля — спираль» (basic helix-loop-helix — bHLH), характерный для самых различных транскрипционных факторов и необходимый для димеризации и связывания ДНК [68].

HIF-1 α состоит из 826 аминокислотных остатков (120 kD) и содержит два транскрипционных домена в С-терминальном конце. В нормоксических условиях его синтез происходит с невысокой скоростью и его содержание минимально, так как он подвергается быстрой убиквитинации и деградации протеосомами. Этот процесс зависит от взаимодействия имеющегося в первичной структуре HIF-1 α и специфичного для него кислородозависимого домена деградации (ODDD — oxygen dependant domen degradation) с широко распространенным в тканях белком von Hippel Lindau (VHL) — супрессором опухолевого роста, который действует как протеинлигаза.

Молекулярной основой для такой регуляции является O_2 -зависимое гидроксилирование двух его пролиновых остатков P402 и P564, входящих в структуру HIF-1 α , одним из трех ферментов, известных под общим названием «белки пролилгидроксилазного домена (PHD)», или «HIF-1 α -пролилгидроксилазы», что необходимо для связывания HIF-1 α с белком VHL. Обязательными компонентами процесса являются также α -кетоглутарат, витамин С и железо. Наряду с этим происходит гидроксилирование остатка аспарагина в С-терминальном транскрипционном домене (С-TAD), что приводит к подавлению транскрипционной активности HIF-1 α . После гидроксилирования остатков пролина в ODDD и остатка аспарагина происходит связывание HIF-1 α с белком VHL, которое делает доступной эту субъединицу протеосомной деградации.

В условиях резкого дефицита кислорода кислородозависимый процесс гидроксилирования пролиловых остатков, характерный для нормоксии, подавляется. В силу этого VHL не может связаться с HIF-1 α , его деградация протеосомами ограничивается, что делает возможным его аккумуляцию. В отличие от этого p300 и CBP могут связываться с HIF-1 α , так как этот процесс не зависит от аспарагинилгидроксилирования. Это обеспечивает активацию HIF-1 α , его транслокацию в ядро, димеризацию с HIF-1 β , приводящую к конформационным изменениям, образованию транскрипционного активного комплекса (HRE), запускающего активацию широкого спектра HIF-1-зависимых генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков в ответ на гипоксию [69–72].

Вышеприведенные механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции происходят в клетке при ее адаптации к гипоксии. В случае, когда наступает дезадаптация, в клетке накапливается значительная концентрация АФК, активизируются процессы ее апоптической гибели.

В последнее время активация нейроапоптоза, по мнению многих исследователей, является первопричиной развития стойких нарушений когнитивно-мнестических функций ЦНС. Нейроапоптоз развивается как каскадный процесс, который сопровождается активацией (индукцией образования) специфических про- или антиапоптических белков, а также особых протеолитических ферментов — каспаз. Среди факторов запуска апоптоза следует отметить образование активных форм кислорода в процессе «извращенного» окислительного метаболизма в клетке. Существуют убедительные доказательства того, что центральная роль в продукции АФК и последующем развитии апоптоза и некроза принадлежит митохондриям, изменению проницаемости их мембран в результате формирования специфического комплекса митохондриальных пор и инициированию митоптоза [73, 74]. Первичным источником АФК оказы-

ваются митохондрии, которые играют ключевую роль в энергетическом обеспечении клетки. АФК, особенно супероксид, образуются в условиях ишемии и гипоксии в так называемых паразитарных реакциях в начальном участке дыхательной цепи митохондрий ($\text{CoQH}_2\text{-NAD}^+$) при участии NADH-CoQH_2 -редуктазы, активность которой повышается при блокаде цитохром-С-зависимого рецептора на внешней поверхности мембраны митохондрии на фоне повышения восстановленных флавинов. Кроме супероксида, ключевая роль в развитии митохондриальных нарушений и апоптоза принадлежит NO и его более агрессивной форме — пероксинитриту. Митохондрия нейронов является важным источником NO. Показано наличие конститутивной формы NOS, локализованной во внутренней мембране, и производство NO в митохондриях нейронов гиппокампа. Митохондриальная NOS при субоптимальных концентрациях L-аргинина способна продуцировать супероксид. Митохондриальная NOS значительно активируется в ответ на развитие глутаматной эксайтотоксичности и поглощение митохондриями кальция. Кроме того, в активации митохондриальной NOS определенная роль принадлежит $\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF-}\alpha$. В результате образуется пероксинитрит, способствующий открытию гигантской поры митохондрий. Пероксинитрит также нитрозилирует цитохром С в митохондриях, что приводит к изменению его функций, в частности, он становится неспособен поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи и не восстанавливается аскорбатом. Поскольку одновременно происходит выход цитохрома С (в том числе и нитрованного) в цитоплазму, то можно предполагать участие такого процесса нитрозилирования и в каких-то сигнальных процессах [75]. Пероксинитрит нитрозилирует гуанин, что приводит к разрыву цепочек ДНК и к мутациям или запуску процессов апоптоза. Избыток NO ингибирует ферменты, ответственные за репарацию ДНК, показано действие на алкилтрансферазу, формамидопиримидин-ДНК-гликозилазу и лигазу. NO активирует PARP и ADP-рибозилирование, особенно на фоне дефицита АТФ и накопления восстановленных пиридиннуклеотидов. NO позитивно влияет на синтез белка p53, который индуцирует экспрессию Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) и других апоптогенных белков, а также перемещается в митохондрию при апоптозе, что может быть одной из причин выработки АФК и снижения трансмембранного потенциала на внутренней мембране. Ныне существует обобщенное понятие «митохондриальная дисфункция». Это типовой патологический процесс, не имеющий этиологической и нозологической специфичности. Развитие митохондриальной дисфункции приводит к нарушению обратного захвата медиаторов (катехоламинов, дофамина, серотонина); нарушению ионного транспорта, генерации и проведения импуль-

са, а также синтеза белка *de novo*; нарушению процессов трансляции и транскрипции; активизируются «паразитарные» энергопродуцирующие реакции, что приводит к существенной убыли энергетических запасов нейрональной клетки. Кроме того, под действием гидроксил-радикала происходит открытие митохондриальных пор с экспрессией и выходом в цитозоль проапоптотических белков. Открытие пор происходит за счет окисления тиоловых групп цистеинзависимого участка белка внутренней мембраны митохондрий (АТФ/АДФ-антипортер), что превращает его в проницаемый неспецифический канал-пору. Открытие пор превращает митохондрии из «электростанций» в «топку» субстратов окисления без образования АТФ. В точных биохимических исследованиях было установлено, что нарушение кислородного режима тканей, гиперпродукция эксайтотоксичных аминокислот, снижение «нормальной» аккумуляции Ca^{++} митохондриями, повреждение мембраны митохондрий АФК усиливает открытие пор и высвобождение апоптогенных белков из поврежденных митохондрий [76–79]. В этом контексте существенна роль одного из нейротрофических факторов — фактора некроза опухоли (TNF- α), с которым связаны открытие пор в митохондриях, последующее нарушение их мембран и развитие митоптоза. Митохондриальная пора представляет собой канал, проходящий через обе митохондриальные мембраны и состоящий из трех белков: транслокатора адениновых нуклеотидов, потенциалзависимого анионного канала (порина) и бензодиазепинового рецептора. Когда этот комплекс связывается с Ca^{++} , через мембранную пору могут проходить вещества с небольшой молекулярной массой. Это приводит к снижению мембранного потенциала и набуханию матрикса, целостность внешней мембраны неизбежно нарушается, и из межмембранного пространства в цитоплазму выходят белки апоптоза. Их несколько: фактор, индуцирующий апоптоз (APOptosis-inducing factor — AIF), вторичный митохондриальный активатор каспаз (second mitochondria-derived activator of caspases — Smac) и некоторые прокаспазы. Индуцирующий фактор направляется прямо в ядро, где вызывает деградацию ДНК. Наряду со специфическими апоптозными белками из митохондрии через открытую пору выходит цитохром С, который в норме служит конечным звеном электронно-транспортной цепи. В цитоплазме этот белок связывается с белком Araf-1 (APOptotic protease activating factor-1 — активирующий протеазу фактор-1) и формирует апоптосомный комплекс. Он с помощью Smac и еще одного фактора (Omi/HtrA2) активирует прокаспазу-9, та, став каспазой-9, превращает два других профермента в каспазу-3 и -7; а они уже расщепляют структурные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков апоптоза [80–83].

В числе первых можно назвать, в частности, переход фосфатидилсерина в наружный мембранный слой и фрагментацию ДНК под действием АФК и NO. В этой мембране фосфатидилсерин обычно присутствует только во внутреннем липидном слое. Такое асимметричное распределение данного фосфолипида обусловлено действием особой транспортной АТРаза, переносящей фосфатидилсерин из внешнего липидного слоя плазматической мембраны во внутренний. Эта АТРаза либо инактивируется окисленной формой фосфатидилсерина, либо просто «не узнает» окисленный фосфолипид. Вот почему окисление фосфатидилсерина посредством АФК ведет к его появлению во внешнем слое плазматической мембраны. По-видимому, существует специальный рецептор, обнаруживающий фосфатидилсерин в наружном липидном слое. Предполагается, что этот рецептор, связав фосфатидилсерин, шлет внутрь клетки сигнал апоптоза [84].

Фосфатидилсерин играет ключевую роль в так называемом принудительном апоптозе, вызываемом определенным типом лейкоцитов. Клетка с фосфатидилсерином во внешнем слое клеточной мембраны «узнается» этими лейкоцитами, которые инициируют ее апоптоз. Один из апоптогенных механизмов, используемых лейкоцитами, состоит в том, что лейкоциты начинают выделять в межклеточное пространство вблизи клетки-мишени белки перфорин и гранзимы. Перфорин проделывает отверстия во внешней мембране клетки-мишени. Гранзимы входят в клетку и запускают в ней апоптоз.

Иной способ, используемый лейкоцитом для принуждения клетки-мишени к вхождению в апоптоз, состоит в ее бомбардировке супероксидом, образующимся снаружи лейкоцита посредством специальной трансмембранной дыхательной цепи плазматической мембраны. Эта цепь окисляет внутриклеточный NADPH, с которого электроны переносятся на флаavin и далее на особый цитохром b, способный окисляться кислородом с выделением супероксида снаружи лейкоцита. Супероксид и другие образующиеся из него АФК окисляют фосфатидилсерин плазматической мембраны клетки-мишени, тем самым усиливая апоптозный сигнал, посылаемый клетке этим фосфолипидом [85, 86].

Кроме того, лейкоциты включают фактор некроза опухоли. TNF связывается с его рецептором на внешней стороне плазматической мембраны клетки-мишени, что активирует сразу несколько параллельных путей запуска апоптоза. В одном из них происходит образование активной каспазы-8 из прокаспазы-8. Каспаза-8 — протеаза, расщепляющая цитозольный белок Bid с образованием его активной формы tBid (truncated Bid). tBid меняет конформацию другого белка, Вах, вызывая образование проницаемого для белков канала во внешней мембране ми-

тохондрий, что приводит к их выходу из межмембранного пространства в цитозоль.

Разнообразие путей АФК-зависимого апоптоза иллюстрирует рис. 3. Истинная картина, по всей вероятности, еще более сложна, так как помимо TNF есть и другие внеклеточные индукторы апоптоза (цитокины), действующие каждый через свой собственный рецептор. Кроме того, существуют антиапоптозные системы, противостоящие проапоптозным системам. Среди них белки типа Bcl-2, тормозящие проапоптотическую активность Вах; уже упоминавшиеся ингибиторы каспаз (IAP); белок NFκB (nuclear factor κB), индуцируемый посредством TNF. NFκB включает группу генов, среди которых есть те, которые кодируют супероксид-дисмутазу и другие антиоксидантные и антиапоптозные белки [87].

Все эти сложности отражают то очевидное обстоятельство, что для клетки «решение покончить с собой» есть крайняя мера, когда исчерпаны все другие возможности предотвращения ее ошибочных действий.

Из числа морфологических признаков наиболее характерны «отшелушивание» клетки от матрикса, сморщивание мембраны, сжатие ядра и формирование пузырьков с клеточным содержимым — апоптозных телец. Выходу цитохрома С в цитоплазму способствует снижение рН при развитии лактат-ацидоза, усиление окислительной модификации митохондриальных белков и липидов. Последнюю реакцию как раз и вызывают АФК, которые неизбежно образуются в результате «паразитарных» энергетических реакций. Цитохром С может высвобождаться в ответ на повышение концентрации ионов Ca^{++} , которое вызывает открывание поры, а также контролироваться белками семейства Bcl-2. Именно они регулируют апоптоз на уровне митохондрий. В запуске апоптоза, вызванного повреждениями ДНК, активацией онкогенов и гипоксией, принимает участие белок 53 (p53), взаимодействуя с Вах, стимулируя «рецепторы смерти» и апоптозные гены. p53 активирует модулятор суицида PUMA (p53 upregulated modulator of APOptosis), который затем связывает Bcl-2 и выводит из строя этот препятствующий апоптозу белок. Таким образом, выход цитохрома С из митохондрий уже ничем не сдерживается. Некоторые белки, связывающие ионы кальция, например ALG-2, кодируемый одноименным геном (APOptosis-linked gene-2), тоже принимают участие в развитии нейроапоптоза. Так, взаимодействием ALG-2 и белка Alix (ALG-interacting protein X, известный и как AIP1) осуществляется регуляция нейроапоптоза [88–92].

Приняв во внимание изложенное выше, можно представить себе следующий сценарий событий, призванных защитить организм от АФК, генерируемых митохондриями. Образовавшись в митохондриях, АФК вызывают открытие поры и, как следствие, — выход цитохрома С в цито-

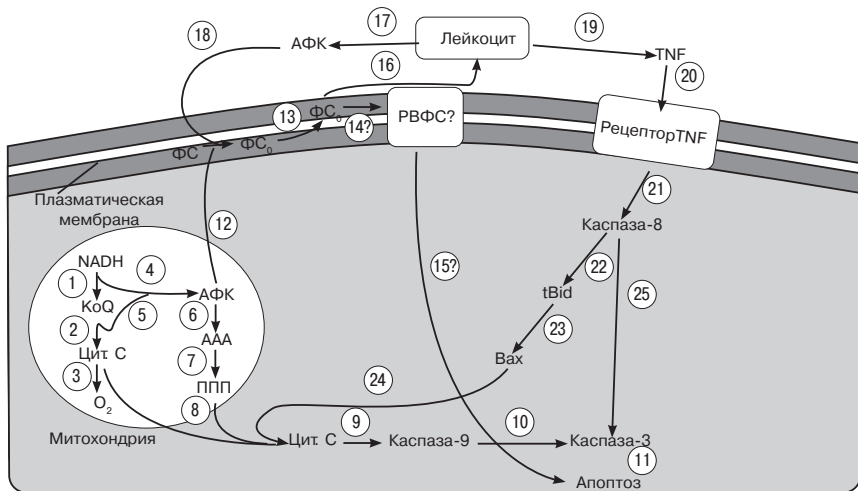


Рисунок 3. Некоторые пути передачи апоптозных сигналов (по В.П. Скулачеву):

1–3 — митохондриальная дыхательная цепь; 4, 5 — образование АФК дыхательной цепью; 6, 7 — превращение АТФ/АДФ-антипортера (ААА) в пору (ППП) во внутренней митохондриальной мембране под действием АФК; 8 — выход цитохрома С, АIF и других проапоптозных белков (не показаны) из-за разрыва внешней мембраны митохондрий, произошедшего вследствие открытия ППП; 9–10 — активация каспазы-9 и далее каспазы-3 вследствие выхода цитохрома С; 11 — апоптоз под действием каспазы-3; 12 — окисление фосфатидилсерина (ФС) внутреннего фосфолипидного слоя плазматической мембраны клетки активными формами кислорода, продуцируемыми митохондриями; 13 — появление ФС и окисленного ФС (ФС_о) во внешнем фосфолипидном слое плазматической мембраны; 14 — связывание ФС_о или ФС с рецептором внешнего фосфатидилсерина (РВФС), отслеживающим их появление во внешнем фосфолипидном слое; 15 — индукция апоптоза, включаемая комплексом РВФС ■ СФС; 16 — стимуляция проапоптозной активности лейкоцитов, отслеживающих появление ФС снаружи клетки-мишени. Эта стимуляция состоит: а) в продукции АФК дыхательной цепью плазматической мембраны лейкоцита (17), что приводит к дальнейшему окислению ФС в клетке-мишени (18), и б) в выделении TNF (19), активирующего соответствующий рецептор клетки-мишени (20); 21–24 — цепь событий, ведущих к выходу митохондриальных белков без участия АФК; 25 — прямая активация каспазы-3 посредством каспазы-8

золь, что немедленно включает дополнительные антиоксидантные механизмы, а затем митоптоз. Если в митоптоз уходит лишь небольшая часть внутриклеточной популяции митохондрий, концентрации цитохрома С и других митохондриальных проапоптических белков в цитозоле не достигают значений, необходимых, чтобы активировать апоптоз. Если же все больше и больше митохондрий становятся суперпродуцентами АФК и «открывают кингстоны», эти концентрации возрастают и начинается апоптоз клетки, содержащей много дефектных митохондрий. В резуль-

тате происходит очистка ткани от клеток, митохондрии которых образуют слишком много АФК [93].

Таким образом, можно говорить о митохондриальной дисфункции как о новом патобиохимическом механизме нейродегенеративных расстройств широкого спектра. В настоящий момент выделяют два вида митохондриальной дисфункции — первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, возникающую под действием различных факторов: гипоксии, ишемии, оксидативного и нитрозирующего стресса, экспрессии провоспалительных цитокинов. В современной медицине все более значимое место занимает учение о полисистемных нарушениях клеточного энергообмена, так называемой митохондриальной патологии, или митохондриальной дисфункции.

Митохондриальные дисфункции — разнородная группа патологии, вызванная генетическими, биохимическими и структурно-функциональными дефектами митохондрий с нарушением клеточно-тканевого дыхания. Классификация митохондриальной дисфункции имеет свою историю. Одной из первых была схема, основанная на биохимических дефектах метаболизма. Недостаточно глубокой оказалась и систематизация по клиническим синдромам, среди них ранее выделяли:

- 1) синдромы установленной митохондриальной природы;
- 2) синдромы предположительно митохондриальной природы;
- 3) синдромы — следствия митохондриальной патологии.

Первое упоминание о болезни, связанной с дефектом митохондрий, относится к 1962 г.: R. Luft и соавт. описали случай заболевания, при котором имело место нарушение сопряжения дыхания и фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц у пациента с нетиреоидным гиперметаболизмом. В последующие годы были описаны клинические, биохимические и морфологические аспекты митохондриальных энцефаломиопатий. В развитии этого направления большую роль сыграло использование модифицированной окраски по Гомори, с помощью которой удавалось выявлять в скелетных мышцах волокна с измененными митохондриями — так называемые ragged-red волокна (RRF) [94–97].

Позднее, с открытием митохондриального генома и мутаций мДНК или яДНК, удалось применить генетический принцип классификации для первичной, врожденной митохондриальной дисфункции — сначала в упрощенном виде, затем в усложненном. Ключевая область митохондриальной патологии — наследственные синдромы, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса — Сейра, MELAS, MERFF, Пирсона, Барта и др.). Митохондриальные дисфункции проявляются

широким рядом клинических симптомов. Эти мутации способны вовлекать тРНК, рРНК или структурные гены и могут выражаться биохимически как дефекты всей электронно-транспортной цепи или как дефекты отдельных ферментов.

На протяжении 90-х годов XX столетия идентификация множества митохондриальных дефектов, обуславливающих клинически совершенно разные расстройства, ставила в тупик клиницистов в отношении диагностики гетерогенных и сложных синдромов, характеризующихся следующими признаками [98–100]:

- скелетные мышцы: низкая толерантность к физической нагрузке, гипотония, проксимальная миопатия, включающая фасциальные и фарингеальные мышцы, офтальмопарез, птоз;

- сердце: нарушение сердечного ритма, гипертрофическая миокардиопатия;

- ЦНС: атрофия зрительного нерва, пигментная ретинопатия, миоклонус, деменция, инсультоподобные эпизоды, расстройства психики;

- периферическая нервная система: аксональная невропатия, нарушение двигательной активности гастроинтестинального тракта;

- эндокринная система: диабет, гипопаратиреозидизм, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, низкий рост.

Поскольку первичные митохондриальные дисфункции проявляются у человека целым рядом различных симптомов, клиницисты попробовали объединить некоторые группы наиболее часто встречающихся комбинаций симптомов в синдромы.

MELAS — Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды).

CPEO/PEO — External Ophthalmoplegia, Ophthalmoplegia plus syndrome (офтальмоплегия, связанная с поражением глазодвигательных мышц, офтальмоплегия плюс синдром).

KSS — Kearns — Sayre Syndrome — retinopathy, proximal muscle weakness, cardiac arrhythmia and ataxia (ретинопатия, слабость проксимальных мышц, аритмия, атаксия).

MERRF — Myoclonic Epilepsy associated with Ragged Red Fibres (миоклоническая эпилепсия с обнаружением RRF).

LHON — Leber Hereditary Optic Neuropathy (врожденная невропатия глазного нерва).

Leig syndrome — infantile subacute necrotizing encephalopathy (инфантильная подострая некротизирующая энцефалопатия).

NAPR — Neuropathy, Ataxia and Pigmentary Retinopathy (невропатия, атаксия и пигментная ретинопатия).

Однако класс состояний, характеризующихся митохондриальной дисфункцией, отнюдь не ограничивается этими «первичными» митохондриальными дисфункциями. Громадное количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена — вторичные митохондриальные дисфункции в качестве важных звеньев патогенеза. Среди них: интрацеребральная геморрагия, эпилептогенные судороги, локальное термическое повреждение мозга, нейродегенеративные расстройства, транзиторная церебральная ишемия, синдром хронического утомления, мигрени, кардиомиопатии, алкогольные энцефалопатии, сенильная деменция, нейроинфекции, кардиомиопатии, гликогенозы, болезни соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и многие другие (рис. 4, с. 58). Особое значение изучение указанных нарушений имеет для практической медицины в связи с наличием достаточно эффективных возможностей терапевтической коррекции. Однако при этом следует принять во внимание, что спектр патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (повреждения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.).

В итоге теперь митохондриальная патология подразделяется с учетом таких обстоятельств, как дефекты мДНК, дефекты яДНК, межгеномные дефекты, виды мутаций, их локус и характер, тип наследования или нозологическая единица. Разработка классификаций продолжается.

РАЗДЕЛ 3. ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *c-fos* В НЕЙРОАПОПТОЗЕ

В настоящее время, как было подробно описано выше, выделены три фазы нейроапоптоза:

1. Инициации (индукции).
2. Эффекторная фаза.
3. Фаза деградации.

В качестве инициирующих апоптоз факторов могут выступать: избыток глутамата, депривация ростовых факторов, свободнорадикальное окисление, гипогликемия. Первичная реакция со стороны нервной клетки на апоптическое воздействие, по-видимому, реализуется генами раннего реагирования. Активация этих генов рассматривается как один из основных, сохранившихся в эволюции компонентов нейронального ответа на повреждение. Протеины генов раннего реагирования (*c-jun*, *c-fos*) образуют димеры с другими белками — D-Jim, ATF (активизирующий фактор транскрипции), в результате чего получается AP-1 комплекс. При этом механизм активации апоптоза генами раннего реагирования *c-jun*, *c-fos*, а также их продуктом — фактором транскрипции AP-1, по-видимому, обусловлен либо синтезом патологических белков, либо индукцией образования гипотетического апоптического фактора. Активация генов немедленного реагирования в нейроне может осуществляться через протеинкиназный каскад *p21 ras* — MAPK или сфингомиелиназо-церамидный сигнальный путь. В результате повышается транскрипция этих генов, что способствует развитию апоптоза [101–104].

В экспериментальных работах последнего десятилетия показана значительная роль гиперэкспрессии генов раннего реагирования *c-fos* в развитии апоптоза нейрональных клеток при нейродеструктивных заболеваниях. Так, в условиях гиперпродукции АФК нейрохимическими и биоэнергетическими системами головного мозга, в условиях ишемии, а также при ряде других нейродеструктивных патологий происходит активация экспрессии гедох-чувствительных генов. Так, активная киназа ASK-1, с одной стороны, активирует AP-1, которая фосфорилирует I- κ B (ингибитор NF- κ B), в результате чего происходит активация фактора транскрипции NF- κ B, который усиливает синтез ферментов, участвующих в защите клеток в условиях оксидативного стресса; с другой стороны, киназа ASK-1 посредством активации киназ MKK4, MKK6 активирует JNK и p38 соответственно. Каскад JNK наиболее чувствителен к АФК и вызывает продолжительную (несколько часов) активацию генов раннего реагирования *c-fos* и *c-Jun*. Активация именно этих факторов транскрипции в условиях гиперпродукции АФК объясняется тем, что *c-fos* содержит

в своих ДНК-связывающих доменах высокочувствительные к АФК остатки цистеина — Cys252, Cys154, Cys61. Окисление их SH-групп приводит к обратной инактивации AP-1 и NF-κB. Помимо этого, белок c-fos непосредственно участвует в процессе фрагментации ДНК и инициировании процессов апоптической гибели клетки [23, 24] (рис. 5).

Кроме того, рядом работ показано, что существенная роль в гиперпродукции NO при нейродеструктивных заболеваниях принадлежит индуцибельной NO-синтазе, которая экспрессируется под действием генов немедленного реагирования — c-fos, JunB и фактора транскрипции AP-1 [22, 105].

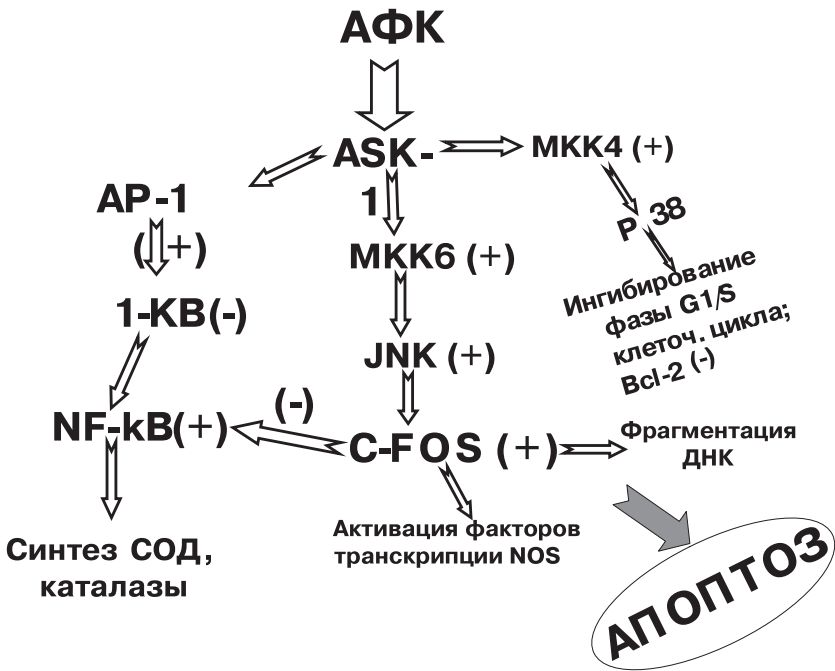


Рисунок 5. Влияние АФК на экспрессию ранних генов

C-fos был одним из первых генов, для продукта которого было показано участие в регуляции транскрипции. Этот ядерный ген представляет собой одну из основных ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста и трансформации, он вовлечен во множество клеточных функций, в том числе в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [106, 107].

Ген раннего реагирования *c-fos* быстро и вместе с тем временно активируется в ответ на воздействия самого широкого спектра. Он находится под контролем множественных сигналпередающих систем. Так, при действии разнообразных факторов, приводящих к активации клеточной пролиферации или дифференцировки, максимум экспрессии гена *c-fos* наблюдается обычно через 30–45 мин после воздействия. Промотор гена *c-fos* обладает сложной организацией, обуславливая необходимые функциональные свойства этого гена, связанные с клеточной дифференцировкой и пролиферацией, а также с целым рядом стрессовых реакций. При взаимодействии внешних факторов с клеточной поверхностью специфично активируются внутриклеточные процессы, приводящие к взаимодействию определенных транскрипционных факторов с промотором гена *c-fos*. В зависимости от характера воздействия может активироваться большой набор путей передачи сигнала, центральную роль в которых играют как мембранные компоненты (рецепторы, G-белки и Ras-белки, адаптерные белки, тирозин-специфичные протеинкиназы), так и цитоплазматические протеинкиназы (PKC, PKA, компоненты MAP-киназного каскада). Несмотря на линейный характер многих путей передачи сигнала, многие их компоненты взаимодействуют с сопутствующими факторами, что усложняет сигналпередающую сеть и в то же время обогащает возможности тонкой регуляции гена *c-fos* [108, 109].

Анализ промоторной области гена *c-fos* показал ее сложную организацию. В этом регионе находятся многочисленные взаимозависимые регуляторные элементы, ответственные за индукцию *c-fos* и базальный уровень его экспрессии (рис. 6) [110].

В состав промотора *c-fos* входят несколько сайтов, связывающих неидентифицированные факторы. Эти сайты названы FBS 1–6 (*fos* promoter binding site 1–6), и первый из них (FBS-1) расположен в позиции –499/–508 п.н. от точки начала транскрипции. С элементом FBS-2 взаимодействует неизвестный белок с молекулярной массой 59 кДа, и это взаимодействие коррелирует с митотической активностью клеток [111–113].

Помимо элементов, определяющих (в большинстве случаев) индукцию гена *c-fos*, некоторые промоторные элементы служат для связывания факторов, подавляющих транскрипцию. Один из таких элементов — RCE (*retinoblastoma control element*), связывающий продукт гена восприимчивости к ретинобластоме — белок Rb. Кроме того, элементы SRE и CRE в определенных физиологических условиях также определяют угнетение транскрипции гена *c-fos*.

Таким образом, в связи с большим количеством путей, активирующих ген *c-fos*, его промоторная область обладает сложной организацией.

Промотор *c-fos* и активирующие *c-fos* факторы

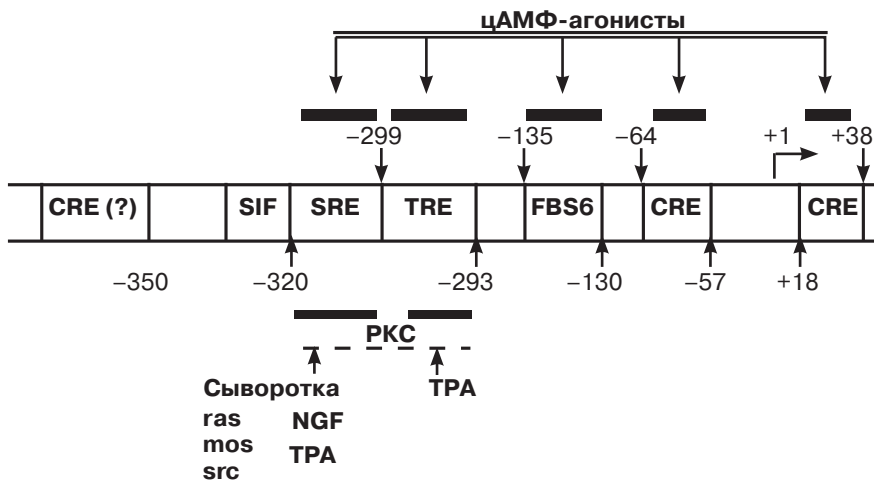


Рисунок 6. Ген *c-fos*: промоторная область, схема

При этом некоторые промоторные элементы гена *c-fos* находятся под контролем как РКС-зависимых путей, так и сАМР-зависимых путей. Поэтому на уровне промотора гена *c-fos* и осуществляется взаимодействие этих сигнальных путей [114, 115].

Помимо участия в процессах апоптической гибели нейронов, гену *c-fos* принадлежит важная роль и в физиологических функциях организма. Так, Анохин и соавт. установили, что данный ген идеально подходит на роль универсального зонда для картирования мозга. Ген *c-fos* обладает рядом уникальных свойств. Во-первых, в спокойном состоянии клетки он «молчит», у него практически нет «фонового» уровня активности. Во-вторых, если в клетке начинаются какие-либо новые информационные процессы, он очень быстро откликается на них, нарабатывая РНК и белки. В-третьих, он универсален, то есть активируется в самых разных отделах центральной нервной системы — от спинного мозга до коры. В-четвертых, его активация связана с обучением, то есть с формированием индивидуального опыта. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ген *c-fos* не реагирует на очень сильную стимуляцию, например световую, звуковую или болевую, в тех случаях, когда воздействие не несет в себе элементов новизны. Но как только ситуация обогащается новой информацией, ген «просыпается» [106, 116]. На системном уровне активность генов в мозге при обучении переходит под когнитивный контроль. Так, в эксперименте мышей помещали в камеру, где им пришлось перенести серию слабых электрокожных раздра-

жений. В ответ на это в нескольких областях мозга (в коре, гиппокампе и мозжечке) бурно экспрессировался *c-fos*. Однако если эту процедуру проводить ежедневно, то на шестой день ген уже не отвечает, мышцы по-прежнему реагируют на удар током, но он для них становится уже не новым, а ожидаемым событием. Можно вновь вызвать активацию *c-fos*, если в очередной раз поместить мышей в камеру и не подвергать их уже привычной процедуре. И в том и в другом случае ген отмечает событие, когда внешние стимулы не согласуются с матрицей индивидуальной памяти. Такое рассогласование происходит при любом усвоении новой информации, и поэтому ген *c-fos* — неизбежный спутник познавательных процессов в мозге [117]. Исследования М. Erdtmanna-Vourliotis и соавт. показали усиление экспрессии гена *c-fos* при наркотизации крыс. Так, при повторном введении морфина увеличивалась экспрессия *c-fos* в стриатуме, прилежащем ядре, зрительном бугорке, в цингулярной, пириформной, фронтальной коре и других структурах головного мозга крыс Вистар. Кроме того, исследователи отметили резкое усиление экспрессии гена *c-fos* на протяжении нескольких дней после прекращения наркотизации [118, 119].

Подобная динамика изменения экспрессии гена была отмечена нами в экспериментах при моделировании алкоголизма у крыс. Исследования экспрессии *c-fos* на 3-и сутки введения 40% этанола животным показали статистически достоверное по отношению к интактным животным усиление экспрессии гена в СА1 зоне гиппокампа (зона, отвечающая за такие интегративные функции головного мозга, как обучение, мышление, память) (рис. 7). Обучение интактных животных и животных, подвергшихся насильственной 30-суточной алкоголизации в двухкамерной челночной системе для выработки у них условной реакции пассивного избегания (УРПИ), показало снижение экспрессии гена на фоне угнетения УРПИ и существенное повышение числа *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа в интактной группе животных, подвергшихся обучению (рис. 8). Важно отметить, что у животных с 1-месячной насильственной алкоголизацией в тесте УРПИ показано наличие стойкого когнитивного дефицита, что выразилось в снижении латентного времени захода животных в темный отсек. Можно предположить, что в механизме развития когнитивного дефицита у алкоголизированных крыс существенная роль принадлежит подавлению экспрессии гена раннего реагирования *c-fos*, что связано с его транскрипционной ролью в синтезе регуляторных белков, участвующих в механизме консолидации памяти [108, 120]. Данное предположение подтверждается и опытами других исследователей, в которых показано, что подавление трансляции мРНК *c-fos* в структурах мозга

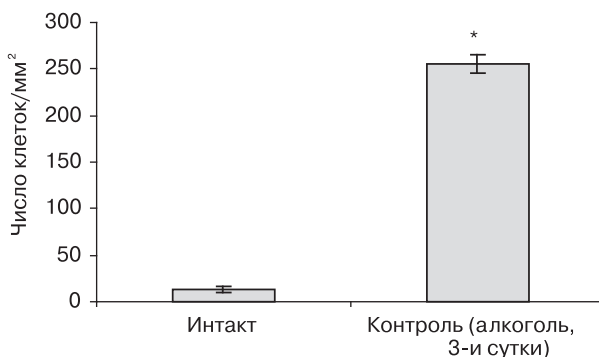


Рисунок 7. Экспрессия гена c-fos у животных на 3-й день алкоголизации

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к интакту.

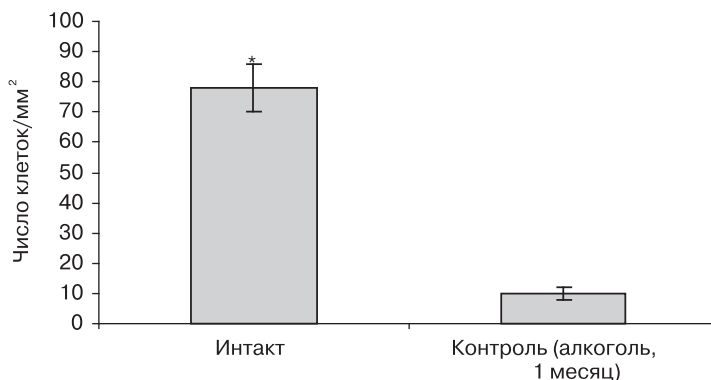


Рисунок 8. Экспрессия гена c-fos у крыс с 1-месячной алкоголизацией после обучения в тесте УРПИ

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

нарушает кратковременную память на различных моделях обучения у разных видов животных (рис. 9) [117, 121].

Таким образом, вышепредставленные экспериментальные исследования позволяют сделать предположение, что ген c-fos является тем самым «мостиком», через который индивидуальный опыт животного вступает во взаимодействие со всем генетическим аппаратом [108].

Однако не всегда усиление экспрессии гена c-fos выполняет физиологическую функцию. В случае когда экспрессия гена усиливается более чем в 20 раз, c-fos уже играет отрицательную роль. Гиперэкспрессия гена



Рисунок 9. Влияние экспрессии гена *c-fos* на механизмы памяти

c-fos, как было отмечено выше, приводит к значительному повышению содержания в клетке белка *c-fos*, который непосредственно участвует в процессе фрагментации ДНК и инициировании процессов апоптической гибели клетки [122].

Наглядным примером отрицательной роли гиперэкспрессии *c-fos* может служить исследованная нами экспрессия гена *c-fos* при моделировании хронического иммобилизационного стресса. Проведенные исследования показали, что число *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа у крыс с хроническим стрессом превышало более чем в 50 раз количество *c-fos*-позитивных нейронов в интактной группе. Параллельно с гиперэкспрессией гена *c-fos* в данной зоне гиппокампа нами было отмечено увеличение числа апоптически и деструктивно измененных нейронов более чем на 60 % по отношению к интакту. По-нашему мнению, гиперэкспрессия *c-fos* в условиях хронического стресса обусловлена гиперпродукцией АФК в тканях головного мозга. Известно, что в условиях окислительного стресса одной из первых реакций генома является индукция гиперэкспрессии генов немедленного реагирования *c-fos* за счет содержания в ДНК-связывающих доменах высокочувствительных к АФК остатков цистеина — Cys252, Cys154, Cys61 (рис. 10) [108].



Рисунок 10. Роль экспрессии гена c-fos в инициации апоптоза

В наших экспериментальных работах также была изучена экспрессия гена c-fos в условиях моделирования ишемии головного мозга. Как показали исследования, экспрессия гена при данной модельной патологии носила разнонаправленный характер.

Так, в условиях острой ишемии головного мозга (необратимая билатеральная окклюзия общих сонных артерий) показано увеличение содержания белка c-fos в первые 1–2 часа после начала ишемии и в течение 24 часов (увеличение c-Fos-позитивных клеток в 4–5-м слое сенсомоторной зоны коры в 10–15 раз) и максимальное снижение белка c-fos к 4-м суткам (снижение c-Fos-позитивных клеток в 3,6 раза). Начиная с 7-х суток экспериментальной ишемии наблюдается постепенное восстановление количества c-fos в нейронах 4–5-го слоя сенсомоторной зоны коры с максимальным проявлением активности на 21-е сутки. Однако и на 21-е сутки ишемии содержание c-fos остается низким и не достигает такого уровня, как в первые часы после окклюзии. Изменение содержания c-fos в нейронах в разные сроки ишемии, с нашей точки зрения, тесно связано с преобладанием типа гибели клеток. Так, увеличение содержания c-fos происходило на фоне преобладания гибели клеток по типу апоптоза, а снижение приводило к усилению гибели по типу некроза. В

восстановительный период происходит адаптация клетки и переключение гибели с пути некроза на апоптоз и снижение последнего [108, 123, 124].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что активация гена *c-fos* происходит при любых воздействиях на клетку. Характер экспрессии гена будет определять дальнейшую судьбу клетки: либо в ней будут активироваться трансляционные, транскрипционные процессы, синтез пластических материалов, либо она апоптически погибнет (гиперэкспрессия). Таким образом, с учетом чрезвычайно важной роли экспрессии гена *c-fos* в физиологических и патологических процессах актуальной задачей экспериментальной медицины является поиск путей фармакологической коррекции различных патологических состояний, который будет направлен на коррекцию гипер- либо недостаточной экспрессии гена *c-fos* (рис. 10).

РАЗДЕЛ 4. ОБРАЗОВАНИЕ ОКСИДА АЗОТА И АПОПТИЧЕСКАЯ ГИБЕЛЬ НЕЙРОЦИТОВ

Поскольку нейроапоптоз является очень сложно регулируемым процессом, то и количество сигнальных путей, эффекторных механизмов и мессенджеров, участвующих в этом явлении, поистине огромно. Одним из таких веществ является оксид азота, участие которого в программируемой клеточной смерти и будет рассмотрено ниже.

Оксид азота (NO) является уникальной молекулой, обладающей, несмотря на крайнюю простоту строения, большим набором функций, что послужило причиной его детального изучения в последнее десятилетие. NO функционирует как ключевой элемент в сердечно-сосудистой системе, обеспечивая расширение сосудов и регуляцию артериального давления, он участвует в передаче сигналов в центральной и периферической нервной системе. Большинство этих эффектов оксида азота связано с активацией растворимой гуанилатциклазы и образованием циклического GMP. NO также чрезвычайно важен для системы неспецифического иммунитета. На мышинных макрофагах, а затем и на различных других макрофагах было показано, что NO необходим для обеспечения их цитотоксического действия на опухолевые клетки и клетки, пораженные вирусом [19, 20, 22, 125, 126]. Механизм действия оксида азота в этом случае не связан с активацией гуанилатциклазы и обусловлен в основном эффектами самого NO. В связи с этим следует указать на свободнорадикальную природу молекулы оксида азота (наличие неспаренного электрона у атома азота), что делает его весьма реакционно-способным соединением. Среднее время жизни NO *in vivo* составляет 5–30 секунд, он достаточно быстро взаимодействует со своими мишенями (в основном тиолами и переходными металлами), или окисляется до неактивных нитрата и нитрита, например, цитохром-С-оксидазой, или образует так называемые активные формы азота. Таким образом, действие NO носит прямой или косвенный характер. Прямое действие обусловлено реакциями самого NO с мишенями, например стимуляцией гуанилатциклазы, образованием нитрозильных комплексов с металлами (часто в результате этого ферменты, содержащие ионы этих металлов, инактивируются) и др. Непрямые эффекты NO определяются как химические реакции, опосредованные активными формами оксида азота, которые образуются при взаимодействии с супероксидом (O_2^-) или кислородом (O_2). В результате действия активных форм NO развивается либо нитрозилирующий (образование нитрозоаминов, S-нитрозотиолов, дезаминирование оснований ДНК), либо окислительный стресс. Благодаря высокой

липофильности NO столь эффективно проникает через мембраны, что способен распространяться от источника на расстояния, в несколько раз превышающие размеры клетки, и поражать там свои мишени [127, 128].

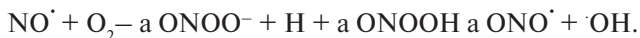
Изучение вопроса происхождения эндогенного NO показало, что для его продукции активными макрофагами необходим L-аргинин. В дальнейшем было выяснено, что выработка обеспечивается семейством NO-синтаз (NOS), которые в процессе работы образуют из L-аргинина NO и L-цитруллин, одновременно окисляя NADPH и восстанавливая кислород до воды (А.К.Ф. Горрен и Б. Майер, 1998). Оказалось, что NOS присутствуют в клетках практически всех типов тканей, и по типу экспрессии их разделяют на конститутивно присутствующие в клетках cNOS и индуцибельные iNOS. Группа cNOS обычно делится на нейрональную ncNOS (NOS1) и эндотелиальную ecNOS (NOS3) по месту их основной локализации, хотя они находятся и в других клетках. iNOS ассоциирована в основном с макрофагами и участвует в работе иммунной системы, накапливаясь в этих клетках после активации их цитокинами (IFN- γ , IL-1b, TNF- α) и другими агентами (ЛПС). В печени при стимуляции также экспрессируется эта изоформа, что связано с барьерной функцией этого органа. Комплексное изучение NOS показало, что они являются одними из наиболее сложно устроенных и регулируемых ферментов, имеющих необычно высокое количество кофакторов [19, 24, 108, 129].

NO-синтазы существуют в клетке в виде димера и активны только в таком состоянии. В составе каждой субъединицы димера различают редуктазный, кальмодулинсвязывающий и оксигеназный домены. Редуктазный домен содержит флавины FAD и FMN: FAD является первичным акцептором электронов от NADPH, а FMN переносит электроны от FAD на гем оксигеназного домена. Оксигеназный домен содержит участки связывания гема, аргинина (L-Arg) и тетрагидробиоптерина (BH₄). Считается, что кальмодулин- Ca^{++} придает ферменту конформационное состояние, необходимое для внутреннего переноса электронов (А.К.Ф. Горрен, Б. Майер, 1998). Именно различия в прочности связывания кальмодулина с димером NOS обуславливают каталитические различия изоформ: активность nNOS и eNOS сильно зависит от концентрации Ca^{++} , в то время как с iNOS кальмодулин связан столь прочно, что она не нуждается в добавлении Ca^{++} . Хотя удельная активность всех изоформ NOS одинакова, при работе в организме оказывается, что cNOS синтезирует небольшие концентрации NO в течение короткого времени, а iNOS синтезирует значительно большие концентрации NO в течение длительных периодов (до нескольких дней). Таким образом, экспрессия и активность той или иной изоформы может обуславливать способность NO выступать в качестве физиологического регулятора или же токсического агента [126].

Изучение NO-опосредованной цитотоксичности макрофагов, проводимое *in vitro*, отчетливо показало, что добавление в среду ингибиторов NOS, таких как аналог субстрата NG-монометил-L-аргинин (L-NMMA), подавляет цитотоксический эффект макрофагов на опухолевые клетки. Это свидетельствует в пользу доминирующей роли NO в опосредовании этого воздействия макрофагов на клетки-мишени, хотя следует помнить и об известном явлении дыхательной вспышки, играющем существенную роль в уничтожении патогенов фагоцитами. В частности, появились данные, усложняющие схему макрофагальной цитотоксичности, обусловленной оксидом азота. Выяснено, что раневые макрофаги, способные к выработке NO, не являются цитотоксичными для NO-чувствительных клеток линии P815. Таким образом, встает вопрос о необходимости и достаточности NO для проявления цитотоксичности макрофагов [126, 130].

Следует упомянуть также о том, что производство NO вызывает значительные отрицательные эффекты и в продуцирующих его макрофагах. Показано, что фагоцитоз и выработка активных форм кислорода сильно подавляются у крысиных или перитонеальных макрофагов, культивируемых в условиях, позволяющих производить NO. Макрофаги, экспрессирующие iNOS или обработанные оксидом азота, имеют конденсированное ядро и цитоплазму. Таким образом, выделение NO активированными макрофагами ведет к их функциональной супрессии, в конце концов, к апоптозу. Эти явления явно связаны с NO, поскольку предупреждаются добавлением ингибиторов NOS.

Сейчас идет активное изучение мишеней оксида азота и выяснение вопроса, является ли NO *per se* достаточно цитотоксичным или же более активны его производные. Как было описано выше, NO в нейрочитах в условиях церебральной патологии образует активные интермедиаты, такие как нитрозоний (NO^+), нитроксил (NO^-) и пероксинитрит (ONOO^-). В связи с этим некоторые исследователи считают, что большинство цитотоксических эффектов NO принадлежит на самом деле ONOO^- , который образуется в реакции с супероксидом (O_2^-). Действительно, пероксинитрит значительно более активен, он интенсивно нитрозилирует белки и может являться источником очень токсичного гидроксил-радикала $\cdot\text{OH}$ в реакции:



OH^\cdot вызывает перекисное окисление липидов и другие явления, входящие в понятие «окислительный стресс».

Другая проблема, возникающая при исследовании механизмов цитотоксичности азота, связана с используемыми для его генерации

NO-донорами, описанными выше. Дело в том, что S-нитрозотиолы (в основном GSNO и SNAP), используемые во многих исследованиях, способны участвовать в реакциях транснаитрозилирования, то есть передавать NO⁺- группу тиолам (глутатиону и SH-группам белков) и таким образом нарушать их функционирование в клетке. При этом непонятно, относить ли такие реакции к эффектам собственно NO [131].

Показано, что в первую очередь NO (макрофагальный или экзогенный) ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях нейроцитов. Это происходит, так как NO обратимо связывается с цитохромоксидазой электротранспортной цепью митохондрии. С другой стороны, подавление электронного транспорта в митохондрии приводит к генерации супероксида и образованию пероксинитрита ONOO⁻, который подавляет ферменты дыхательной цепи уже необратимо, нитрозилируя их и отнимая железо. Подавление митохондриального дыхания приводит к снижению Du, что может повлечь развитие митохондриальной дисфункции и инициировать апоптотический процесс [132].

Имеются данные и о прямой активации открытия гигантской поры оксидом азота, приводящей к выходу цитохрома C и запуску каспазного каскада, о чем было написано выше.

NO и его производные могут вызывать перекисное окисление фосфолипидов и окисление тиоловых групп белков митохондриальной мембраны, что также приводит к высвобождению в цитозоль апоптогенных факторов.

Нитрозилирование белков по остаткам тирозина (C.D. Reiter et al., 2000), осуществляемое ONOO⁻, может иметь серьезные функциональные последствия, так как оно подавляет фосфорилирование Tug, то есть нарушает некоторые пути передачи сигнала в нервной клетке. Недавно сообщалось, что пероксинитрит может нитрозилировать и цитохром C в митохондриях, что приводит к изменению его функций, в частности, он становится неспособен поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи и не восстанавливается аскорбатом. Поскольку одновременно происходит выход цитохрома C (в том числе и нитрированного) в цитоплазму, то можно предполагать участие такого нитрозилирования и в каких-то сигнальных процессах. В этом отношении сейчас появляются гипотезы о том, что селективное нитрозилирование некоторых белков может являться регуляторным процессом, в чем-то похожим на фосфорилирование [133].

Спектр активности пероксинитрита включает также нитрозилирование гуанина и разрывы цепочек ДНК, что может приводить к мутациям или запуску процессов апоптоза. В отношении повреждений генома известен еще один эффект NO: продукты его реакции с O₂ ингибируют

ферменты, ответственные за репарацию ДНК. В зависимости от источника (разные доноры NO) показано действие NO на алкилтрансферазу, формамидопиримидин-ДНК-гликозилазу и лигазу. Известно также, что NO может активировать PARP и ADP-рибозилирование, возможно, вследствие разрывов ДНК, но это скорее приводит к некрозу из-за истощения пула NAD и ATP [134, 135].

В связи с действием NO и его производных на ДНК интересны данные о его влиянии на экспрессию p53. Белок p53, подавляющий рост опухолей, поддерживает целостность генома и может вызывать остановку клеточного цикла или нейроапоптоз. Известно, что p53 может индуцировать экспрессию Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) и других апоптогенных белков, а также сам перемещается в митохондрию при апоптозе, что может быть одной из причин выработки АФК и падения $\Delta\psi$. В норме концентрация p53 в клетке очень мала, и он быстро деградирует. Повреждение ДНК ведет к накоплению p53. В экспериментах на макрофагах и клетках инсулиномы RINm5F выявлено накопление p53 при гибели клеток, вызванной NO [136]. Выяснилось, что L-NMMA (ингибитор NOS) подавляет накопление p53, вызванное действием цитокинов или LPS, что указывает на активную роль NO. По некоторым данным, этот эффект NO связан с его способностью подавлять функционирование протеосомы. Однако эксперименты выявили также функционирование p53-независимых путей при NO-индуцированном апоптозе. В других работах обнаружено существование в разнообразных клетках человека отрицательной обратной связи между соотношением NO и p53: повреждение ДНК, вызванное накоплением NO, активирует экспрессию p53, а он репрессирует ген iNOS человека. NO также подавляет экспрессию iNOS путем ослабления активности NF- κ B в гепатоцитах. Этими путями достигается жесткая регуляция синтеза NO, что предупреждает его повреждающее действие на ткань [137].

Поскольку участие митохондрии и оксида азота в апоптозе уже подробно рассматривалось в данной работе, то не лишним будет описать их совместное участие в его регуляции. В экспериментах по трансфекции макрофагов линии RAW264.7 человеческим Bcl-2 трансфицированные клетки были защищены от гибели, вызванной активацией iNOS. Сделано заключение, что Bcl-2 работает посредством снижения до нуля NO-индуцированного повышения экспрессии белка Bax. В других опытах клетки опухолевой линии P815, трансфицированные Bcl-2, были устойчивы к действию NO-донора SNAP (S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин) и к NO-ассоциированной цитотоксичности активированных мышинных макрофагов. Клетки L929 были защищены сверхэкспрессией Bcl-2 от апоптоза, вызванного активацией iNOS. Множество других

примеров взаимодействия NO с Bcl-2 приведено в обзоре Брюне [108, 123, 124, 138].

Взаимодействие NO с членами суперсемейства Bcl-2 выражается также в том, что при действии оксида азота на клетку сильно понижается уровень внутриклеточного Bcl-2 белка, возможно, через каспазиндуцированное расщепление или р53-зависимое подавление его экспрессии, хотя есть и противоположные свидетельства. Проапоптотический эффект оксида азота выражается также в индуцируемом им повышении экспрессии Bax [139].

В дополнение к описанным выше функциям митохондрий следует упомянуть последние исследования в этой области, показывающие, что митохондрия имеет отношение не только к восприятию апоптотического сигнала от NO, но и к производству самого NO. Действительно, в последних работах показано наличие конститутивной формы NOS в митохондриях. В первую очередь производство NO было обнаружено в митохондриях печени крыс. Были проведены работы по очистке митохондриальной NOS и изучению ее ферментативных характеристик. Показано, что эта изоформа NOS локализована в митохондриальной мембране, судя по всему, во внутренней. Оказалось, что mtNOS очень схожа с макрофагальной iNOS, но экспрессируется конститутивно. Пока не ясно, считать ли mtNOS отдельной изоформой или это iNOS, содержащая посттрансляционные модификации, которые ведут к иной субклеточной локализации. Показана независимость этой NO-синтазы от добавления кальмодулина и кальция, что говорит о ее прочной связи с кальмодулином [139].

Очищенная mtNOS при субоптимальных концентрациях L-Arg способна продуцировать O_2^- , однако с не слишком значительной скоростью. Это коррелирует с наблюдаемой гомологией C-концевого домена NOS к NADPH: цитохром P450-оксидоредуктазе, которая тоже обладает NADPH-оксидазной активностью и вырабатывает O_2^- , но в 10 раз быстрее, чем mtNOS [140, 141].

Открытие такой NOS в митохондрии ставит ряд вопросов и указывает новые возможные пути исследований. Во-первых, как образующийся митохондриальный NO влияет на апоптоз? Ведь известно, что немитохондриальный NO действует, в том числе и непосредственно на митохондрии, вызывая ряд явлений, приводящих к апоптозу. Таким образом, хотя это не доказано, логично предположить участие этой mtNOS в регуляции апоптоза. Тем более что кроме NO она вырабатывает O_2^- , то есть может иметь отношение к производству активных форм кислорода, а значит — к различным биологическим повреждениям.

В отношении нейроапоптоза интересные данные были получены при изучении выхода цитохрома С из митохондрий после стимуляции mtNOS. Повышение уровня Ca^{++} в цитозоли — хорошо известный индуктор апоптоза, но только недавно выяснено, что при этом значительную роль играет mtNOS. Показано, что для этого типа апоптоза необходимо поглощение Ca^{++} митохондриями, при этом происходит активация mtNOS и начинается выход цитохрома С в цитозоль. Одновременно происходит усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). Выход цитохрома С, также как ПОЛ, предотвращается ингибиторами NOS (L-NMMA), поглотителем пероксинитрита (урат) и экспрессией Bcl-2. В результате сделан вывод, что при Ca^{++} -индуцированной активации mtNOS в митохондрии формируется пероксинитрит, что вызывает ПОЛ и выход цитохрома С и в конечном счете приводит к картине типичного апоптоза. Дальнейшая проработка этих явлений, несомненно, внесет вклад в понимание роли митохондрий и NO в самых разных путях клеточной смерти. Например, недавно было показано (P.S. Brookes et al., 2000), что ингибирование митохондриальной NOS приводит к накоплению внутримитохондриального Ca^{++} , то есть NO, вырабатываемый mtNOS, препятствует накоплению Ca^{++} . Поскольку именно повышение концентрации Ca^{++} в матриксе ответственно за изменение проницаемости митохондриальной мембраны, то делается вывод (противоположный описанному выше!), что митохондриальный NO замедляет открытие гигантской поры и выход цитохрома С.

Второй вопрос: как регулируется продукция NO в митохондриях? Исследования показывают, что регуляция синтеза NO может происходить за счет субстратов mtNOS (L-Arg, NADPH) и ее кофакторов (FMN, FAD, BH₄), как это показано для других изоформ, но в остальном этот вопрос остается открытым. Наконец, в-третьих, этот эндогенный митохондриальный NO может быть очень важен для регуляции деятельности самой митохондрии, так как известен его ингибирующий эффект на цитохромоксидазу (KIV), комплексы I и II электронно-транспортной цепи. Его реакция с кислородом может регулировать митохондриальное дыхание, изменяя доступность O₂ для акцептирования электронов, и, следовательно, влиять на энергообеспечение клетки. Впрочем, и этот аспект биологии митохондриального NO требует дальнейшего изучения [139, 142–144].

Обобщая все эти данные, можно сказать, что митохондрия является центральным звеном, на котором сходится и регулируется множество сигнальных путей нейроапоптоза. В этих путях митохондрия может играть первостепенную роль, обеспечивая инициацию проапоптического каскада, как это происходит при стрессорных воздействиях (например, облучение или действие NO). С другой стороны, она может усиливать какой-либо апоптогенный сигнальный каскад, например путь Fas-рецептора или TNF-рецептора, действующих на митохондрию через киназы.

Все вышеизложенное является обоснованием для поиска высокоэффективных церебропротективных препаратов, способных предотвращать негативные процессы в нервной ткани, а именно: гиперпродукцию АФК, развитие нейроапоптоза, митохондриальной дисфункции в клетке, гиперэкспрессию раннего гена *c-fos*, тем самым оказывая церебропротективное действие.

РАЗДЕЛ 5. ФАРМАКОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ

Современные представления о механизмах развития ишемического инсульта позволили выделить два основных направления патогенетической терапии: улучшение перфузии ткани мозга (ранняя реканализация сосуда и реперфузия) и нейропротективная терапия. Экспериментальные исследования показали, что возвращение крови в ишемизированную зону через реваскуляризированный участок артерии не всегда приводит к полной нормализации локального мозгового кровотока. Даже спустя всего 5 мин после дебюта ишемии в зоне ишемической полутени возникают поэтапные нарушения перфузии церебральной ткани: в первые минуты — гиперемия (или «роскошная перфузия»), затем — постишемическая гипоперфузия, что является результатом тяжелых нарушений микроциркуляции, вызванных высвобождением из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов. Характер реперфузионной терапии определяется патогенетическим вариантом развития инсульта. В настоящее время разработаны 5 поколений тромболитиков [145, 146]:

I поколение — системные тромболитики: природные активаторы плазминогена (стрептокиназа, урокиназа);

II поколение — фибриноселективные тромболитики: рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator), альтеплаза, актилизе), рекомбинантная проурокиназа;

III поколение — усовершенствованные rt-PA и другие активаторы плазминогена: фибринспецифичная форма rt-PA — тенектеплаза, негликозилированная форма rt-PA — ретеплаза, rt-PA с длительным периодом полувыведения — ланотеплаза, ацилированный комплекс «стрептокиназа + плазминоген», обеспечивающий направленную доставку к тромбу, фибринактивированный человеческий плазминоген;

IV поколение — усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (биосинтетические);

V поколение — композиции тромболитиков (rt-PA + конъюгата «урокиназа — плазминоген» и др.).

Тромболитики I поколения неприменимы в клинических условиях из-за системного действия на гемостаз и высокой частоты геморрагических осложнений. Тромболитики III–V поколений в настоящее время проходят испытания в экспериментальных доклинических работах, их клинические испытания лишь планируются.

Основную роль в клинической практике играют тромболитики II поколения — rt-PA и рекомбинантная проурокиназа, обладающие малым системным тромболитическим эффектом, действующие преимущественно на свежий тромб и не активирующие факторы свертывания крови V и VII, что существенно снижает риск развития генерализованных геморрагических осложнений.

По сравнению с реперфузией нейропротективная терапия более сложна и разнообразна, отражает разнообразие механизмов ишемического повреждения ткани мозга. Практически для каждого этапа ишемического каскада был разработан и прошел испытания хотя бы один препарат-нейропротектор. В настоящее время проводятся более 30 мультицентровых международных исследований разной фазы, посвященных препаратам разных фармакологических групп с потенциальными нейропротективными свойствами [147]. По данным экспериментальных и клинических исследований, раннее применение нейропротекторов позволяет: 1) увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; 2) значительно уменьшить размеры инфаркта мозга; 3) удлинить период терапевтического окна, расширяя возможности для тромболитической терапии; 4) осуществлять защиту от реперфузионного повреждения.

Согласно работам Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой (1999–2002), можно условно выделить два основных направления нейропротективной терапии. **Первичная нейропротекция** направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток — реакций глутамат-кальциевого каскада. Этот вид нейропротекции должен быть начат с первых минут ишемии и продолжаться на протяжении первых 3 дней инсульта, особенно активно в первые 12 ч. **Вторичная нейропротекция** направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии: гиперпродукции оксида азота, оксидативного стресса, активации микроглии, экспрессии провоспалительных цитокинов, локального воспаления, митохондриальной дисфункции, усиления апоптоза. Она может быть начата спустя 3–6 ч после развития инсульта и должна продолжаться по меньшей мере 7 дней [148].

Нейропротекторы трудно классифицировать: сотни препаратов имеют различное строение и неодинаковый механизм действия. Т.А. Воронина и С.Б. Середенин (1993) выделили истинные ноотропы (ведущее свойство — улучшение когнитивных функций: внимания, памяти, способности к анализу ситуации, принятию решений, ориентации в пространстве) и ноотропоподобные средства (препараты поливалентного комплексного нейропротективного действия [149].

Для нейропротективных средств характерны:

- улучшение синаптической передачи, нейрональной пластичности, межполушарных взаимодействий, кортикальных и субкортикальных связей;
- стимуляция интегративных механизмов мозга (памяти, обучения);
- восстановление нарушенных функций ЦНС после ишемии, травм, интоксикаций;
- оптимизация пластического и энергетического обмена в нейронах;
- сложность и многообразие механизмов действия;
- угнетение процессов перекисидации белков, нуклеиновых кислот, липидов; стабилизация мембран;
- сохранение дыхательной функции митохондрий и активности АТФаз;
- ингибирование лизосомальных ферментов;
- повышение скорости оборота АТФ, синтеза РНК, белков;
- способность улучшать мозговое кровообращение и его ауторегуляцию;
- незначительное влияние на психические функции при отсутствии утомления;
- низкая токсичность, хорошая переносимость;
- отсутствие лекарственной зависимости.

Среди средств **первичной церебропротекции** наиболее широкое применение в лечении ОНМК нашли антагонисты потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа — *производные дигидропиридина*. Наиболее изучен препарат этой группы нимодипин, в основе фармакологического действия которого лежит предотвращение сосудистого спазма после субарахноидального кровоизлияния, усиление фибринолиза, торможение свободнорадикального окисления. Особо стоит сказать об антиоксидантных свойствах производных дигидропиридинов. Экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in vivo* было установлено, что производные дигидропиридина (нимодипин, дародипин, нифедипин и др.) в концентрации 10^{-5} М обладали антирадикальной активностью при взаимодействии со стабильным радикалом ДФПГ, тормозили металл-катализируемую перекисидацию липидов, защищали фосфолипидный бислой мембран от перекисидации, улучшали текучесть мембран. Однако по силе антиоксидантного действия производные дигидропиридина уступали α -токоферолу [147, 150, 151].

Препарат снижал явления неврологического и когнитивного дефицита и повышал выживаемость как в условиях моделирования ОНМК у животных, так и при клинических испытаниях.

Другими препаратами этой группы, испытанными при ишемическом инсульте, являются *дародипин, исрадипин, церебрократ*. Причем по нейропротективному действию церебрократ превосходит нимодипин [145–147].

Среди антагонистов NMDA-рецепторов наиболее изучены антагонисты фенциклидинового сайта (*дизолципин, декстрорфан, церестат*). Применение этих препаратов в экспериментальных условиях достоверно сокращало размеры инфарктных изменений при фокальной ишемии мозга, повышало выживаемость животных. Клинические испытания этих препаратов были прекращены из-за грубых побочных эффектов (нистагм, артериальная гипотония, катаплексия, локомоторные нарушения, галлюцинации и т.д.).

Следствием открытия феномена эксайтотоксичности явилось создание новых терапевтических стратегий: препаратов — антагонистов глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов и ингибиторов пресинаптического высвобождения глутамата. Несмотря на то, что у препаратов этих групп в эксперименте были продемонстрированы выраженные нейропротективные эффекты, клинические испытания большинства из них были прекращены из-за широкого спектра серьезных побочных явлений (психические, локомоторные, общие токсические).

В настоящее время продолжают исследования эффективности *ремацемид* — низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, обладающего способностью ингибировать и потенциалзависимые кальциевые каналы. В эксперименте при окклюзии средней мозговой артерии ремацемид снижал летальность животных и накопление нитротирозина в CA1 зоне гиппокампа. Церестат также проявлял нейропротективный эффект в условиях временной окклюзии средней мозговой артерии, уменьшая зону некроза, выраженность оксидативного стресса. Одним из наиболее перспективных нейропротекторов является *кетамин*. Кетамин и его метаболит норкетамин обладают способностью неконкурентно блокировать NMDA-рецепторы коры головного мозга, дозозависимо блокировать синтез и секрецию TNF- α и индуцированную TNF- α лейкоцит-эндотелиальную адгезию, предотвращая таким образом вторичное поражение ЦНС при необратимой окклюзии сонных артерий и внутримозговом введении аутокрови монгольским песчанкам. Интенсивная терапия больных тяжелой ЧМТ, осложненной развитием комы, или больных с геморрагическим инсультом кетамин внутривенно в дозе 500 мг/сут приводила к снижению летальности в группе больных с ЧМТ на 60 %, а в группе больных с геморрагическим инсультом — в 2 раза. Осложнений, связанных с применением кетамина, отмечено не было. Дизолципин в условиях эксперимента проявля-

ет значительный нейропротективный эффект — достоверно уменьшает размер зоны инфаркта мозга при окклюзии средней мозговой артерии. Клинические испытания препарата были прекращены вследствие большого числа побочных эффектов (катаплексия, диплопия, локомоторные нарушения, артериальная гипотония) [152].

Декстрорфан и его производное декстрометорфан отличаются от ди-золципина тем, что наряду с блокадой NMDA-ассоциированных ионных каналов блокируют и кальциевые каналы L-типа [153].

Декстрорфан и декстрометорфан, вводимые монгольским песчанкам с окклюзией средней мозговой артерии, вызывали уменьшение объема инфаркта мозга, снижали накопление маркера оксидативного стресса нитротирозина и экспрессию провоспалительных цитокинов. Однако клинические испытания этих препаратов выявили у них такие побочные эффекты, как нистагм, тошнота, рвота, сонливость, галлюцинации, спутанность сознания, двигательные расстройства, артериальная гипотония. Побочные эффекты возрастали с увеличением дозы препаратов, и дальнейшие клинические испытания были прекращены. Углубленные доклинические и клинические испытания не выявили достоверного нейропротективного эффекта у конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов церестата, селфотела, элипродила. Кроме того, назначение малых и средних доз этих препаратов вызывало тяжелые побочные эффекты (общетоксические, психические, двигательные).

Еще одним препаратом, блокирующим NMDA-зависимые каналы потенциалзависимым способом, являются *ионы магния*. В ряде работ показано, что введение магния хлорида или магния сульфата животным с окклюзией обеих сонных артерий или с окклюзией средней мозговой артерии приводило к снижению гибели нейронов гиппокампа и сенсомоторной зоны коры мозга, уменьшало накопление маркерных продуктов окислительной модификации белка, увеличивало содержание антиапоптотического белка Bcl-2 в нейронах гиппокампа. Введение магния хлорида крысам с окклюзией обеих сонных артерий достоверно снижало гибель животных, уменьшало проявление неврологического и когнитивного дефицита, оказывало позитивное действие в отношении экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*. Высокая нейропротективная активность ионов магния выявлена *in vitro* по способности снижать смертность нейронов при внесении в инкубационную среду избытка агонистов NMDA-рецепторов. Международные рандомизированные клинические испытания показали, что применение магния сульфата позволяет достоверно увеличить долю больных с хорошим неврологическим восстановлением и снизить частоту неблагоприятных исходов ишемического инсульта. Оно безопасно и в плане развития нежела-

тельных побочных явлений. По результатам экспериментальных работ, проведенных на моделях острой фокальной ишемии, наиболее перспективным направлением первичной нейропротекции является коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем с помощью активации естественных тормозных процессов [124, 154].

Внимание исследователей привлекает роль тормозного нейротрансмиттера глицина в механизмах острой церебральной ишемии.

Традиционно считалось, что аминокислота *глицин* проявляет нейротрансмиттерные свойства на уровне спинного мозга, продолговатого мозга и моста, высвобождаясь в основном из сегментарных интернейронов и проприоспинальных систем и ингибируя посредством аксо-дендритических и аксо-аксональных контактов мотонейроны. Позднее была доказана роль глицина как тормозного нейротрансмиттера практически во всех отделах ЦНС. В головном мозге большая плотность глициновых рецепторов обнаружена не только в структурах ствола, но и в коре больших полушарий, стриатуме, ядрах гипоталамуса, проводниках от лобной коры к гипоталамусу, в мозжечке. Рядом экспериментальных работ показано, что глицин в субмикромолекулярных концентрациях необходим для нормального функционирования глутаматных NMDA-рецепторов. Активация NMDA-рецепторов возможна лишь при условии связывания глицина с их специфическими глициновыми сайтами, т.е. глицин является их коагонистом. Глицин значительно снижает гибель нейронов при добавлении в инкубационную среду агонистов NMDA-рецепторов — глутамата и NMDA, причем глицин не только уменьшал гибель нейронов, но и влиял на морфологический тип гибели, переключая его с некроза на менее опасный апоптоз [123, 124, 155–158].

Наряду с нейротрансмиттерным глицин обладает также общеметаболическим действием, увеличивая окислительную продукцию энергии за счет компенсаторной активации шунта Робертса, повышая активность антиоксидантных ферментов, снижая проявления митохондриальной дисфункции.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование установило, что применение глицина в дозе 1–2 г в сутки в течение 5 дней у пациентов с острым ишемическим инсультом (начиная с 6 ч после развития первых симптомов) позволяет обеспечить противоишемическую защиту мозга у больных с различной локализацией и тяжестью сосудистого поражения, достоверно ускоряет регрессирование неврологической симптоматики ($p < 0,01$), улучшает функциональное восстановление больных и снижает 30-дневную летальность по сравнению с группой плацебо. Клиническими исследованиями показано достоверное уменьшение объема инфаркта мозга и торможение последующей

кистозной трансформации очага на фоне применения глицина, а также ускоренная нормализация электроэнцефалографического паттерна.

Глицисед

Нашими экспериментальными исследованиями в опытах *in vitro* при моделировании эксайтотоксичности в суспензии нейронов установлена дозозависимость эффектов препарата аминокислоты глицина — *глициседа*. Так, глицисед в концентрации 0,1 мкМ оказывает потенцирующее действие на глутаминовые рецепторы и повышает нейрональную смертность в сравнении с контролем как по типу некроза, так и по типу апоптоза. При внесении в инкубационные пробы глициседа в концентрации 10 мкМ и моделировании глутаматной эксайтотоксичности наблюдалась тенденция снижения смертности нейронов, что, возможно, связано с насыщением глициновых сайтов NMDA-рецепторов при данной концентрации глицина. Внесение высоких концентраций глициседа (100 мкМ) при моделировании эксайтотоксичности *in vitro* приводит к достоверному снижению гибели нейронов в этих пробах по сравнению с группой контроля. Причем отмечено, что гибель снижается в основном за счет уменьшения апоптотически измененных нейронов [155, 156, 159].

Нейропротективное действие глициседа *in vitro* реализуется только посредством влияния на NMDA-рецепторы, но не на AMPA/каинатные рецепторы, что подтверждается нашими исследованиями. Так, при добавлении глициседа (100 мкМ) в пробы с агонистом NMDA-рецепторов наблюдался наиболее выраженный нейропротективный эффект. При инкубации проб с глициседом (100 мкМ) и неспецифическим агонистом глутаминовых рецепторов (глутамат) процент выживших нейронов несколько снижался. В пробах с агонистом AMPA/каинатных рецепторов (каинат) глицин практически не оказывал защитного действия в отношении смертности нейронов. Как было отмечено выше, нейропротективное действие глициседа проявляется в способности последнего регулировать развитие апоптоза нейронов, обусловленного глутаматной эксайтотоксичностью *in vitro*. Так, глицисед в концентрации 100 мкМ повышал количество Vc1-2-позитивных нейронов в инкубационных пробах с добавлением N-метил-D-аспартата и глутамата. В этой же концентрации глицисед ограничивал повышенную экспрессию *c-fos* при моделировании эксайтотоксичности N-метил-D-аспартатом и глутаматом. Подобное действие связано с ограничением гиперактивности в большей степени NMDA-рецепторов и индукцией реакций апоптоза (рис. 11, с. 58). Связывание с косайтом NMDA-рецептора обуславливает нейропротективный эффект глицина, который выражается в снижении

глутаматной эксайтотоксичности и предотвращении реакций глутамат-кальциевого каскада.

Нейропротективные эффекты глициседа подтвердились и на модели двусторонней перевязки общих сонных артерий у крыс линии Вистар [155, 156].

Введение крысам с ОНМК глициседа и пирацетама оказывало нейропротективный эффект, о чем свидетельствовало уменьшение летальности на 18-е сутки эксперимента. Назначение глициседа приводило к более выраженному по сравнению с пирацетамом снижению летальности. Глицисед и пирацетам ослабляли развитие неврологического дефицита, ускоряли восстановление неврологического статуса животных с двусторонней перевязкой общих сонных артерий (ишемический инсульт), что говорит о нейропротективном эффекте препаратов. На этом фоне значительно выделялся глицисед, который достоверно снижал проявления неврологической симптоматики, превосходя по показателям шкалы С.Р. McGrow пирацетам. Введение глициседа и пирацетама тормозило развитие когнитивного дефицита у животных с ОНМК, улучшало процессы обучения и памяти, о чем свидетельствовало увеличение латентного периода УРПИ на 18-е сутки эксперимента. Наиболее выраженным действием обладал глицисед.

Кроме того, назначение экспериментальным группам животных глициседа оказывало положительное влияние на энергетический метаболизм в тканях головного мозга ишемизированных животных. Назначение животным с ОНМК глициседа приводило к значительной активации окислительной продукции энергии в цикле Кребса на участке «изоцитрат — сукцинат», о чем говорило повышение уровня изоцитрата и активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Подобное действие глициседа обеспечивало утилизацию образовавшегося в шунте Робертса сукцината и активацию сукцинатоксидазного пути поставки протонов в дыхательную цепь, о чем свидетельствовало повышение активности митохондриальной цитохром-С-оксидазы. Таким образом, глицисед обеспечивал окислительную продукцию АТФ в условиях ишемии и обеспечивал эффективную ее утилизацию (повышение активности АТФазы). Глицисед также уменьшал активность анаэробного гликолиза (снижение уровня лактата). Введение глициседа приводило к повышению уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина в головном мозге крыс с ОНМК на фоне снижения активности глутаматдекарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансферазы (ГАМК-Т), что свидетельствовало о регуляторном воздействии на компенсаторную активацию шунта Робертса, не вызывающем истощения нейротрансмиттерных аминокислот. Повышение тормозных аминокислот под действием глициседа, по

всей видимости, ограничивало возбуждение NMDA-рецепторов, снижало развитие глутаматной эксайтотоксичности и тем самым усиливало суммарное нейропротективное действие препарата (рис. 12).

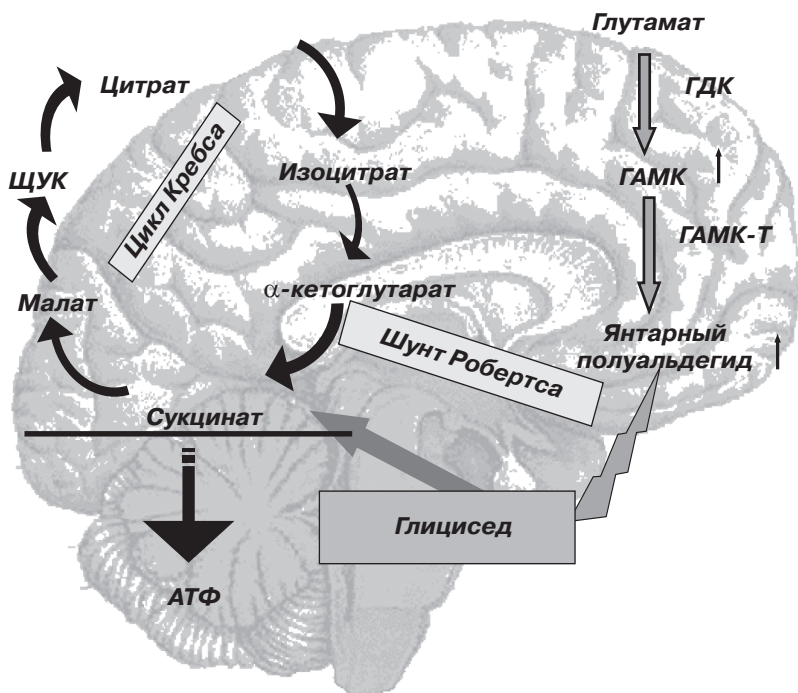


Рисунок 12. Энерготропный механизм действия глицеседа

В условиях модельной патологии глицесед тормозил развитие оксидативного стресса. Так, в головном мозге животных, получавших глицесед, наблюдалось снижение гиперферментемии синтазы оксида азота и уменьшение стабильных метаболитов NO — нитратов и нитритов. Введение глицеседа приводило и к уменьшению ($p < 0,05$) продуктов ОМБ и ПОЛ — альдегидфенилгидразона (АФГ) и кетонфенилгидразона (КФГ), МДА, диеновых (ДК) и триеновых конъюгат (ТК) в ткани головного мозга животных с ОНМК. Кроме того, глицесед оказывал благотворное действие в отношении ферментов антиоксидантной защиты (каталаза, супероксиддисмутаз), повышая их активность по сравнению с показателями контрольной группы. Подобный эффект глицеседа, на наш взгляд, объясняется его взаимодействием с глициновыми сайтами NMDA-рецепторов, что обеспечивает нормальное функционирование этого рецепторно-ионоформного комплекса, ограничение его гиперак-

тивации, а также снижение активации кальцийзависимой NO-синтазы, уменьшение продукции NO и торможение развития оксидативного стресса. Этим и объясняются полученные нами данные о снижении оксидативного стресса при введении глициседа.

Нейропротективные эффекты глициседа были доказаны нами и при проведении морфометрических исследований в головном мозге крыс с экспериментальной ишемией. Характер действия глициседа на нейроглию при ОНМК проявлялся значительным снижением гибели нейронов и глиальных клеток в коре мозга и повышением их морфофункциональной активности (повышение содержания РНК), торможением апоптоза (табл. 2, 3; рис. 13). Важно отметить, что по многим исследуемым показателям глицисед статистически достоверно превышал такие показатели референс-препарата пираретама.

Таблица 2. Характеристика нейронов IV–V слоев коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией

Экспериментальные группы	Плотность нейронов, клеток/мм ²		Площадь тел нейронов, мкм ²		Содержание РНК в нейронах, ЕОП	
	4-е сутки	18-е сутки	4-е сутки	18-е сутки	4-е сутки	18-е сутки
Ложнооперируемые (интакт)	1281 ± 34	1292 ± 31	75,21 ± 1,12	74,87 ± 1,32	9,69 ± 0,15	9,72 ± 0,14
Животные с ОНМК (контроль)	1065 ± 27	1082 ± 19	64,19 ± 0,9	62,12 ± 1,08	5,4 ± 0,2	5,5 ± 0,6
Животные с ОНМК + глицин	1091 ± 28	1187 ± 32*	69,97 ± 1,14	72,12 ± 0,94*	6,83 ± 0,18*	8,77 ± 0,23*
Животные с ОНМК + пираретам	1060 ± 38	1163 ± 26*	63,46 ± 0,8	68,71 ± 0,93*	5,73 ± 0,18	8,03 ± 0,23*

Примечание: ЕОП – единица оптической плотности; * – $p \leq 0,05$.

В эксперименте на модели окклюзии средней мозговой артерии была показана нейропротективная активность антагониста глицинового сайта NMDA-рецепторов *гавестенила* [160].

Однако международными рандомизированными клиническими исследованиями (1804 пациента) было установлено, что гавестенил не снижает смертность и не влияет на функциональный исход по шкале Бартел. Определенный интерес представляют ингибиторы высвобождения глутамата (*лубелузол*, *рилутек*, *боризол*), которые в условиях моделирования ОНМК показали достоверный нейропротективный эффект. Назначение

этих препаратов в первые 4 суток после окклюзии общих сонных артерий приводило к уменьшению гибели нейронов гиппокампа и сенсомоторной коры, снижению образования маркерных продуктов оксидативного стресса, улучшению энергетических показателей нейрона. Проведенные рандомизированные клинические исследования лубелузола (3510 пациентов) не выявили влияния на смертность, но определили влияние на функциональный исход по шкале Бартел (уменьшение неврологического дефицита). В настоящее время клинические исследования ингибиторов высвобождения глутамата продолжаются [160, 161].

Таблица 3. Плотность апоптических и деструктивно измененных клеток IV–V слоев коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией

Экспериментальные группы	Плотность клеток на 1 мм ²		Доля апоптических клеток, %	
	4-е сутки	18-е сутки	4-е сутки	18-е сутки
Ложнооперируемые (интакт)	107 ± 9	110 ± 7	4,50 ± 0,53	4,30 ± 0,61
Животные с ОНМК (контроль)	294 ± 18	287 ± 18	17,45 ± 0,8	14,36 ± 0,74
Животные с ОНМК + глицин	162 ± 15*	112 ± 10*	8,70 ± 0,47*	6,30 ± 0,33*
Животные с ОНМК + пирацетам	438 ± 29*	153 ± 18*	16,3 ± 1,7	6,40 ± 0,52*

Примечание: * – $p \leq 0,05$.

Одним из перспективных направлений в создании средств первичной нейропротекции является использование агонистов ГАМК-рецепторов. Эти соединения не только снижают проявления эксайтотоксичности, но и обладают нейрометаболическим эффектом, регулируют процессы торможения в ЦНС. Экспериментальные исследования *клометиазола* на модели окклюзии средней мозговой артерии у гербелов выявили нейропротективную активность клометиазола, направленную на уменьшение объема инфаркта мозга, снижение маркера оксидативного стресса — нитротирозина. Рандомизированные клинические исследования (1360 пациентов) выявили способность клометиазола уменьшать проявления неврологического дефицита, не влияя при этом на летальность. Клинические исследования клометиазола продолжаются [162].

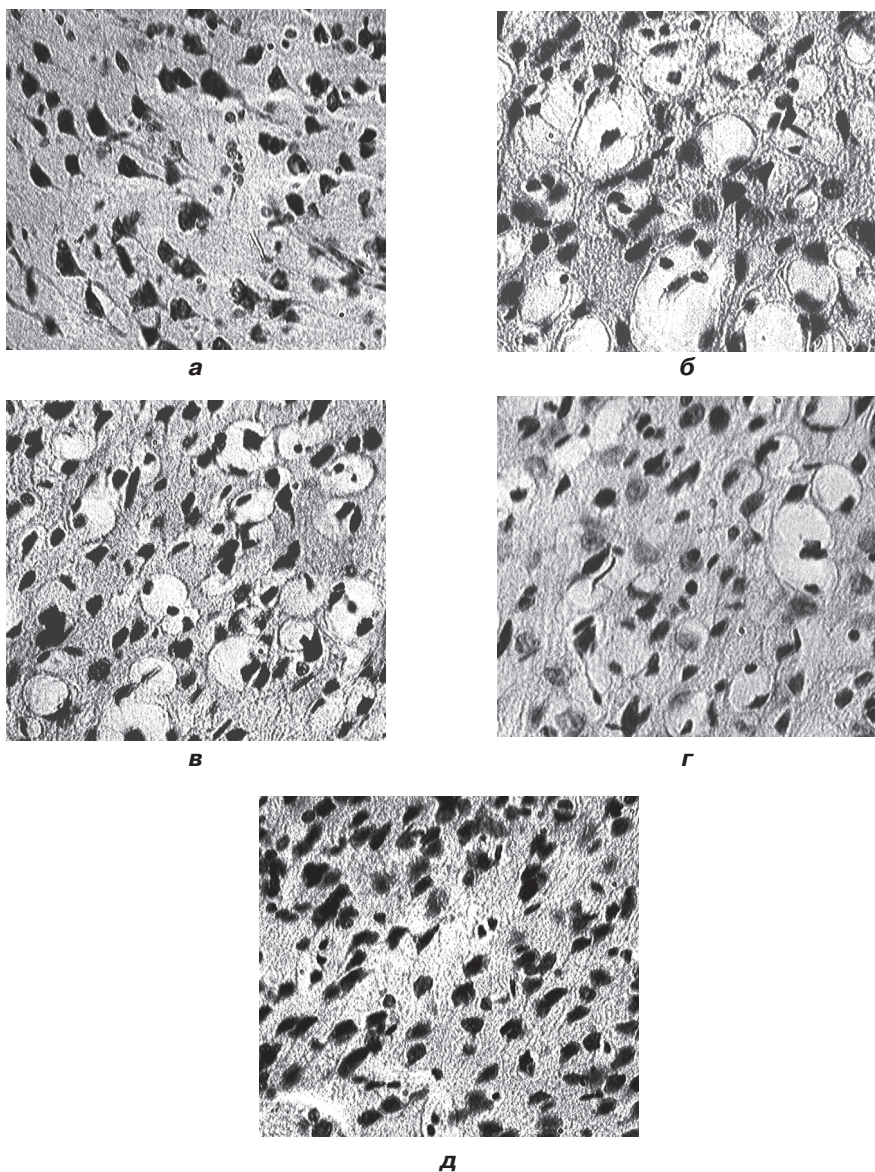


Рисунок 13: а) нейроны сенсомоторной зоны фронтальной коры крыс интактной группы; б), в) нейроны сенсомоторной зоны фронтальной коры крыс с ОНМК (б – 4-е сутки, в – 18-е сутки); г), д) нейроны сенсомоторной зоны фронтальной коры крыс с ОНМК с введением глицина (г – 4-е сутки, д – 18-е сутки)

Предпринимаются попытки селективной блокады NMDA-рецепторов путем воздействия на их модуляторные (полиаминные и глициновые) сайты.

Наиболее перспективными оказались препараты — антагонисты глицинового сайта, которые по силе нейропротективного действия не уступали фармакологическим стандартам и оказались более безопасными, чем другие антагонисты NMDA-рецепторов. В настоящее время 2 препарата этой группы (*GV-150526Δ* и *ACEA-1021*) проходят 2-ю стадию клинических испытаний. Определенный интерес представляют антагонисты и позитивные модуляторы AMPA-рецепторов. При экспериментальной ишемии мозга значительную нейропротективную активность показали NBOX и ZK200775. В то же время установлены грубые побочные эффекты этих препаратов (нефротоксичность и седация), что делает их неприменимыми в клинике. В Российской Федерации проходит клинические испытания препарат этой группы нооглютил, проявивший нейропротективные свойства в условиях моделирования ишемического и геморрагического инсульта [163, 164].

Таким образом, клинические испытания большинства наиболее сильных в эксперименте нейропротекторов — антагонистов глутаматных рецепторов были прекращены из-за грубых побочных эффектов, а использование менее токсичных антагонистов NMDA-рецепторов не всегда является эффективным.

Основным направлением первичной нейропротекции является прерывание быстрых механизмов глутамат-кальциевого каскада с целью коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем и активации естественных тормозных процессов. Этот вид нейропротекции должен быть начат с первых минут ишемии и продолжаться на протяжении первых 3 дней инсульта, особенно активно в первые 12 ч [19, 24, 165].

Кальцийиндуцированная токсичность была открыта в конце 70-х годов XX века. В связи с этим первой обоснованной стратегией нейропротекции стала разработка антагонистов потенциалзависимых кальциевых каналов. Наиболее изученным препаратом этой группы является *нимодипин*. Результаты исследования препарата в клинике не подтвердили его положительного действия на исход инсульта. Кроме того, было обнаружено, что внутривенное введение нимодипина вызывало серьезные побочные эффекты [166].

К другим препаратам этой группы относятся *дародипин*, *исрадинин*, *флунаризин*, *церебрократ*. Но проведенные клинические испытания свидетельствуют об отсутствии у данных препаратов значимых нейропротективных свойств. Кроме того, побочные эффекты препаратов яв-

ляются ограничением для их применения в первые часы острой фокальной ишемии [167].

Во 2-й фазе клинических испытаний, проведенных у больных острым ишемическим инсультом, были показаны безопасность и хорошая переносимость лубелузла. *Лубелузол* — соединение бензотиазола, являющееся блокатором натриевых каналов. Препарат предотвращает пресинаптическое высвобождение глутамата, снижает концентрацию нейротрансмиттера во внеклеточном пространстве перинфарктной зоны мозга, а также тормозит глутаматиндуцированную нейротоксичность оксида азота, снижая активность фермента NO-синтазы [160, 161, 168, 169].

При его применении начиная с первых 6 ч и в течение 5 дней (в дозе 10 мг/сут) летальность была на 10 % меньше, чем в группе плацебо; на 7 % возрастало число больных с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций (полное восстановление или минимальные остаточные явления) через 3 месяца после инсульта.

С учетом современных представлений о возможности выживания ткани мозга в зоне пенумбры в течение как минимум 48–72 ч после нарушения мозгового кровообращения особое значение приобретает разработка новых эффективных методов **вторичной нейропротекции**, направленных на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии): избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса; активации микроглии и связанных с ней дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ); трофической дисфункции и апоптоза. Эти процессы не только участвуют в доформировании инфаркта, но и вызывают долговременную перестройку единой нейроиммуноэндокринной системы, способствуют прогрессированию атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии) на протяжении многих месяцев после перенесенного инсульта. Вторичная нейропротекция может быть начата относительно поздно — через 6–12 ч после сосудистого инцидента и должна быть наиболее интенсивной на протяжении первых 7 суток заболевания. Важно отметить не только ее терапевтическое, но и профилактическое значение. Коррекция отдаленных последствий ишемии замедляет развитие церебрального атеросклероза и энцефалопатии в постинсультном периоде.

К средствам вторичной нейропротекции относят препараты, тормозящие отсроченные механизмы гибели клеток, — антиоксиданты, нейропептиды, блокаторы провоспалительных цитокинов, нейротрофические факторы, ноотропы [11, 22, 152, 170, 171].

Обоснованием применения антиоксидантов при мозговом инсульте явились многочисленные работы о роли оксидативного и нитрозирующего стресса в патогенезе этого заболевания. Первый опыт применения антиоксидантов в медицине относится к 60-м годам прошлого столетия, когда появились прямые липофильные антиоксиданты — токоферолы, дибунол, каротиноиды. Затем появились гидрофильные тиольные антиоксиданты, способные разрушать перекисные соединения и улавливать свободные радикалы, — 2,3-димеркаптопропансульфон (унитиол, антосол, димеркапрол, дикаптол, дитиоглицерин), тиосульфат натрия, димексид. Появились многочисленные экспериментальные работы по оценке противоишемического и нейропротективного действия этих антиоксидантов. Было установлено, что применение дибунола, токоферола в условиях экспериментального ОНМК неэффективно, т.к. они не влияют на активность антиоксидантных ферментов, не снижают продукцию АФК, а действуют только в отношении липопероксидации. Вслед за этим было рекомендовано назначение токоферолов и каротиноидов, связывающих катализаторы и инактивирующих синглетный кислород. Попытки использования дибунола, β -каротина и токоферола в комплексной интенсивной терапии ишемического инсульта показали полную неэффективность этих препаратов [172].

Среди средств вторичной нейропротекции наравне с антиоксидантами и ноотропами можно выделить нейропептиды — семакс, церебролизин и цереброкурин, обладающие высокой нейропротективной, антиоксидантной и ноотропной активностью как в условиях эксперимента, так и при клинических испытаниях.

Проводятся доклинические испытания блокатора провоспалительных цитокинов *цинк-протопорфина* — антагониста IL-1 β -рецепторов. Применение цинк-протопорфина в условиях кратковременной фокальной ишемии мозга приводило к уменьшению размеров инфаркта и зоны цитотоксического отека, снижению активности NO-синтазы [173].

Одним из перспективных направлений вторичной церебропротекции является применение ноотропов, особенно из группы ГАМКергических средств. Некоторые авторы относят эту группу к средствам первичной церебропротекции. Эту группу составляют такие препараты, как *пирацетам*, *ноофен*, *фенотропил*, *пикамилон*, *тиоцетам*. Имеются убедительные экспериментальные работы, доказывающие эффективность этих средств в условиях ишемии мозга, вызванной перевязкой сонных артерий, среднемозговой артерии, внутримозгового введения аутокрови, фототромбоза сосудов мозга. В клинике ОНМК эти препараты доказали свою эффективность в восстановительный период заболевания, значительно улучшая процессы

энергетического метаболизма мозга и снижая явления когнитивного дефицита [174–177].

В механизме церебропротективного действия большинства ГАМКергических средств присутствует их выраженное метаболитотропное действие, позитивное влияние на биоэнергетику нейрона, снижение продуктов оксидативного стресса, ограничение глутаматной эксайтотоксичности посредством позитивного влияния на ГАМКергическую систему.

В последнее время интерес фармакологов и клиницистов привлекает селективный анксиолитик *афобазол*, механизм действия которого состоит в восстановлении связывающей способности участка ГАМК_A-рецепторного комплекса. Установлено, что афобазол в дозе 5 мг/кг в условиях эмоционально-стрессовых воздействий обладает ярко выраженными нейропротективными свойствами. Показано, что его церебропротективная активность обусловлена способностью препятствовать снижению уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) в гиппокампе мышей, подверженных стрессовому воздействию. Кроме того, установлено, что в механизме нейропротективного действия афобазола существенная роль принадлежит его антиоксидантным свойствам. Так, при моделировании ишемии головного мозга афобазол предотвращает усиление продукции NO и увеличивает активность сукцинатдегидрогеназы [178].

Фенотропил

Среди циклических производных ГАМК по выраженности ноотропной активности несомненный интерес представляет фенильное производное рацетамового ряда фенотропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон).

Фенотропил является новым оригинальным высокоэффективным ноотропным препаратом и обладает широким спектром сопутствующих компонентов фармакологической активности. По спектру действия и широте терапевтических доз он не имеет аналогов в отечественной и зарубежной фармакологии, при этом эффекты препарата зависят от дозы и исходного состояния обследуемого [179–181].

Так, в эксперименте нами проводилось изучение психо- и нейро-тропных эффектов и определение безопасности препарата. Было выявлено, что фенотропил обладает выраженной антиамнестической активностью в дозах 100–750 мг/кг, оказывает прямое активирующее влияние на интегративные функции мозга, улучшает обменные процессы и регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга, восстанавливает речь и двигательную активность при их нарушении, а в дозах

100–750 мг/кг обладает выраженной противогипоксической, противосудорожной и анксиолитической активностью. Психостимулирующее действие проявляется умеренно выраженным эффектом в отношении двигательной активности, повышением физической работоспособности, выраженным антагонизмом каталептическому действию нейролептиков, ослаблением выраженности снотворного действия этанола и гексенала. Фенотропил противодействует фенаминовой токсичности, повышает порог болевой чувствительности и порог агрессии. Препарат обладает мягким диуретическим действием. Отмечено значительное снижение массы тела на фоне курсового применения. Выявлена выраженная антидепрессивная активность без побочных реакций, присущих антидепрессантам, отмечено улучшение зрения и обоняния, обострение вкуса, улучшение периферического кровообращения, повышение сексуальной потенции. Препарат малотоксичен, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, его эффекты развиваются после однократного приема. Фенотропил не обладает эмбриотоксичностью, мутагенными и канцерогенными свойствами. В экспериментах на животных снижает рост спонтанных злокачественных опухолей. Фенотропил не вызывает привыкания, зависимости и синдрома отмены [182].

Был проведен ряд исследований на мышах и крысах, в которых изучались различные виды фармакологической активности фенотропила.

Проводилось двойное слепое сравнительное изучение адаптогенного и антистрессорного влияния нескольких ноотропных препаратов на крысах в различных экстремальных условиях [183, 184]. Использовались три модели экспериментального стресса, получившие условные названия болевого, эмоциогенного и антиортостатического стресса. В качестве препаратов сравнения были взяты пирарцетам, фенотропил, пантогам (гопантеновая кислота), фенибут и его изомеры, пиридитол (пиритинол). Контролем являлись интактные животные, находившиеся в тех же экспериментальных условиях и получавшие физиологический раствор. Показателем эффективности препаратов служил защитный индекс, который вычислялся как разница между поражением слизистой оболочки желудка в контрольной группе и аналогичным показателем в группе животных, получавших вышеуказанные препараты. Максимальный защитный индекс мог быть равен единице, а нулевое значение индекса указывало на отсутствие эффекта. По результатам исследования наибольший защитный эффект при эмоциогенном стрессе оказывали пирарцетам, фенотропил, фенибут, пантогам и пиридитол (защитный индекс составил соответственно 1,0; 0,99; 0,89; 0,87 и 0,70); при болевом стрессе — фенибут, фенотропил, пирарцетам, пиридитол, пантогам (защитный индекс составил соответственно 0,76; 0,72; 0,65; 0,62 и 0,58); при

антиортогостатическом стрессе — фенотропил, фенибут, пиридитол, пирacetам, пантогам (защитный индекс составил соответственно 1,0; 0,99; 0,56; 0,52 и 0,50). Видно, что фенотропил и фенибут высокоактивны при моделях любого стресса. Изучалось также влияние перечисленных ноотропных препаратов на уровень кортизола в крови. Было выявлено, что на фоне применения фенотропила содержание кортизола в крови было достоверно ниже, чем в группе с физиологическим раствором, тогда как в группе пирacetама в дозе 200 мг/кг уровень кортизола превышал показатели во всех исследуемых группах в 1,5–2 раза.

В другом исследовании изучалось влияние пирacetама и фенотропила на обменные процессы [183–185]. В процессе испытания сравнивались влияния препаратов на выработку условной реакции пассивного избегания у крыс при амнезии, вызванной максимальным электросудорожным шоком, скополамином и коразолом (антиамнестическая активность), оценивалась антигипоксическая активность (на различных моделях гипоксии), сравнивались влияния на двигательную активность (психостимулирующий эффект), противонаркотический эффект (для этанола), противосудорожная активность (судорожные агенты: бикикуллин, коразол, кофеин, тиосемикарбазид, пикротоксин и электрошок). Было установлено, что ноотропный эффект фенотропила выявляется уже в дозе 3,0 мг/кг, при этом его антиамнестическое действие в дозах 25–100 мг/кг превышает действие пирacetама в дозах 300–1200 мг/кг в 12,5–40 раз. Фенотропил (50–300 мг/кг) высокоэффективен при всех видах гипоксии (пирacetам проявляет некоторое антигипоксическое действие только в условиях гипобарической гипоксии, начиная с дозы 200 мг/кг). Фенотропил предупреждает развитие судорог и предотвращает гибель животных от них. В дозах 25–250 мг/кг фенотропил повышает двигательную активность в первые 5–10 мин исследования на 8–18 %, в следующие 15–20 мин двигательная активность снижается и становится даже несколько ниже таковой в контрольной группе. Фенотропил стимулирует окислительно-восстановительные процессы, увеличивая утилизацию глюкозы, повышает энергетический потенциал за счет ускорения оборота АТФ, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, усиливает синтез ядерной РНК. В дозах 100–300 мг/кг увеличивает содержание дофамина, норадреналина и серотонина, практически не влияет на содержание ГАМК. Таким образом, фенотропил является высокоэффективным ноотропным препаратом, значительно превосходящим по активности пирacetам. При этом фенотропил в отличие от пирacetама обладает выраженной антигипоксической и противосудорожной активностью.

Возможности применения фенотропила у здоровых лиц

В.Н. Краснов и соавт. изучали эффективность краткосрочного (до 10 дней) применения фенотропила у 32 человек [186]. При этом использовались астенический, когнитивный, аффективный и психовегетативный разделы клинико-психопатологической карты, шкала общего клинического впечатления. Наблюдаемые были разделены на 2 группы: 1) практически здоровые, имеющие астенические и субклинические аффективные (тревожно-депрессивные) и психовегетативные нарушения; 2) бывшие участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с умеренно выраженным психоорганическим синдромом. У пациентов 2-й группы дополнительно проводилось нейропсихологическое исследование. При применении фенотропила в дозах 200–400 мг/сут в течение 10 дней в обеих группах было выявлено активирующее действие с нормализацией вегетативной регуляции, повышением устойчивости к интенсивным физическим нагрузкам и эмоциональному напряжению, повышением успешности выполнения интеллектуальных задач с регистрируемым повышением уровня внимания, оперативной памяти, темповых и скоростных характеристик умственной деятельности. Отмечено умеренное снижение потребности в еде и сне, единичные эпизоды тревоги (компенсируемой в деятельности), также единичные нарушения засыпания, связанные с применением препарата позднее 15–16 часов. При десятидневном курсе применения более устойчивое положительное влияние, в частности, на когнитивные функции фенотропил оказывал в 1-й группе наблюдения. Эффекты фенотропила проявлялись после однократно применяемой дозы.

Применение фенотропила в качестве корректора функционального состояния рекомендуется в дозе 100 мг однократно лицам, чья профессиональная деятельность связана с большими психическими и физическими нагрузками. Препарат прошел клиническую апробацию у лиц, работающих в напряженных, экстремальных условиях, с разработкой схем применения препарата [187]. Использовались комплексные психологические и психофизиологические методы оценки динамики психического состояния у 57 мужчин в экстремальных условиях деятельности на фоне приема фенотропила (50–500 мг/сут) в течение двухнедельного курса лечения. В наибольшей степени редукции были подвержены астеноневротический, астенический и астенодепрессивный синдромы. Первые отчетливые признаки наблюдались уже на 2-й день терапии, а в экстремальных условиях деятельности — через 5–6 часов после однократного перорального приема. Если при наличии выраженной патологии дозы фенотропила, вне зависимости от характера расстройств, были практически одинаковыми и варьировали лишь с учетом индиви-

дуальных особенностей динамики состояния, то при менее выраженных нарушениях психической деятельности требовался более дифференцированный подбор доз. Так, в случае астеноневротического характера нарушений дозы фенотропила при умеренно выраженных астенических расстройствах были менее высоки и составляли 50–200 мг/сут, а в случае астенодепрессивных проявлений для успешной коррекции состояния было необходимо более длительное лечение с применением 100–500 мг/сут. Фенотропил не увеличивал времени реакции и улучшал координацию движений. Кроме того, препарат имел благоприятный профиль переносимости. По результатам клинической апробации выраженное положительное влияние фенотропила на психофизический статус пациентов наблюдалось при использовании его как сразу после экстремальных воздействий, в остром периоде психических нарушений, так и в период проявления остаточных реакций.

В.Н. Малюгин и соавт. изучали влияние фенотропила в различной дозировке на показатели физической и психической работоспособности людей, находящихся в привычных условиях учебно-тренировочной деятельности [188]. Группа практически здоровых мужчин получала однократно перед началом учебно-тренировочных занятий фенотропил в дозе 100 мг, 200 мг или плацебо. Для исследования умственной работоспособности применялись 4 компьютеризованных теста: 1 — «перепутанные линии» (концентрация и устойчивость внимания); 2 — «отыскание чисел» (способность к распределению внимания и устойчивости); 3 — «сортировка слов» (скорость переработки зрительной, вербальной информации, а также темповая характеристика психических процессов); 4 — «запоминание» (исследование кратковременной памяти на вербальную информацию). Для исследования физической работоспособности испытуемых проводилась велоэргометрия (проба PWC-170), оценивались показатели абсолютной и относительной физической работоспособности. В исследовании показано повышение среднegrupповых значений показателей психической и физической работоспособности после интенсивной учебно-тренировочной нагрузки по сравнению с фоном. В частности, повысились значения следующих показателей: концентрации и устойчивости внимания, способности к распределению внимания и его устойчивости, функциональной подвижности нервных процессов, кратковременной памяти, абсолютной и относительной физической работоспособности. Таким образом, фенотропил способствует повышению интеллектуально-мнестической функции мозга. Выраженность воздействия на динамику психологических и физиологических показателей у практически здоровых лиц была выше при приеме 100 мг/сут фенотропила, чем 200 мг/сут.

Влияние фенотропила на устойчивость авиационных специалистов к гипоксии для сокращения продолжительности курса гипоксической терапии изучали Н.А. Разолов и соавт. в другом клиническом плацебо-контролируемом исследовании, в котором наблюдались пилоты и представители наземных профессий [189]. Критерием окончания формирования адаптации к гипоксии считали увеличение продолжительности дыхания гипоксической смесью до снижения парциального давления кислорода артериализированной крови в 2 раза на протяжении от первого цикла дыхания к третьему. Исследования проводили до и через 60 минут после приема фенотропила в дозе 100 мг. У лиц летного состава и наземных профессий в начале курса лечения продолжительность дыхания гипоксической газовой смесью до снижения парциального давления кислорода на 50 % составляла $2,8 \pm 0,3$ мин, а через 60 минут после приема препарата увеличивалась до $3,3 \pm 0,19$ мин ($p < 0,05$). Применение плацебо не выявило такой динамики. Для формирования адаптации к гипоксии у пилотов потребовалось 10–11 сеансов, а у лиц наземных профессий — 14–15. При использовании плацебо средняя продолжительность курса лечения составляла у пилотов 18–20, а у лиц наземных профессий — 25–28 сеансов. В исследовании было продемонстрировано, что фенотропил оказывает защитный эффект при однократном приеме и ускоряет развитие адаптации к гипоксии при курсовом лечении. Это может быть использовано в клинической практике для сокращения сроков гипоксической терапии, а также для защиты лиц от повреждающего действия гипоксического фактора.

С.Н. Португалов и соавт. проводили сравнительное плацебо-контролируемое исследование фенотропила, сиднокарба и плацебо у спортсменов, имеющих большие физические и психоэмоциональные нагрузки [190]. Препараты применялись однократно в течение 3 дней. Эффективность оценивали по гребному эргономическому тесту, плавательному ступенчатому тесту, методом жидкостной газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии, по биохимическим анализам (лактат, мочевины, глюкоза, 17-ОКС), субъективной самооценке. Однократное применение фенотропила повышало физическую работоспособность на 4–6 % по сравнению с плацебо и на 2–4 % по сравнению с сиднокарбом. Применение фенотропила в течение 3 дней сохраняло высокий уровень работоспособности и закрепляло достигнутые результаты. Фенотропил не оказывал влияния на гормональный профиль спортсменов. Применение фенотропила существенно повышало резервы коры надпочечников, что свидетельствует о его стресс-протективном действии. Побочных реакций при однократном и курсовом применении не обнаружено. Значительно улучшалось качество сна при сокращении

его длительности, при пробуждении спортсмены отмечали чувство бодрости и хорошее настроение. Фенотропил не вызывал побочных отрицательных эффектов, присущих психостимуляторам (раздражительность, чувство внутренней напряженности, беспокойство, головная боль, опустошенность). Субъективно на фоне приема фенотропила спортсмены отмечали прилив тепла, комфортность, уверенность в себе, отсутствие тревоги, отсутствие утомления, некоторое улучшение зрения.

Использование фенотропила в лечебных целях

К настоящему времени накоплен положительный опыт использования фенотропила у лиц с различными заболеваниями ЦНС: ишемический инсульт в остром, раннем восстановительном и позднем восстановительном периодах, при дисциркуляторной энцефалопатии и при наличии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК), в остром периоде черепно-мозговой травмы и при последствиях перенесенной ЧМТ, при астениях различного генеза [191–199].

Г.Н. Вельская и соавт. изучали эффективность фенотропила у 42 больных в остром периоде инфаркта мозга легкой и средней степени тяжести [191]. Больные были разделены на две группы: основная (30 человек) помимо базисной терапии получала фенотропил 100 мг/сут, контрольная (12 человек) помимо базисной терапии получала пирацетам 1600 мг/сут. Уже на 10-й день лечения в обеих группах отмечались достоверные ($p < 0,05$) улучшения по двум разделам краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE — mini mental state examination) — «восприятие» и «память», а в группе фенотропила — дополнительно по разделу «концентрация внимания и счет». К окончанию курса когнитивные функции по шкале MMSE достоверно ($p < 0,05$) улучшились в двух подгруппах больных, однако динамика в процентном соотношении в группе фенотропила была более выраженной, чем в группе пирацетама (+20,2 и +15,3 % соответственно). Анализ изменений ЭЭГ показал, что после применения фенотропила у больных усиливалась регулярность и выраженность альфа-ритма, у некоторых пациентов отмечалась нормализация реактивных показателей ЭЭГ, вследствие чего гипервентиляция не вызывала существенных изменений биоэлектрической активности головного мозга.

М.М. Герасимова и соавт. изучали эффективность фенотропила у 20 больных в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта. По выраженности неврологического дефицита больные были разделены на две подгруппы: с выраженными (синдром внутренней капсулы, афазия, эмоционально-волевые расстройства — 7 пациентов) и с умеренными

нарушениями (пирамидный синдром, нарушения сна — 13 пациентов) [192]. Хороший результат лечения в виде полного восстановления функций и значительного регрессирования неврологической симптоматики к концу месячного курса лечения был получен у 40 % больных первой и у 85 % больных второй подгруппы, удовлетворительный результат (уменьшение выраженности неврологической симптоматики) — у 50 и 15 % больных соответственно. Помимо этого, под влиянием лечения было выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня антител к общему белку миелину (на 33,9 %) и фосфолипидам (на 6,7 %).

А.Ю. Савченко и соавт. при лечении 30 больных в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта (через 1–3 года после инсульта) назначили фенотропил в дозе 200 мг/сут [193]. На фоне приема фенотропила отмечена достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика неврологических проявлений: уменьшение парезов и параличей, нарушения чувствительности, координации, высших мозговых функций. Когнитивные функции по шкале MMSE улучшились ($p < 0,05$) с $12,12 \pm 1,06$ балла до $16,36 \pm 1,11$ балла. Было выявлено улучшение ($p < 0,05$) показателей качества жизни по шкале EuroQoL-5D: мобильность (с $2,02 \pm 0,18$ балла до $1,44 \pm 0,15$ балла), самообслуживание (с $1,96 \pm 0,14$ балла до $1,31 \pm 0,12$ балла), бытовая активность (с $2,30 \pm 0,18$ балла до $1,61 \pm 0,17$ балла), тревога (с $2,75 \pm 0,28$ балла до $1,74 \pm 0,15$ балла).

Применение фенотропила в терапии дисциркуляторных энцефалопатий открывает новые перспективы социально-трудовой реабилитации этого контингента больных. Б.А. Спасенков и соавт. [195] провели сравнительное изучение влияния фенотропила на оптимизацию терапии дисциркуляторной энцефалопатии. Исследование длилось 2 года. Пациенты получали комплексную терапию пирарцетамом или фенотропилом в течение 21 дня два раза в год. Применялись общеклинические и лабораторные методы, а также мониторинг контроль. С первых дней эффективность лечения более высоко оценивалась пациентами, получавшими фенотропил, чем пациентами, получавшими пирарцетам. Больные группы фенотропила отмечали появление ощущения «ясной головы», уменьшение жалоб на головные боли (особенно лобно-височной локализации). Положительные эффекты увеличивались к концу 3-й недели. Показатель теста Лурия достоверно увеличивался у всех пациентов. Улучшалась координация движений, снижались проявления вестибулярных расстройств. Положительная динамика общего состояния больных группы фенотропила на 85 % превышала таковую у больных группы пирарцетама. На фоне фенотропила у большинства больных улучшался сон, исчезли приступы депрессивного аффекта. У больных, наблюдав-

шихся в течение 2 лет, на фоне приема фенотропила (2 курса в год) состояние оставалось стабильным.

А.В. Густов и соавт. провели сравнительное исследование 50 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии с умеренными когнитивными нарушениями [194]. Больные были разделены на 2 однородные по составу группы — основную и группу сравнения. В основной группе прием фенотропила внутрь в дозе 200 мг/сут начинался в стационаре, а затем продолжался амбулаторно. Пациенты группы сравнения в стационарных условиях получали традиционную терапию, а затем амбулаторно продолжали прием пирацетама по 1,2 г/сут. Нейропсихологическое тестирование, неврологический и соматический осмотр проводились перед приемом препарата, через 15 и 30 дней терапии. Для оценки когнитивных функций были выбраны наиболее информативные тесты: вербальные ассоциации, повторение цифр, тест «10 слов», тест узнавания рисунков, проба на реципрокную координацию. В основной группе произошло достоверное улучшение показателей по всем тестам в конце лечения, а по некоторым — уже через 15 дней терапии фенотропилом. Отмечалось также достоверное повышение речевой активности больных в основной группе: до лечения — $10,48 \pm 0,67$ балла; через 15 дней — $12,37 \pm 0,70$ балла; в конце лечения — $14,83 \pm 0,99$ балла ($p < 0,05$), чего не наблюдалось в группе сравнения. У пациентов, принимавших фенотропил, увеличилось количество запоминаемых слов в тесте «10 слов» по сравнению с исходными показателями, а также цифр в тесте на повторение цифр; повысилось количество узнанных рисунков. В группе сравнения достоверное отличие от показателей до лечения было лишь в тесте повторения цифр.

Как известно, самым ранним проявлением сосудистой церебральной патологии (еще до возникновения инсульта и клинически выраженной дисциркуляторной энцефалопатии) являются начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, критериями наличия которой являются повторяющиеся минимум один раз в неделю в течение не менее трех месяцев головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, снижение работоспособности (необходимо не менее двух из вышеперечисленных признаков). Известно, что нарастающие проявления НПНМК ведут к развитию следующей стадии — дисциркуляторной энцефалопатии, поэтому очень важно своевременно выявлять таких пациентов и корректировать проявления недостаточности мозгового кровообращения.

Н.В. Селянина и соавт. провели исследование эффективности фенотропила у 20 больных с НПНМК в возрасте от 40 до 50 лет [200]. Препарат

назначался по 100 мг/сут в течение 30 дней. После проведенного курса лечения у пациентов уменьшились жалобы астенического плана: значительно снизились утомляемость, физическая усталость, в меньшей степени — тревога, раздражительность, исчезли головные боли. Показатели астении по шкале астении MFI-20 достоверно ($p < 0,01$) снизились до уровня нормы, составив в среднем по группе $10,5 \pm 1,2$ балла. Результаты тестирования по таблицам Шульте показали достоверное ($p < 0,01$) уменьшение времени отыскивания чисел (с $32,1 \pm 3,3$ с до $24,3 \pm 2,8$ с). Показатели вегетативной дистонии по субъективной оценке пациентов (по вопроснику) и объективного статуса (по схеме) достоверно ($p < 0,01$) уменьшились. Качество жизни по визуально-аналоговой шкале улучшилось с 62 до 74,4 %.

П.П. Калинин и соавт. проводили сравнительное изучение эффективности фенотропила в дозе 100 мг (23 пациента) и стандартной ноотропной терапии (20 пациентов) в остром периоде ЧМТ [196]. Было выявлено, что к 7-му дню в группе фенотропила все пациенты отметили уменьшение астении, утомления, одновременно появилось чувство бодрости, активности, исчезла дневная сонливость и улучшился фон настроения. Незначительная головная боль сохранялась только у 8 человек (35 %). К этому же периоду у 11 человек (55 %) контрольной группы сохранялись жалобы астенического характера и умеренные вегетативные проявления. К 14-му дню терапии только у 4 человек (18,2 %), принимавших фенотропил, сохранялись легкие жалобы астенического характера. К этому же периоду астенические проявления в контрольной группе сохранялись у 7 человек (35 %).

М.М. Одинак и соавт. изучали эффективность фенотропила и пирацетама при лечении последствий ЧМТ [198]. В исследование были включены две группы больных по 24 человека с различной давностью ЧМТ. Одна группа пациентов получала пирацетам по 400 мг два раза в день, а другая — фенотропил по 50 и 100 мг дважды в день. Курс лечения составлял 30 дней. Проводились субъективная оценка состояния, оценка динамики микроочаговых симптомов, нейрокартинг и транскраниальная ультразвуковая доплерография. Фенотропил по сравнению с пирацетамом оказывал более выраженный положительный эффект, особенно в дозе 100 мг. Улучшение наступало уже на 3–4-й день и наиболее выражено проявлялось у больных с астеническим синдромом. Большинство пациентов на фоне фенотропила отмечали прилив сил, улучшение настроения, зрения. Хороший эффект отмечался у 58,3 % больных в группе фенотропила и 33,3 % в группе пирацетама, удовлетворительный эффект — в 33,3 и 50 % случаев, а неудовлетворительный — в 8,4 и 16,7% случаев соответственно.

А.И. Федин и соавт. провели сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности фенотропила и пирацетама у больных с астеническим синдромом и синдромом хронической усталости [201]. Все больные были разделены на три группы: получавшие фенотропил в дозе 200–250 мг в сутки (68 человек), получавшие пирацетам в дозе 1200 мг в сутки (65 человек), получавшие плацебо (47 человек). Длительность лечения составила 4 недели. Показатели оперативной памяти, оцениваемые с помощью ряда нейропсихологических методик (тест «10 слов», таблицы Шульте), у больных в группе фенотропила значительно превосходили аналогичные показатели при лечении пирацетамом и плацебо ($p < 0,05$). Эффективность фенотропила после курса лечения астенического синдрома и синдрома хронической усталости составила 83,3 % (30 больных) и 87,5 % (28 больных) соответственно. В то же время после курса лечения пирацетамом хороший и удовлетворительный эффект был отмечен в 48,8 % (22 пациента) при астеническом синдроме и в 55 % (11 пациентов) при синдроме хронической усталости. На фоне применения плацебо у больных с обоими синдромами полного регрессирования жалоб и нормализации объективных показателей достигнуто не было.

В другом плацебо-контролируемом исследовании больные с астеническим синдромом психогенного генеза получали монотерапию фенотропилом по 100 мг два раза в день или плацебо в течение 30 дней [202]. Проводились стандартное клинико-физиологическое исследование с учетом интенсивности основных жалоб по ступенчатой шкале и количественная оценка вегетативных расстройств (баллированный опросник; количественная оценка астенических расстройств). Средние показатели в группе, получавшей фенотропил, значительно улучшились уже на 7-й день терапии. После курса лечения все показатели сохранялись на высоком уровне, значительно снизился уровень вегетативных расстройств, существенно отличаясь от соответствующих показателей в группе плацебо. В группе плацебо на 7-й день несколько увеличился показатель самочувствия, но после курсового лечения наблюдалось его снижение. Средняя субъективная оценка эффективности лечения в группе фенотропила практически в 2 раза превышала этот показатель в группе плацебо. Побочные эффекты у пациентов не наблюдались. В группе фенотропила пациенты уже с первого дня лечения отмечали повышение работоспособности, улучшение настроения, прилив сил.

Подтвержден эффект малых доз фенотропила в общесоматической практике [203]. Так, 96 больным с такой патологией, как вегетососудистая дистония, отдаленные последствия ЧМТ, снижение мнестико-интеллектуальных функций, цереброастеническая и астенодепрессивная симптоматика, гипертоническая болезнь с отчетливым астеническим

симптомокомплексом, проводилась монотерапия фенотропилом в течение 4 недель с титрованием суточной дозы от 12 до 100 мг. Эффекты фенотропила в дозах 12,5–25 мг проявлялись с 3-го дня приема, а в дозах 50–100 мг — уже с 1-го дня. На фоне терапии улучшалось настроение, появлялась бодрость, уверенность, улучшалась память, адекватность реагирования, уменьшались или полностью исчезали головокружения, головная боль, усталость, разбитость, утомляемость, улучшался сон и сокращалась его продолжительность в среднем на 2 часа, корректировалось кровяное давление до нормы или снижалось на 10–20 мм рт.ст., значительно повышались показатели психической и физической работоспособности. К 7-му дню терапии полностью исчезали проявления депрессивного симптомокомплекса.

Фенотропил в качестве ноотропного препарата оказывает положительный эффект также у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом. Н.Н. Иванец и соавт. изучали эффективность фенотропила при постабстинентном синдроме и в период ремиссии [204]. Больные со II–III стадиями алкоголизма (с выраженным синдромом лишения, менее выраженным синдромом лишения или в состоянии ремиссии) получали фенотропил по 100 мг 1 или 2 раза в сутки в течение 3–14 дней. В большинстве случаев (87,5 % от общего числа) уже с 1-го дня приема проявлялись активирующий и ноотропный эффекты препарата, повышалось настроение, ускорялся темп мышления, уменьшались вялость, слабость, утомляемость. На фоне приема фенотропила больные чувствовали себя более бодрыми и активными, снижалась раздражительность. Астенические и интеллектуально-мнестические расстройства уменьшались в зависимости от дня терапии. Более эффективной у больных 3-й группы являлась доза 50 и 100 мг при однократном применении в утренние часы. Эйфоризирующего эффекта на фоне применения фенотропила не наблюдалось ни в одном случае. Стимулирующий эффект фенотропила более выраженно проявлялся в дозе 50 мг некоторым увеличением двигательной активности. Во всех дозах препарат сокращал длительность ночного сна. Применение фенотропила повышало потребность реализации деятельности, что необходимо учитывать при проведении терапии.

Фенотропил является эффективным и безопасным лекарственным средством ноотропной группы и может быть использован при широком круге астенических состояний — от легких (физиогенная астения) до глубоких, витальных астенических состояний эндогенного генеза. Наилучшие результаты отмечались при лечении больных с органическими заболеваниями головного мозга различного генеза. Оценка эффективности фенотропила у больных с органическими забо-

леваниями ЦНС различного генеза, при неврозах и неврозоподобных состояниях, шизофрении и циклотимии проводилась у 50 пациентов с длительностью заболевания 1–10 лет. Монотерапия фенотропилом на фоне отмены предшествующего лечения проводилась в дозе 150–500 мг два раза в день в течение месяца. Состояние больных оценивалось клинико-описательным методом с применением квантифицированной системы оценки: фон, на 3, 7, 14, 21 и 30-й дни терапии. Фенотропил оказывал положительное воздействие на астеническую симптоматику, преимущественно у больных с органическим заболеванием головного мозга, оказывал влияние на интеллектуально-мнестическую сферу, усиливал мощность среднечастотного α -ритма в полосе 8,8–10,6 Гц. Выявлен отчетливый психоактивирующий эффект в первые 14 дней терапии. Сочетание ноотропного, психоактивирующего, вегетотропного и адаптогенного эффектов определяет своеобразие действия препарата. Стимулирующий эффект фенотропила сопоставим с таковым у психостимуляторов, однако фенотропил лишен нежелательных явлений, присущих психостимуляторам (развитие зависимости, толерантности, синдрома отмены и т.д.), и проявляет нормоэнергизирующий эффект [205].

В результате применения фенотропила как у людей с признаками заболевания, так и у здоровых наблюдались следующие эффекты:

- улучшение интегративной деятельности мозга, повышение работоспособности;
- улучшение кратковременной и долговременной памяти, способности к обучению, внимания и интеллектуальной активности;
- повышение устойчивости к воздействию различных агрессивных, экстремальных факторов: стресс, гипоксия, травмы, интоксикации (алкоголь и др.), шок и т.д.;
- повышение социальной адаптации и качества жизни.

При наличии патологии ЦНС, помимо вышеперечисленных эффектов, фенотропилу свойственны следующие:

- коррекция вегетативных нарушений;
- психоактивирующее и нормоэнергизирующее влияние при астении без эйфоризации, развития зависимости и синдрома отмены;
- быстрое и значительное регрессирование имеющейся очаговой неврологической симптоматики.

Однако следует отметить, что многие из приведенных выше препаратов не оказывают выраженного защитного действия в острый период инсульта (кроме глицина), а в некоторых случаях, как пирацетам, усиливают нейродеструкцию за счет усиления метаболического ацидоза. Поэтому в клинике их назначают через 48–72 часа или в более отдален-

ные сроки с целью восстановления когнитивно-мнестических функций и улучшения нейротрофики.

Учитывая невысокую терапевтическую эффективность средств первичной церебропротекции, весьма частое отсутствие возможности их применения в пределах терапевтического окна, наличие у них грубых побочных эффектов, а также специфическое действие ноотропов, нейропептидов, важным направлением церебропротекции является антиоксидантная терапия. В 80-е годы XX столетия установлено, что в самом раннем периоде ОНМК целесообразно использовать ловушки свободных радикалов и препараты, разрушающие перекиси липидов. В настоящее время выделяют несколько групп антиоксидантов, однако при специальном изучении было выявлено, что не все антиоксиданты обладают церебропротективным действием и вносят значительный вклад в общий результат лечения. Антиоксиданты, оказывающие церебропротективное действие как в условиях экспериментальной ишемической патологии мозга, так и при клинических испытаниях, условно можно разделить на несколько групп [11, 22, 206, 207]:

1. Ловушки АФК ($O_2^{\cdot-}$, $ONOO^-$, OH^{\cdot} , $OSCl^{\cdot}$) и свободных радикалов.
2. Антиоксидантные ферменты и природные антиоксиданты.
3. Ингибиторы образования АФК при нейродеструкции.

Наибольший практический интерес в этом направлении представляет первая группа препаратов и ее представители — *производные фенил-трет-бутилнитронов*: α -фенил-трет-бутилнитрон (*PBN*), 2-сульфобензил-N-трет-бутилнитрон (*S-PBN*) и 2,4-дисульфобензил-N-трет-бутилнитрон (*NXY-059*). Данные соединения являются специфическими ловушками АФК и свободных радикалов. Наиболее хорошо из этих соединений изучено вещество *PBN* — специфический ингибитор супероксид-радикала, гидроксил-радикала, пероксинитрита, алкоксильного радикала *in vitro*. Исследованы церебропротективные свойства *PBN* при ишемии и реперфузии головного мозга у грызунов и приматов. Проведены исследования в культуре нейронов при воздействии токсических концентраций глутамата, перекиси водорода, нитратов, доказывающие высокую церебропротективную активность *PBN*. Показано, что *PBN* тормозит металл-катализируемую окислительную модификацию белка в культуре нейронов пациентов, умерших от болезни Альцгеймера. Установлено, что *PBN* ингибирует индуцибельную NO-синтазу, снижая тем самым гиперпродукцию NO и пероксинитрита и уменьшая окислительную модификацию тирозина и образование маркерных продуктов — дитирозина и 3-нитротирозина при экспериментальной ишемии мозга. Введение *PBN* в течение 14 суток в дозе 32 мг/кг старым животным уменьшало окислительную модификацию белка в гиппокампе, стволе

мозга и коре больших полушарий, снижая уровень продуктов окисления до значений молодых животных. Исследованиями на монгольских песчанках в условиях моделирования ишемии и ишемии-реперфузии головного мозга была выявлена высокая церебропротективная активность PBN. Установлено, что PBN оказывал защитное действие не только при его введении перед моделированием ишемии, но и через 4 часа после реперфузии. Весьма противоречивы данные об антирадикальном механизме действия PBN. Ряд исследователей не выявили достоверного снижения 2,3- и 2,5-дигидробензойной кислоты — основных продуктов окисления салициловой кислоты, являющихся маркерами гидроксил-радикала в тканях мозга монгольских песчанок при моделировании ишемии-реперфузии головного мозга и применении PBN. Инкубирование PBN (10^{-6} М) в культуре нейронов со спонтанной экспрессией гена CD_{95} , а также в культуре астроцитов при моделировании глутаматной эксайтотоксичности снижает образование в этих клетках 2,5-дигидробензойной кислоты. В других работах выявлено, что PBN уменьшает гиперполяризацию мембран митохондрий, вызванную опосредованной активацией NMDA-рецепторов, и снижает накопление восстановленных форм пиридиннуклеотидов. Подобным действием обладает и производное PBN — NXY-059 [208, 209].

В условиях моделирования нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера), а также на культуре нейронов больных БА показано, что в механизме церебропротективного действия PBN лежит его способность тормозить образование фактора некроза опухоли альфа, экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 β и COX-1. В этих же работах показано, что при экспериментальной церебральной ишемии PBN ингибирует экспрессию CD_{95} и активность p38-протеинкиназы, проапоптических белков и обладает протективным действием в отношении антиапоптического белка Bcl-2.

Ингибирующее действие PBN на NO-синтазу и, как следствие, снижение NO приводит к снижению АД, но не влияет на локальный мозговой кровоток. Имеются данные других работ, где показано, что PBN в условиях ишемии усиливает мозговое кровообращение. Получены данные об эффективности PBN при экспериментальном инфаркте миокарда, глаукоме, гепатите, сепсисе, когнитивных расстройствах. Так, показано, что введение PBN при окклюзии средней мозговой артерии уменьшает степень когнитивного дефицита. В настоящее время PBN проходит 3-ю стадию клинических испытаний в США и Великобритании, подтверждающих эффективность его влияния на течение и исход инсульта (увеличение частоты благоприятных исходов по шкале Глазго и хорошее функциональное восстановление по индексу Бартел).

В эксперименте показана нейропротективная активность дипептида **карнозина** в условиях церебральной ишемии и при болезни Альцгеймера. Показано, что карнозин снижает степень окислительной модификации белка, экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов апоптоза [210].

На модели транзиторной фокальной ишемии мозга показана эффективность ловушки алкоксильного радикала **производного 21-аминостероида — тирилазида**. Показано, что тирилазид ингибирует перекисное окисление липидов, ограничивает зону инфаркта, повышает выживаемость животных. Пилотное клиническое исследование тирилазида при субарахноидальном кровоизлиянии выявило снижение летальности и увеличение процента больных с хорошим восстановлением неврологических функций [211].

Хорошим церебропротективным действием обладают антиоксиданты — производные оксипиридина — **эмоксипин и его янтарнокислая соль мексидол**. Эмоксипин и мексидол являются высокоэффективными ингибиторами СРО, тормозят окислительную модификацию белка, повышают активность СОД, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиона, восстановленного в ишемизированном мозге. Оба препарата обладают выраженным мембраностабилизирующим действием (повышают содержание фосфатидилсерина и фосфатидилинозита), нормализуют активность многих мембранозависимых ферментов — аденилатциклазы, креатинфосфокиназы (КФК). Мексидол оказывает защитное действие на белковые компоненты мембран нейронов — рецепторы, ионные каналы, улучшает нервную проводимость и синаптическую передачу, активизирует энергостимулирующие функции митохондрий и синтез АТФ. Эмоксипин и мексидол устраняют явления когнитивного дефицита у животных в восстановительный период после перенесенной тотальной ишемии мозга, в условиях эмоционально-болевого стресса и при введении холиномиметиков. Оба препарата показали хорошую терапевтическую эффективность в условиях лечения каротидного инсульта. Препараты, особенно мексидол, благоприятно воздействовали на регрессирование неврологического и когнитивного дефицита и нормализовали паттерн ЭЭГ, не оказывали значимых побочных эффектов [212–214].

Факторы роста, представляющие собой эндогенные полипептиды, являются идеальными претендентами для лечения инсульта, так как обладают нейропротективными, репаративными и пролиферативными свойствами. В 70-х годах XX века в экспериментальных исследованиях установлено защитное влияние **фактора роста нервов** (NGF — nerve growth factor) на выживаемость нейронов, состояние их энергетиче-

ского метаболизма и белкового синтеза в условиях ишемии. Однако значительные размеры полипептидной молекулы нейротрофина не позволяют ему проникать через ГЭБ, что ограничивает возможности его терапевтического применения. Позже были выявлены нейропротективные эффекты основного фактора роста фибробластов (bFGF — basic fibroblast growth factor), BDNF, противовоспалительного цитокина — трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1 — transforming growth factor beta 1), инсулинозависимого фактора роста, остеогенного белка 1. Все они при введении после индукции ишемии сокращали размер инфарктной зоны на 35–50 %. Во 2-й фазе клинических испытаний bFGF показаны его безопасность и хорошая переносимость, а также подтверждены некоторые нейропротективные и репаративные эффекты. Однако за счет своей высокой молекулярной массы данные вещества также не проникают через ГЭБ, в связи с чем их клиническое применение ограничено [215].

А.А. Привалов, Н.В. Холманских (2005) показали эффективность *реамберина* у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Реамберин представляет собой изотоническую композицию соли янтарной кислоты (сукцинат натрия с хлоридами магния, калия и натрия), обладающую дезинтоксикационным, антиоксидантным эффектом при парентеральном введении. Присутствие в составе препарата ионов сукцината и магния создает предпосылки для реализации физико-химических влияний на белок-белковые взаимодействия и сродство различных лигандов плазмы крови к транспортным молекулам. Клинические исследования показали, что на фоне применения реамберина у больных ОНМК по ишемическому типу происходит достоверно более быстрое восстановление нейродинамики и реактивности ЦНС, что доказывает целесообразность его включения в комплексную терапию в качестве энергокорректора, обладающего выраженным нейропротективным действием. Реамберин достоверно снижает концентрацию в крови лактата и КФК, увеличивает индекс DO_2I , что подтверждает его антигипоксанта́ный эффект [216].

Имеются данные о церебропротективном действии производных селена — селенита натрия, неоселена, эбселена [217]. Производные селена тормозят СРО, активируют Se-зависимую глутатионпероксидазу, улучшают синаптическую проводимость в ишемизированном мозге. Другими работами показано, что производные селена повышали количество выживших нейронов в коре и гиппокампе, уменьшали степень амнезии в постишемическом периоде. Особый интерес из этой группы представляет эбселен, действующий через глутатион

и обладающий пероксидазоподобным действием. Эбселен тормозит пероксидацию мембранных фосфолипидов, активность липоксигеназы в каскаде арахидоновой кислоты, блокирует продукцию $O_2^{\cdot -}$ и OCI^- активированными лейкоцитами, ингибирует индуцибельную NO-синтазу и защищает от действия $ONOO^-$. Эбселен тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α), уменьшает степень цитотоксического отека. Церебропротективное действие эбселена проявляется в условиях не только преходящей, но и длительной ишемии мозга. Клинические исследования показали, что назначение эбселена в первые 12 часов ишемического инсульта приводило к уменьшению зоны инфаркта и улучшению функционального состояния больных.

В последнее время интерес фармакологов и клиницистов привлекает тиольный антиоксидант *N*-ацетилцистеин (N-АЦЦ), который является ловушкой пероксинитрита и NO, подавляет выработку IL-1 β , активность H_2O_2 -зависимых р38-стресскиназ в астроцитах. Установлено, что N-АЦЦ опосредованно, через снижение уровня АФК, тормозит функционирование каскада MAP-киназ, тем самым уменьшая выработку факторов транскрипции, и в дальнейшем снижает экспрессию генов, ответственных за синтез NO-синтазы и COX-1 в культуре астроцитов [22, 32, 206, 218].

Значительную церебропротективную активность проявляет дипептид *ноопент* (этиловый эфир N-фенацетил-L-пропилглицина). Ноопент тормозит окислительную модификацию белка и нуклеиновых кислот *in vitro* (10^{-6} M) в культуре нейронов в условиях внесения в среду токсических доз глутамата, H_2O_2 и реактива Фентона. Ноопент является ловушкой гидроксильных радикалов. Ноопент значительно снижал летальность, ограничивал зону инфаркта, уменьшал когнитивные изменения в условиях фотоиндуцированного тромбоза церебральных сосудов и окклюзии средней мозговой артерии. Ноопент оказывал холинотропное действие (10^{-9} – 10^{-11} M) на изолированных нейронах виноградной улитки, которое выражалось в усилении нейронального эффекта в ответ на микроионофоретическое подведение ацетилхолина к нейрону и потенциации эндогенной пейсмейкерной активности. Ноопент устраняет когнитивный дефицит при экстирпации префронтального отдела коры, а также при использовании в качестве повреждающего агента компрессии префронтальной коры, моделирующей ишемическое и травматическое повреждение мозга. В условиях церебральной ишемии ноопент ингибирует образование провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) и активность H_2O_2 -зависимых протеинкиназ [219].

Тиотриазолин

В настоящее время в арсенале врачей прочное место занял отечественный антиоксидант тиотриазолин (3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетилморфолиний). Тиотриазолин занял достойное место в ряду метаболитотропных средств. Он относится к метаболитным препаратам с выраженным антиоксидантным механизмом действия. Как представитель группы метаболитных препаратов, тиотриазолин обладает широким спектром фармакологической активности, что особенно важно для клинической фармакологии. Тиотриазолин обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противоишемическим, антиаритмическим, иммуномодулирующим, противовоспалительным, гепатопротективным, кардиопротективным, нейропротективным, нефропротективным действием. Все это позволяет использовать тиотриазолин в кардиологии, гепатологии, гинекологии, неврологии, педиатрии, в комплексной терапии инфаркта миокарда, стенокардии, инсультов, гепатитов различного генеза, врожденных пороков развития почек и т.д [220–224]. Однако вопрос о механизме действия тиотриазолина продолжает оставаться открытым.

В результате изучения механизма действия тиотриазолина в период 1983–1995 гг. на кафедре фармакологии Запорожского государственного медицинского университета было установлено, что в основе эффективности препарата лежит его способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный фонд АТФ (за счет сохранения окислительной продукции энергии на трикарбоновом участке и влияния на активацию дикарбонового участка), стабилизировать метаболизм клетки [220–222].

В условиях экспериментального моделирования *in vivo* и *in vitro* был установлен ряд важных свойств тиотриазолина: его низкая токсичность, высокая цитопротективная активность независимо от типа клеток (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны и др.), модулирующее действие в условиях нормы и развития патологии, что является отражением универсализма механизма действия препарата [11, 24, 220, 222, 225].

В условиях ишемического повреждения тканей тиотриазолин нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышает соотношение НАД/НАДН и активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината, одновременно уменьшает гиперпродукцию лактата и снижает некомпенсированный ацидоз и его прооксидантное действие. Интенсификация тиотриазолином окислительного углеводного метабо-

лизма приводит к повышению содержания уровня АТФ на фоне увеличения фонда АДФ и, что принципиально важно, снижения уровня АМФ.

Ключевую роль в энергообеспечении клеток играют митохондрии, в которых тиотриазолин активирует процесс НАД⁺Н-реокисления этанола. Очевидно, тиотриазолин при развитии ишемии, во-первых, способствует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малат-аспартатном шунте митохондрий. Во-вторых, активирует окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле, позитивно влияя на утилизацию восстановленных форм пиридиннуклеотидов, значительно тормозит пути образования активных форм кислорода (АФК) и активирует окислительное фосфорилирование с увеличением образования АТФ. Вероятнее всего, защитное действие тиотриазолина в условиях ишемии реализуется посредством активации малат-аспартатного челночного механизма, обеспечивающего протонами электронно-транспортную цепь. Компенсаторное наращивание мощности малатного шунта сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА (пируватдегидрогеназная реакция), который при ишемии используется для синтеза свободных жирных кислот. Активация малат-аспартатного механизма под действием тиотриазолина способствует не только продукции АТФ, но и торможению патологического синтеза липидов [222, 226–228].

В ишемизированных клетках и тканях тиотриазолин существенно тормозит процесс накопления свободных аминокислот, повышает уровень РНК, активирует процессы протеинсинтеза, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, обеспечивающих перестройку метаболизма ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и образования свободных радикалов.

Таким образом, тиотриазолин в условиях ишемии обеспечивает окислительную продукцию энергии, прежде всего за счет активации малат-аспартатного шунта, обеспечивая протонами транспортную цепь, усиливая утилизацию восстановленных пиридиннуклеотидов, тормозя образование АФК в биоэнергетических реакциях, снижая патологический синтез липидов и значительно стимулируя адаптивный протеинсинтез.

Антиоксидантное действие тиотриазолина, по мнению ряда исследователей, заключается в том, что препарат активирует антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, способствует более экономному расходованию эндогенного антиоксиданта — α -токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгат, триенкетон и малонового диальдегида. В последнее время появились публикации об ингибирующем воздействии тиотриазолина на процес-

сы окислительной модификации белка. Столь высокая антиоксидантная активность препарата, реализуемая на инициальных этапах свободнорадикального окисления, регистрируемая в условиях моделирования различных патологических процессов, позволила сделать предположение о наличии в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина способности «улавливать» АФК. Исследованиями *in vitro* было показано, что тиотриазолин в диапазоне концентраций 10^{-5} – 10^{-7} М снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал ($O_2^{\cdot -}$) и пероксинитрит ($ONOO^-$). Подобное действие тиотриазолин проявляет благодаря тому, что в его структуре содержится тиоловая группа, придающая всей молекуле высокие восстановительные свойства и способная принимать от АФК электроны. В результате сера в тиоловой группе переходит с двух- до четырехвалентного состояния. Тиотриазолин не только «улавливает» АФК благодаря сильным восстановительным свойствам тиоловой группы, но и тормозит основные пути их образования [11, 19, 22, 24, 226, 229].

Прежде всего тиотриазолин уменьшает образование АФК в митохондриях за счет утилизации восстановленных форм пиридиннуклеотидов и сохранения окислительной продукции энергии, а также в ксантиноксидазной реакции за счет как нормализации обмена адениловых нуклеотидов, так и торможения превращения ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу под действием окислительного воздействия АФК. Тиотриазолин ограничивает выработку АФК в митохондриях, по всей видимости, за счет прямого ингибирующего действия на НАДН-оксидазные системы митохондрий, что подтверждается нашими работами *in vitro*. Уменьшает активизирующее воздействие метаболического ацидоза на АФК-образующие системы. Тиотриазолин, снижая гиперпродукцию супероксидрадикалов и пероксинитрита, предупреждает окислительную модификацию белковых структур рецепторов, ионных каналов, ферментов, факторов транскрипции и т.д. Наиболее изучено протективное действие тиотриазолина в отношении сульфгидрильных групп цистеиновых и метиониновых фрагментов белковых молекул. Тиотриазолин конкурирует с этими структурами за супероксидрадикал, таким образом предотвращая как обратимую, так и необратимую их модификацию. В результате ингибирования обратимой модификации предотвращается образование -S-S-связи в цистеиновых участках Na^+/K^+ -АТФазы, уменьшается потеря чувствительности фермента к регулируемому действию АТФ. Снижение образования -S-S-связей в молекуле ксантиндегидрогеназы под действием тиотриазолина предупреждает ее превращение в ксантиноксидазу и препятствует образованию АФК [230].

Более значимое по эффективности действие тиотриазолина реализуется в отношении необратимой модификации сульфгидрильных

групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко подвергаются окислению. Оказывая тормозящее воздействие на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов белковых молекул, тиотриазолин нормализует сдвиги red-oxi-регуляции в условиях оксидативного стресса. Прежде всего тиотриазолин предупреждает нарушение равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК, обеспечивая такие функции, как передачу клеточного сигнала через рецепторно-ионоформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и целостность клеточных мембран. В опытах *in vitro*, при моделировании оксидативного и нитрозирующего стресса реактивом Фентона и избытком нитропруссида, было установлено, что тиотриазолин в концентрациях 10^{-5} – 10^{-7} М препятствует окислению цистеина и образованию цистеинсульфоксида, а также тормозит образование нитротирозина. Исходя из этого, можно полагать, что тиотриазолин препятствует необратимой инактивации фактора транскрипции NF-каппа В, защищая от избытка АФК чувствительные остатки цистеина — Cys 252, Cys 154 и Cys 61 в его ДНК-связывающих доменах. Кроме того, тиотриазолин может участвовать в восстановлении этих групп при обратимой инактивации, принимая на себя роль Redox Faktor-1 [108, 231].

Тормозя окислительную инактивацию фактора транскрипции NF-каппа В при избытке АФК, тиотриазолин, возможно, усиливает активацию экспрессии redox-чувствительных генов, которые необходимы для защиты клеток от токсических эффектов оксидативного стресса. Среди этих генов есть гены, ответственные за синтез супероксиддисмутазы. Подобное утверждение нашло отражение в работах, в которых убедительно показано влияние тиотриазолина на повышение активности супероксиддисмутазы в условиях ишемии и при других экстремальных состояниях организма. Другим механизмом повышения активности этого фермента может быть прямая защита тиотриазолином металлопротеинового комплекса СОД, содержащего медь, цинк или марганец, от избытка пероксинитрита.

В последнее время было установлено, что тиотриазолин обладает антиапоптозным действием. Нами было выдвинуто предположение о тесной взаимосвязи подобного эффекта с антиоксидантным действием препарата. По всей видимости, способность тиотриазолина сохранять тиосульфидное равновесие посредством как прямой конкуренции с сульфгидрильными соединениями за супероксидрадикал и пероксинитрит, так и активирующего воздействия на систему «глутатионперок-

сидаза — глутатионредуктаза», описанного в наших ранних работах, оказывает благоприятное влияние на сохранение равновесия пары «тиоредоксин окисленный — тиоредоксин восстановленный» в условиях избытка АФК. Тиотриазолин, уменьшая накопление избыточного количества окисленного тиоредоксина, возможно, тормозит MAP-киназный каскад проапоптозной системы JNK, снижая тем самым инициирование апоптоза [108].

Таким образом, в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал и пероксинитрит, за счет как прямого взаимодействия, так и торможения путей их образования, тиотриазолин снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур (антиоксидантных (АО) ферментов, рецепторов, ферментов энергетических реакций), сохраняет тиосульфидное равновесие в системе red-oxi-регуляции, способствуя усилению синтеза факторов, повышающих устойчивость клетки к экстремальным воздействиям (АО-ферменты, факторы транскрипции, белки транспортной системы).

Для подтверждения нейропротективного действия тиотриазолина и углубленного изучения механизма этого действия была проведена сравнительная оценка влияния тиотриазолина, эмоксипина и пираретама на гистоструктуру фронтальной коры и СА1 зоны гиппокампа крыс при неполной глобальной ишемии головного мозга. Модель ишемии мозга вызывали необратимой перевязкой общих сонных артерий. Препараты вводили в течение 4 суток внутрибрюшинно — тиотриазолин 50 мг/кг, пираретам 250 мг/кг, эмоксипин 100 мг/кг. Животные были забиты спустя 96 часов после окклюзии (на 4-е сутки) под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг) и перфузированы ледяным фосфатным буфером через восходящую аорту в течение 5 мин. Мозг быстро извлекали и помещали на сутки в фиксатор Карнуа. Для изучения морфологии нейронов на ротационном микротоме изготавливали 4-микронные срезы пирамидного слоя нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры и гиппокампа, которые депарафинировали и окрашивали для определения содержания нуклеиновых кислот галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Морфометрические исследования проводили на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия). Изображения нейронов в области зоны СА1 гиппокампа (структура, отвечающая за механизмы памяти, наиболее чувствительная к ишемии зона коры головного мозга) и пирамидного слоя в лобной коре (ассоциативные нейроны), получаемые на микроскопе, с помощью высокочувствительной видеокамеры СОНУ-4922 (СОНУ Inc., США) вводили в компьютерную программно-аппаратную систему цифрового анализа изображения DIAS, разработанную в

ЗГМУ на кафедре патологической физиологии (зав. кафедрой — проф. Ю.М. Колесник). Анализ изображений проводили в полуавтоматическом режиме. Дегенерирующими считались нейроны, имеющие признаки кариопикноза, кариорексиса или цитолиза [232].

При анализе в качестве выживших подсчитывались лишь те нейроны, которые в площади среза содержали ядрышко. Программно изменялась плотность расположения выживших и дегенерирующих нейронов, определялось соотношение числа интактных нейронов к гибнущим (индекс нейродегенерации) и отношение плотности выживших нейронов при использовании препарата к плотности интактных нейронов в контрольной группе (индекс улучшения выживаемости). Так как часть погибших нейронов к моменту гистологического исследования уже была фагоцитирована клетками микроглии, отдельно оценивался индекс относительной активности микроглии, равный частному от деления разности в плотности выживших нейронов на разность в плотности дегенерирующих нейронов (разность между группой контроля и соответствующего фармакологического препарата). Величина индекса нейродегенерации менее единицы свидетельствовала о преобладании числа гибнущих нейронов над выжившими; величина индексов улучшения выживаемости и активности микроглии более единицы — о позитивном действии фармакологического препарата, менее единицы — о негативном. О функциональном состоянии выживших нейронов судили на основании изменения площади ядер и ядрышек нейронов, содержания в них нуклеиновых кислот, ядерно-цитоплазматического соотношения и количества многоядрышковых клеток.

Полученные данные имели нормальное распределение. Отличия между группами оценивали статистически с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверность отличий относительных величин оценивалась с применением критерия χ^2 . Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95 % ($p < 0,05$).

У животных контрольной группы, перенесших ишемический инсульт в результате двусторонней необратимой окклюзии общих сонных артерий, на 4-е сутки наблюдалось четырехкратное преобладание количества дегенерирующих пирамидных нейронов над выжившими в сенсомоторной зоне фронтальной коры и практически двукратное — в зоне СА1 гиппокампа (табл. 4). При этом в сенсомоторной зоне фронтальной коры гибель нейронов с одинаковой вероятностью происходила как с проявлением морфологических признаков кариопикноза, кариорексиса и цитопикноза, так и с проявлениями цитолиза (рис. 14а). С другой стороны, в гиппокампе в два раза чаще наблюдался цитолитический тип гибели нервных клеток (табл. 4). Мы предполагаем, что морфологические при-

знаки цитолиза свидетельствуют о глубоком повреждении мембранного аппарата клеток в первую очередь из-за избыточной продукции свободно-радикальных соединений на фоне глубокого энергетического дефицита.

Использование пирацетама приводило к значительному усилению процессов нейродегенерации в сенсомоторной зоне лобной коры: в пирамидном слое визуализировались лишь единичные выжившие нейроны; большая часть клеток была представлена пикнотическими клетками (рис. 14в). При этом величина индекса выживаемости была снижена в 25 раз, а индекса относительной активности микроглии — в 3 раза (табл. 4). Еще более сильное ишемическое повреждение в этой группе животных испытывала ткань гиппокампа: у всех крыс гиппокамп на всем своем протяжении был полностью разрушен — на его месте наблюдалась киста (рис. 14г). Таким образом, пирацетам в острый период мозгового инсульта обладает негативным действием, так как, влияя исключительно на анаэробное окисление, способен усиливать явления лактат-ацидоза и тем самым ухудшать общую картину ишемии мозга, что в целом подтверждается результатами биохимических экспериментальных и клинических исследований.

Все остальные изученные препараты обладали значительным нейропротективным действием (табл. 4); при этом потенциал одного и того же препарата несколько отличался между структурами нео- и палеокортекса.

Таблица 4. Показатели нейропротективного действия антиоксидантных препаратов при ишемическом инсульте

Препарат	Индекс нейродегенерации	Индекс улучшения выживаемости	Индекс относительной активности микроглии	Частота нейродегенерации с кариопикнозом (%)	Частота нейродегенерации с цитолизом (%)
Пирамидные нейроны в коре лобной доли					
Контроль	0,25	—	—	48,7	51,3
Эмоксипин	1,00	1,93	2,20	93,2**	6,8**
Пирацетам	0,01	0,04	0,31	83,8*	16,2*
Тиотриазолин	0,81	2,20	0,91	67,0*	33,0*
Пирамидные нейроны в зоне CA1 гиппокампа					
Контроль	0,61	—	—	24,8	75,2
Эмоксипин	0,48	0,88	1,80	100,0**	0,0**
Пирацетам	—	—	—	—	—
Тиотриазолин	2,18	1,98	1,91	100,0**	0,0**

Примечание: уровень достоверности отличий от группы контроля: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Так, тиотриазолин и эмоксипин вызывали практически равное двукратное ослабление процессов нейрональной гибели в сенсомоторной

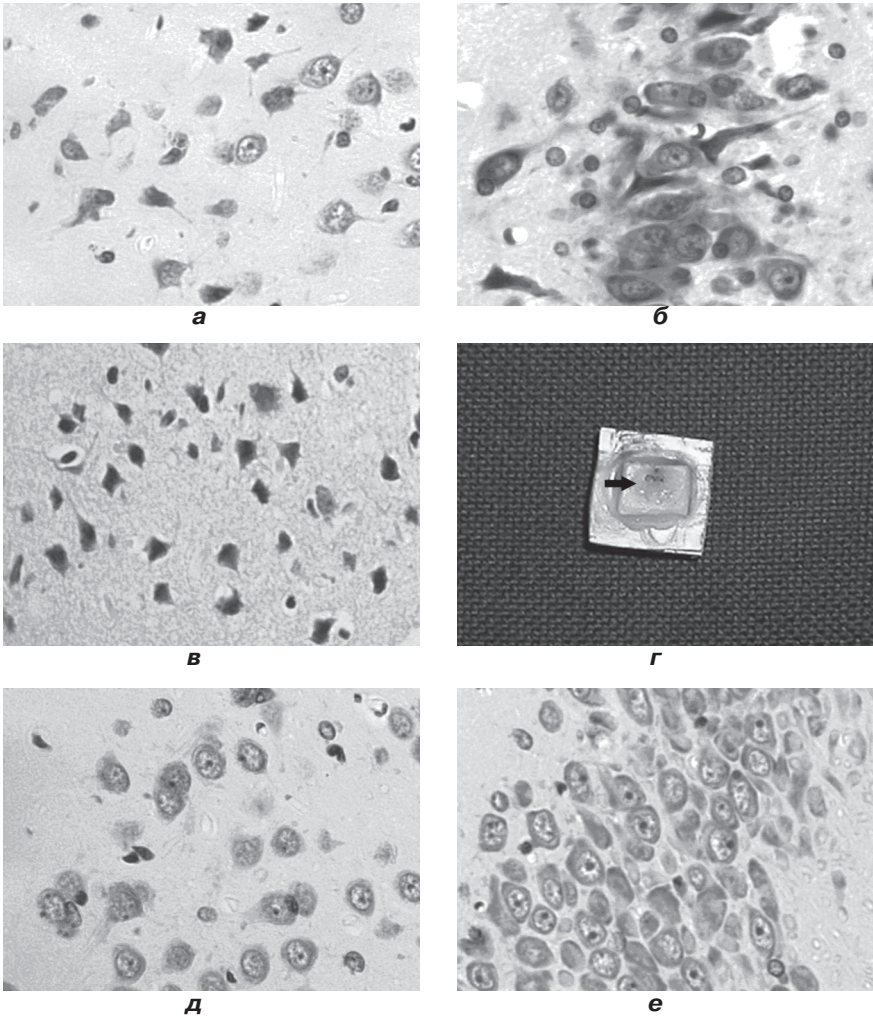


Рисунок 14. Картина нейродегенерации на 4-е сутки после перенесенного ишемического инсульта: а, б) сенсомоторная зона фронтальной коры и СА1 зона гиппокампа у животных контрольной группы; в) сенсомоторная зона фронтальной коры у животных на фоне применения пирацетама; г) фронтальный срез макропрепарата головного мозга животного с инсультом на фоне введения пирацетама: на месте погибшего гиппокампа видна киста (отмечена черной стрелкой); д) сенсомоторная зона фронтальной коры у животных на фоне применения эмоксипина; е) СА1 зона гиппокампа у животных на фоне применения тиотриазолина

зоне фронтальной коры, в то время как для пирамидных нейронов CA1 зоны гиппокампа наибольшим нейропротективным действием обладал только тиотриазолин, усиливший выживаемость этих нейронов в два раза и превосходящий в этом эмоксипин (табл. 4).

Причиной этого могло служить то, что механизм церебропротективного действия эмоксипина и особенно тиотриазолина в значительной степени обусловлен их антиоксидантным действием и связан со способностью оказывать активирующее действие на систему антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза), ингибировать АФК, а также с их мембраностабилизирующим действием.

Эмоксипин как в лобной коре, так и в гиппокампе, а тиотриазолин в основном в гиппокампе значительно увеличивали скорость элиминации погибших нейронов, по всей видимости, вследствие стимуляции активности микроглиальных клеток мозга. Об этом свидетельствует величина индекса относительной активности микроглии более единицы. Пирацетам, напротив, приводил к трехкратному снижению относительной функциональной активности микроглиальных фагоцитов в сенсорной зоне фронтальной коры.

Подтверждением мощных антиоксидантных свойств тиотриазолина и эмоксипина служило достоверное снижение относительного количества случаев цитолиза нейронов как в лобной коре, так и в гиппокампе (табл. 4).

При анализе морфологических показателей функциональной активности (табл. 5), которые позволяют давать оценку интенсивности процессов активации генов и синтеза белка, было установлено, что применение тиотриазолина и эмоксипина в ядрах нейронов лобной коры и гиппокампа вызывало снижение доли функционально неактивного гетерохроматина. Это свидетельствовало о значительной стимуляции генной активности и об активации процессов трансляции. Подобным образом в ядрышках (местах продукции рибосомальной РНК) и цитоплазме нейронов при использовании данных препаратов достоверно возрастала концентрация нуклеиновых кислот, что свидетельствовало об усилении процессов синтеза белка вследствие активации трансляции мРНК на рибосомах (табл. 5). Стоит отметить, что тиотриазолин активирует транскрипцию и трансляцию, особенно в нейронах CA1 зоны гиппокампа.

Эти данные согласуются с нашими предыдущими работами, в которых показано, что тиотриазолин в острый период ишемического инсульта у животных с экспериментальной моделью ишемии приводит к нормализации многих показателей углеводно-энергетического обмена, гиперферментемии (ВВ-КФК), уменьшает степень выраженности ише-

мического повреждения головного мозга за счет позитивного влияния на аэробные пути выработки энергии. Кроме того, назначение тиотриазолина приводило к уменьшению активности реакций СРО, гиперпродукции NO и продуктов окислительной модификации белка, сопровождалось активацией антиоксидантной системы головного мозга. Тиотриазолин уменьшал развитие неврологического дефицита, ускорял восстановление неврологического статуса, улучшал процессы обучения и памяти и снижал гибель животных.

Таблица 5. Морфологические показатели функциональной активности нейронов при использовании нейропротективных препаратов при ишемическом инсульте

Препарат	Площадь нейрона, мкм ²	Площадь ядра, мкм ²	Ядерно-цитоплазматический индекс	Концентрация нуклеиновых кислот в цитоплазме, ЕОП	Заполненность ядра гетерохроматином, %	Процент многоядрышковых нейронов	Концентрация нуклеиновых кислот в ядрышках, ЕОП
Пирамидные нейроны в сенсомоторной зоне фронтальной коры							
Контроль	71,90 ± 2,26	34,80 ± 1,13	1,81 ± 0,10	3,56 ± 0,02	52,8 ± 1,8	25,0	3,19 ± 0,02
Эмоксипин	69,18 ± 1,68	38,62 ± 0,88***	1,39 ± 0,05***	3,68 ± 0,01***	36,4 ± 1,5***	20,3	3,25 ± 0,01*
Пирацетам	–	–	–	–	–	–	–
Тиотриазолин	73,76 ± 1,09	39,90 ± 1,05*	1,78 ± 0,08**	3,59 ± 0,01**	44,1 ± 1,6***	25,5	3,23 ± 0,01**
Пирамидные нейроны в зоне СА1 гиппокампа							
Контроль	119,36 ± 2,64	56,94 ± 1,27	1,05 ± 0,04	3,45 ± 0,02	27,35 ± 2,20	11,3	3,12 ± 0,02
Эмоксипин	134,49 ± 13,9	54,94 ± 1,93	1,04 ± 0,06	3,68 ± 0,01***	20,2 ± 1,6***	10,2	3,27 ± 0,02***
Пирацетам	–	–	–	–	–	–	–
Тиотриазолин	144,18 ± 2,87**	60,43 ± 1,39**	0,90 ± 0,04**	3,75 ± 0,01***	18,6 ± 1,3***	15,5	3,50 ± 0,01***

Примечания: уровень достоверности отличий средних от группы контроля: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$; ЕОП – единица оптической плотности.

Тиотриазолин оказывает нейропротективное действие и на модели хронического иммобилизационного стресса (ХИС). ХИС вызывали 14-

дневной жесткой иммобилизацией на спине у крыс линии Вистар (2 часа в сутки). Тиотриазолин и эталонный препарат мексидол вводили ежедневно перед стрессированием внутривенно в дозе 50 и 100 мг/кг соответственно.

Моделирование ХИС приводит к нарушениям энергетического обмена. Снижение энергетических ресурсов головного мозга происходило на фоне дискоординации реакций цикла Кребса, о чем свидетельствовало снижение уровня малата, изоцитрата, угнетение активности СДГ и цитохром-С-оксидазы. Наблюдалась компенсаторная активация гликолиза, о чем свидетельствовало увеличение содержания лактата в тканях мозга. Эти изменения происходили на фоне выявленной активации ГАМКергической системы, что выражалось в повышении глутаматдекарбоксилазы (ГДК), ГАМК-трансферазы (ГАМК-Т) и снижении содержания глутамата и ГАМК в тканях мозга экспериментальных животных. Параллельно регистрировалось снижение уровня глицина. Подобное изменение состояния ГАМКергической системы при ХИС происходит как компенсаторная активация дополнительного шунта образования энергии в условиях торможения цикла Кребса. Так, торможение окисления α -кетоглутарата приводит к активации ГДК и превращению глутамата в ГАМК, а затем при активации ГАМК-Т — в янтарный полуальдегид, который, превращаясь в сукцинат, окисляется в цикле Кребса. Однако выявленное нами торможение цикла Кребса на участке «изоцитрат — сукцинат» и угнетение СДГ свидетельствуют о торможении сукциноксидазного пути поставки протонов в дыхательную цепь и невозможности использовать дополнительно образующийся сукцинат в шунте Робертса. По всей видимости, янтарный полуальдегид, образующийся из ГАМК, превращается в γ -оксималяную кислоту (ГОМК), которая обладает более сильным тормозным действием, чем ГАМК и глицин, дефицит которого мы выявили, и способна ограничивать возбуждение стрессореализующих систем (табл. 6).

Таблица 6. Влияние тиотриазолина и мексидола на содержание адениловых нуклеотидов в мозге крыс при ХИС

Группы животных	АТФ, мкм/г ткани	АДФ, мкм/г ткани	АМФ, мкм/г ткани
Интактная	2,85 ± 0,05	0,44 ± 0,01	0,13 ± 0,02
ХИС (контроль)	1,78 ± 0,08	0,30 ± 0,01	0,18 ± 0,01
ХИС + мексидол	2,37 ± 0,01*	0,42 ± 0,01*	0,13 ± 0,02*
ХИС + тиотриазолин	2,68 ± 0,01*,#	0,39 ± 0,01*	0,13 ± 0,03*

Примечания: * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к мексидолу.

Таким образом, при ХИС наблюдается торможение окислительной продукции энергии, активация компенсаторных путей образования АТФ — гликолиза и шунта Робертса, которые, однако, не обеспечивают полностью потребность мозга в энергии и вызывают развитие лактат-ацидоза и дефицит тормозных аминокислот — ГАМК и глицина. Назначение животным с ХИС тиотриазолина приводило к значительной активации окислительной продукции энергии на дикарбоновом участке цикла Кребса, о чем свидетельствовало повышение уровня малата и активности СДГ, при этом наблюдалось возрастание активности цитохром-С-оксидазы и уровня изоцитрата, что обеспечивало увеличение продукции АТФ на фоне повышения уровня АДФ и снижения уровня АМФ. Тиотриазолин, уменьшая активность анаэробного гликолиза (снижение уровня лактата), также снижал расходование тормозных аминокислот в компенсаторном и энергетически менее выгодном шунте Робертса. Так, при введении тиотриазолина повышался уровень глутамата, ГАМК и глицина на фоне снижения активности ГДК и ГАМК-Т. Увеличение уровня тормозных аминокислот под действием тиотриазолина, по всей видимости, активировало стресслимитирующие системы мозга и тем самым усиливало суммарное нейропротективное действие препарата. Мексидол также оказывал позитивное действие на окислительный метаболизм мозга в условиях ХИС, что выражалось повышением уровня АТФ и АДФ. Мексидол так же, как и тиотриазолин, уменьшал активность анаэробного гликолиза и увеличивал окислительную продукцию энергии за счет нормализации цикла Кребса, но вклад его в этот процесс был менее выражен.

Основу повреждающего действия стресса составляют патобиохимические реакции свободнорадикального окисления, энергодефицит, дефицит интермедиатов ГАМКергической системы и тормозных аминокислот, представляющих собой потенциальную мишень для фармакокоррекции. Так, коррекция свободнорадикального окисления приводит к торможению окислительной модификации и инактивации белковых макромолекул ключевых ферментов биоэнергетических процессов нейрона, гиперполяризации мембран митохондрий, нарушению тиосульфидной системы механизмов red-oxi-регуляции, окислительной модификации нуклеиновых кислот, тем самым предотвращая торможение экспрессии генов, ответственных за синтез ряда ферментов окислительного метаболизма. Коррекция нарушений окислительного метаболизма в условиях стресса повышает активность собственных биоэнергетических процессов за счет использования дополнительных шунтов энергопродукции (малат-аспартатный, шунт Робертса, α -глицерофосфатный), интенсификации аэробных реакций окисления субстрата. Применение

в условиях стрессорного повреждения мозга антиоксидантов, метаболитотропов, энерготропов, активаторов стресслимитирующих систем приводит к ограничению свободнорадикального окисления, снижению окислительной деструкции макромолекул, нормализации метаболических процессов мозговой ткани и к уменьшению выраженности пост-стрессорного когнитивного дефицита.

В настоящее время существует несколько приоритетных направлений создания высокоэффективных церебропротекторов. Первое — это дизайн родоначальника группы ноотропов — пирацетама путем введения в его молекулу структур, имитирующих нейромедиаторы и нейротрансмиттеры. Второе — дизайн коротких пептидов на основании имитации структуры непептидного нейротропного средства. Третье — дизайн наиболее важных нейроаминокислот путем модификации заместителей по карбоксильной или аминогруппе. Четвертое — комбинирование с пирацетамом или пикамилоном препаратов различного действия (вазодилаторы, блокаторы Ca^{++} -каналов, антагонисты NMDA-подтипа, глутаматных рецепторов, антиоксиданты).

Тиоцетам

Наши дальнейшие интересы в области моделирования нового препарата церебропротективного действия были направлены в сторону комбинирования пирацетама с тиотриазолином. Тиотриазолин обладает соответствующими фармакологическими (высокая антиоксидантная, противоишемическая активность), фармакотехнологическими (совместимость с другими препаратами) и фармакоэкономическими характеристиками [226, 232].

Наибольшей активностью обладает комбинация, состоящая из 50 мг тиотриазолина и 200 мг пирацетама. Эта комбинация первоначально отобрана из экспериментальной серии на основании четкого противоишемического, антиоксидантного и антиамнестического эффекта. При последующем изучении данная комбинация продемонстрировала широкий спектр церебропротективных и ноотропных эффектов. На основании этой комбинации была разработана лекарственная форма — таблетки Тиоцетам [234].

Поскольку одним из основных свойств ноотропов является способность ослаблять амнестический эффект электрошока в тесте условной реакции пассивного избегания, характеризуя Тиоцетам как ноотроп, следует указать, что он ослабляет выраженность действия электрошока, при этом начальная активная доза препарата при внутривенном и пероральном введении составляет 25,0 мг/кг, а максимально антиамне-

стический эффект выражен в дозе 250,0 мг/кг. Антиамнестический эффект Тиоцетама выявлен не только на модели ретроградной амнезии, каковой является электрошок, наносимый после обучения, но и на ряде моделей антероградной амнезии. Тиоцетам устраняет амнезию, вызванную вводимыми перед обучением скополамином и атропином.

Наряду с ослаблением амнестического эффекта перечисленных выше агентов препарат Тиоцетам также уменьшает степень мнестического дефицита, вызванного депривацией парадоксальной фазы сна (ПФС) и «конфликтной ситуацией» [235].

Тиоцетам в дозе 250,0 мг/кг устранял дефицит воспроизведения УРПИ, вызванного депривацией ПФС. Причем в этом тесте Тиоцетам достоверно превосходил пирацетам в 5–6 раз, а в предыдущих — в 3–4 раза (тиотриазолин — в 2–4 раза).

Результаты исследований, полученные в условиях «конфликтной ситуации», создаваемой столкновением питьевого и оборонительного рефлексов, показали, что Тиоцетам обладает не только выраженным антиамнестическим (сохранность УРПИ), но и антистрессорным действием, сохраняя ориентировочную активность животных, их двигательную активность, адекватность реагирования, снижение беспокойства и тревожности. Пирацетам в этом тесте оказывал достоверно менее (в 2,5 раза) выраженный антиамнестический эффект и не обладал антистрессорным действием, а тиотриазолин не оказывал достоверного фармакологического действия. Курсовое назначение Тиоцетама в дозе 250,0 мг/кг перорально на протяжении 30 дней улучшало показатели кратковременной и долговременной памяти животных при их обучении в радиальном лабиринте. Животные, которые получали Тиоцетам, опережали на 10–14 дней по большинству показателей группу получавших такую же дозу пирацетама [236].

Следует отметить, что Тиоцетам устраняет мнестический дефицит не только перед обучением животных, но и после него, что свидетельствует о способности препарата положительно влиять на процессы первичной обработки информации, ее фиксации и консолидации. Пирацетам, как и большинство ноотропов группы рацетамного ряда, а также производные ГАМК, действует только на начальных этапах формирования памяти. Таким образом, для Тиоцетама характерен более широкий спектр ноотропного действия, чем для рацетамов и производных ГАМК. Исследование Тиоцетама в тесте «открытое поле» показало, что введение препарата в дозе 250,0 мг/кг внутрь и 125,0 мг/кг внутривентриально достоверно активировало горизонтальную исследовательскую деятельность животных, уменьшало время замирания и увеличивало количество выходов в центр. Общая двигательная активность достоверно не отличалась от таковой в группе, получавшей пирацетам.

Другим немаловажным проявлением ноотропного действия Тиоцетама было его благоприятное воздействие на физическое и психическое развитие недоношенных крысят. По основным показателям физического развития (покрытие шерстью, прорезывание зубов, открытие глаз, прирост массы тела, двигательная активность) животные, получавшие Тиоцетам, не отставали от крысят, родившихся в срок, и достоверно по всем показателям опережали крысят, получавших пирарцетам. Тиоцетам повышал выживаемость недоношенных крысят в первые 7 суток жизни и на 71,4 % достоверно превосходил пирарцетам, а на 65 % — тиотриазолин в этом тесте.

Тиоцетам устранял нарушение когнитивно-мнестических функций у недоношенных животных, улучшая показатели кратковременной и долговременной памяти, стимулируя ориентировочно-исследовательскую активность. При этом Тиоцетам значительно улучшал обменные процессы в головном мозге недоношенных крысят (процессы биоэнергетики, углеводный обмен, синтез белка) [234, 235, 237].

Особый интерес представляют данные об эффективности Тиоцетама при различных формах ишемии мозга. В условиях острого нарушения мозгового кровообращения, вызванного одно- и двусторонней перевязкой наружных сонных артерий, а также внутримозгового кровоизлияния (ВК), вызванного введением аутокрови во внутреннюю капсулу головного мозга, продемонстрирована способность Тиоцетама, вводимого сразу после операции, снижать уровень смертности животных в острый период патологии. Тиоцетам достоверно повышал выживаемость животных с ОНМК и ВК на 55–70 %, пирарцетам повышал этот показатель на 25–35 %, а тиотриазолин — на 40–55 %.

Тиоцетам, вводимый в дозе 125,0 мг/кг внутривентриально или в дозе 250,0 мг/кг per os, в течение 4 дней после моделирования ОНМК и ВК значительно снижал угнетение безусловных рефлексов на световые, звуковые и болевые раздражители. Тиоцетам достоверно уменьшал нарушения неврологического статуса (тремор конечностей, гипертонус мышц шеи и конечностей), улучшал двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность. Введение Тиоцетама приводило к улучшению общей картины гистоструктуры мозга, что выражается в уменьшении периваскулярного, перичеселлюлярного и апикально-дендритного отеков, числа ишемически измененных нейронов, также уменьшалось число спавшихся капилляров. Тиоцетам значительно активизирует пролиферацию клеток глии и их функцию, вызывает усиление сателлитоза, что является ведущим фактором обеспечения жизнедеятельности нейронов при развитии ишемических повреждений головного мозга. Увеличивается по сравнению с контролем количество клеток астроглии

на единицу площади: в 5–6 раз на фоне применения Тиоцетама, в 3–4 раза при использовании тиотриазолина. Назначение пирацетама в этих экспериментальных условиях оказывало умеренное действие. Тиоцетам увеличивал скорость элиминации погибших нейронов, по всей видимости, вследствие стимуляции активности микроглиальных клеток мозга; тиотриазолин оказывал более умеренное действие, а пирацетам не оказывал достоверного эффекта [234, 238].

Тиоцетам вызывал ослабление процессов нейрональной гибели в сенсомоторной зоне фронтальной коры и СА1 зоне гиппокампа (в 2,5–2,3 раза) в острый период ОНМК. Тиотриазолин вызывал снижение нейрональной гибели в сенсомоторной зоне коры почти в 2 раза и в 1,4 раза в гиппокампе, а пирацетам приводил к усилению нейрональной гибели, особенно в гиппокампе. Введение Тиоцетама вызывало снижение доли функционально неактивного гетерохроматина в 1,75–2,8 раза в ядрах нейронов лобной коры и гиппокампа. Это свидетельствовало о значительной стимуляции генной активности и об активации процессов трансляции. Тиотриазолин оказывает более умеренное действие в этом отношении, а пирацетам его практически не оказывает. Тиоцетам, тиотриазолин и пирацетам приводили к достоверному снижению количества частоты случаев цитолиза нейронов в коре и гиппокампе. При этом степень снижения частоты цитолиза была выше у Тиоцетама. Причиной появления подобного действия у Тиоцетама могло служить то, что механизм церебропротективного действия данного комбинированного препарата в значительной степени обусловлен взаимопотенцированием антиоксидантных (влияние на активность АО-ферментов и образование АФК) и энерготропных (влияние на малат-аспартатный челнок, окисление в цикле Кребса, гликолиз) свойств. Тиоцетам тормозит истощение запасов глюкозы и гликогена в нейронах в острый период ОНМК и ВК. Одновременно он уменьшает гиперпродукцию лактата (в отличие от пирацетама, который усиливает развитие лактат-ацидоза в острый период ишемии), нормализует активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Показатели окислительной продукции энергии (НАД/НАДН, цитохром-С-оксидаза, уровень пирувата, малата и изоцитрата) превосходят уровень контроля, тиотриазолина и пирацетама. Поддержание Тиоцетамом окислительного углеводного метаболизма определяет повышение уровня макроэргических фосфатов (АТФ и креатинфосфата). Пирацетам в этих условиях оказывал преимущественное влияние на анаэробные пути образования энергии, увеличивая содержание лактата в тканях мозга, которое превышало таковое в контрольных группах. Тиоцетам в большей степени, чем пирацетам, корригирует нарушения биоэнергетики мозга при ОНМК, преимущественно за счет восстановления аэробных путей продукции энергии (рис. 15).

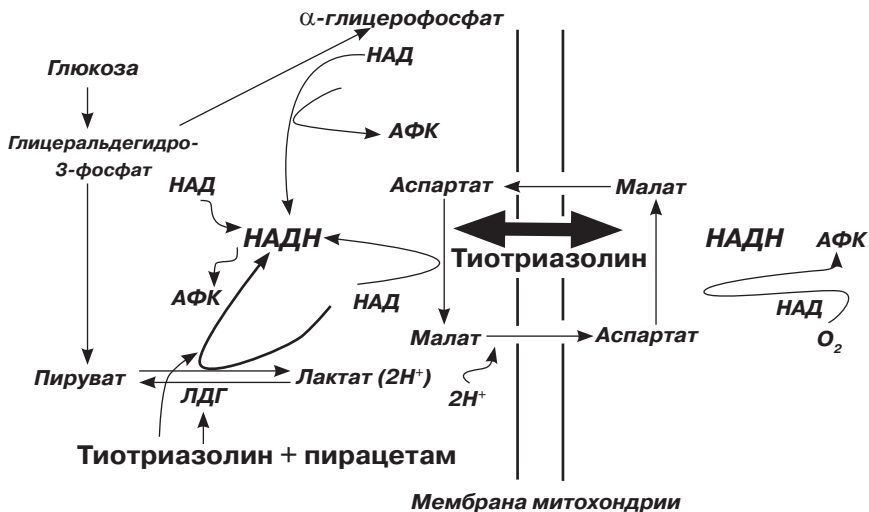


Рисунок 15. Энерготропный механизм действия Тиоцетама

Тиоцетам, не оказывая влияния на уровень белка в цитоплазме и митохондриях ишемизированных нейронов, существенно тормозил нарастание фонда свободных аминокислот и их нейродеструктивное действие. Тиоцетам значительно увеличивал уровень РНК в ядрах нейронов коры и гиппокампа животных с ОНМК и ВК, что указывает на активацию процессов протеинсинтеза и является адаптационной реакцией на гипоксию, обеспечивающей перестройку метаболизма мозга без повышения потребности в кислороде. Пирацетам не оказывал выраженного влияния на процессы синтеза РНК в тканях мозга [234].

Тиоцетам тормозил активность свободнорадикальных реакций в ишемизированном мозге, достоверно снижая накопление биотоксических продуктов (альдегидов, кетонов). Препарат увеличивал активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), повышал фонд α -токоферола. Антиоксидантный эффект пирацетама был значительно хуже и реализовался за счет влияния на элементы «второго эшелона» антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, α -токоферол).

Тиоцетам оказывает церебропротективный эффект в реабилитационный период нарушения мозгового кровообращения (18 суток после моделирования), улучшая показатели углеводно-энергетического обмена, усиливая глиальный сателлитоз и ангиогенез, повышая активность антиоксидантной системы мозга, уменьшая проявления невро-

логического дефицита по шкале С.Р. McGrow, а также снижая явления когнитивной недостаточности. В этот период ишемии мозга Тиоцетам значительно повышал ориентировочно-исследовательскую активность животных, снижал нарушение воспроизведения УРПИ. Учитывая данные о способности Тиоцетама уменьшать биохимические и гистологические нарушения при ВК, а также о фибринолитическом действии тиотриазолина, были выполнены эксперименты, в которых исследовали влияние Тиоцетама на основные показатели тромбообразования. Показано, что Тиоцетам (125,0 и 250,0 мг/кг *per os*) проявляет антикоагулянтную и фибринолитическую активность, усиливает дестабилизацию фибрина [234, 239].

Учитывая антиоксидантное действие Тиоцетама при моделировании ОНМК и ВК, было проведено исследование, подтверждающее участие прямого антиоксидантного эффекта в реализации церебропротективного действия. В опытах *in vitro* было показано, что смесь, содержащая 10^{-6} М тиотриазолина и 10^{-6} М пирацетама, снижала накопление МДА во взвеси липопротеидов и гомогенате мозга в условиях усиления свободнорадикального окисления, вызванного добавлением FeSO_4 и НАДФН. Пирацетам оказывал умеренный антиоксидантный эффект в концентрации 10^{-3} М. В этом тесте смесь тиотриазолина и пирацетама (Тиоцетам) превосходила действие эмоксипина, дибунола и α -токоферола в аналогичных концентрациях. Смесь тиотриазолина и пирацетама (Тиоцетам) тормозила окислительную модификацию белка, снижая образование альдегидных и карбоксильных групп, а также фрагментацию белка в концентрации 10^{-6} М действующих компонентов. Пирацетам даже в высоких концентрациях не оказывал защитного действия. Смесь тиотриазолина и пирацетама (Тиоцетам) достоверно тормозит образование пероксинитрита и супероксидрадикала *in vitro* в вышеприведенных концентрациях действующих веществ. Пирацетам не оказывал в данных тестах антиоксидантного действия. Тиоцетам, вносимый в гомогенат мозга (тиотриазолин 10^{-7} М, пирацетам 10^{-7} М), достоверно снижал угнетение активности супероксиддисмутазы, сукцинатдегидрогеназы и накопление малонового диальдегида при воздействии токсических концентраций перекиси водорода и нитропрусида натрия.

Таким образом, можно заключить, что в отношении таких механизмов церебропротективного действия, как антиоксидантное, противоишемическое, антиамнестическое, Тиоцетам выгодно отличается от пирацетама и других препаратов рацетамного ряда и производных ГАМК (рис. 16).

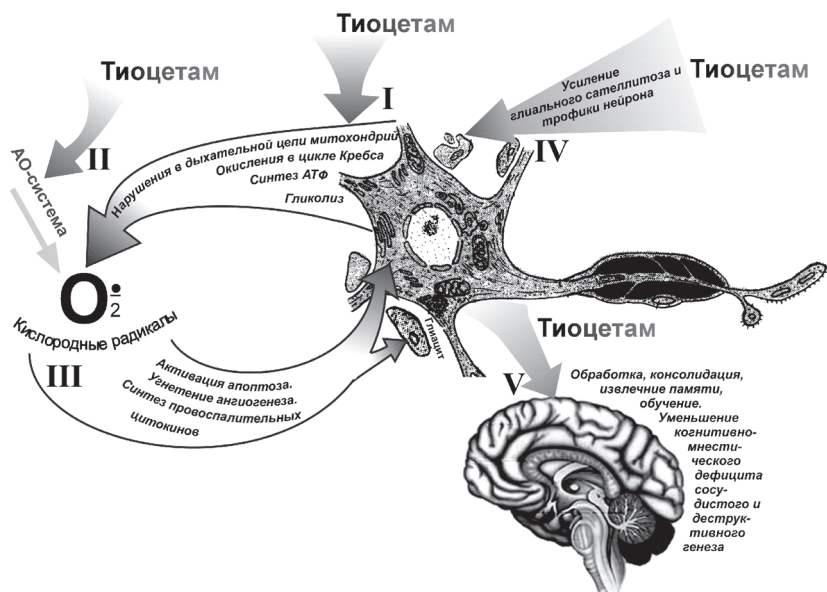


Рисунок 16. Гипотетический механизм действия Тиоцетама

Изучение ноотропной активности препарата Тиоцетам при экстремальных состояниях головного мозга

Ноотропную активность комбинированного препарата Тиоцетам изучали в опытах на 120 белых крысах линии Вистар обоих полов массой 100–120 г, полученных из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Для оценки антиамнестического действия использовали методику условной реакции пассивного избегания с последующим применением электрошока в качестве амнезирующего фактора. С этой целью животное помещали в светлый отсек двухкамерной установки и регистрировали латентное время захода в темный отсек камеры, где крыса получала однократный удар током через электродный пол (обучение). Непосредственно после обучения применяли электрошок (110 В, 50 Гц, 500 мс). Воспроизведение рефлекса осуществляли через 24 часа после обучения. В другой серии эксперимента амнезию УРПИ вызывали внутрибрюшинным введением атропина в дозе 40 мг/кг. Исследуемые вещества вводили за час до обучения животных перорально: тиотриазолин — 50 мг/кг, пирацетам — 200 мг/кг, Тиоцетам — 250 мг/кг.

Ноотропную активность изучали также при модельных экстремальных состояниях. Опыты проводили на белых крысах линии Вистар, массой 180–220 г. Животных обучали по методике условной реакции пассивного избегания в двухкамерной установке, состоящей из двух от-

секов — светлого и темного. Крысу помещали в светлый отсек, фиксировали латентное время захода в темный отсек, где животное получало удар током и выбегало в светлый отсек. Воспроизведение УРПИ проверяли через 24 часа. О сохранности навыка судили по изменению латентного времени захода в темный отсек.

Препараты вводились внутривентриально в дозах: Тиоцетам — 250 мг/кг, пираретам — 400 мг/кг, феназепам — 1,0 мг/кг.

В первой серии опытов экстремальные условия создавались по методу Жувэ, ограничением двигательной активности и сна. Для этого крыс размещали на 24 часа на площадке диаметром 6,0 см (1 крыса на площадке) в плексигласовом бассейне, заполненном водой ($t \approx 5^\circ\text{C}$). Площадки возвышались над бассейном на 1,5–2 см. В бассейне было 5 площадок.

В данных условиях происходила избирательная депривация парадоксальной фазы сна, так как во время ПФС мышцы животных расслаблялись и они падали в воду. Депривацию ПФС проводили непосредственно после обучения. Препараты вводили перед обучением.

Во второй серии опытов экстремальные ситуации создавались в условиях столкновения питьевого и оборонительного рефлексов по общепринятой методике «конфликтной ситуации».

Эксперимент начинали с тренировки крыс с целью выработки у них навыка взятия воды из поилки. Для повышения питьевой мотивации и чувства жажды в течение 2 суток в условиях питьевой депривации животных держали на сухом рационе. Затем в одно и то же время в течение 3 суток животных помещали на 10 минут в клетку для получения воды. На четвертый день тренировки крысе через 5 с после начала питья наносили удар током через электрод, находящийся возле носика поилки.

Таким образом, столкновение двух рефлексов (питьевого и оборонительного) приводило к созданию экстремальной ситуации, при которой страх получения болевого раздражения удерживал животное от взятия воды.

В дальнейшем (через 30 мин) в течение 20 мин регистрировалось количество взятий воды, число подходов к поилке и общая двигательная активность по числу пересеченных квадратов. Препараты вводили в течение всего периода тренировки 1 раз в сутки.

Исследования показали, что проведение электрошока сразу после обучения УРПИ, так же как и введение атропина, вызывает забывание навыка у контрольных животных при воспроизведении через 24 часа после обучения (табл. 7).

Таблица 7. Влияние исследуемых препаратов на амнезию УРПИ, вызванную атропином

Препарат	Доза, мг/кг (в/б)	Латентное время рефлекса при воспроизведении УРПИ, с
Контроль без амнезии (n = 6)	–	136,5 ± 21,6
Контроль с амнезией (атропин) (n = 6)	40,0	22,5 ± 2,4
Пирацетам (n = 6)	200,0	37,0 ± 6,2*
Тиотриазолин (n = 6)	50,0	57,8 ± 7,6*
Тиоцетам (n = 6)	250,0	74,8 ± 6,2*.#

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю с амнезией; # – $p \leq 0,05$ по отношению к пирацетаму.

Назначение тиотриазолина, пирацетама и Тиоцетама экспериментальным животным до обучения и с последующим проведением электрошока или введением атропина вызывало значительное увеличение латентного времени рефлекса по сравнению с контрольными животными (табл. 8).

Таблица 8. Влияние исследуемых препаратов на амнезию УРПИ, вызванную электрошоком

Препарат	Доза, мг/кг (в/б)	Латентное время рефлекса при воспроизведении УРПИ, с
Контроль без амнезии (n = 6)	–	120,6 ± 14,5
Контроль с амнезией (электрошок) (n = 6)	–	20,7 ± 2,6
Пирацетам (n = 6)	200,0	28,6 ± 3,7*
Тиотриазолин (n = 6)	50,0	42,6 ± 4,8*
Тиоцетам (n = 6)	250,0	61,6 ± 5,2*.#

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю с амнезией; # – $p \leq 0,05$ по отношению к пирацетаму.

Причем наиболее эффективным было назначение препарата Тиоцетам как при проведении электрошока, так и при введении атропина. Таким образом, антиамнестический эффект, т.е. способность предупредить или ослаблять нарушения обучения и памяти, является основным проявлением действия ноотропных препаратов.

Анализ результатов в группах контрольных животных (с депривацией и без нее) показал, что депривация ПФС, проводимая непосред-

ственно после сеанса обучения, приводит к нарушению навыка УРПИ. При сопоставлении показателей двух контрольных групп можно отметить, что у животных, не подвергающихся депривации ПФС, латентное время захода в темный отсек при воспроизведении УРПИ значительно возрастает по сравнению с этими же показателями при обучении. Это свидетельствует о сохранности у крыс навыка пассивного избегания. У животных, подвергшихся депривации ПФС, латентное время захода в темный отсек при воспроизведении УРПИ незначительно отличалось от показателей, полученных при обучении, что указывает на отчетливый дефицит воспроизведения навыка УРПИ (табл. 9).

Таблица 9. Влияние Тиоцетама на латентное время захода крыс в темный отсек при выработке УРПИ

Группа животных	Латентное время, с	
	Обучение	Воспроизведение
Контрольные крысы без депривации ПФС	1,52 ± 0,42	58,3 ± 4,35
Контрольные крысы с депривацией ПФС	1,73 ± 0,34	3,50 ± 0,54
Крысы с депривацией ПФС, получавшие Тиоцетам	3,53 ± 0,79	72,2 ± 5,84*.*.*.#
Крысы с депривацией ПФС, получавшие пирарцетам	4,44 ± 0,83	14,50 ± 1,17*
Крысы с депривацией ПФС, получавшие феназепам	2,05 ± 0,68	2,20 ± 1,01

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к депривации; ** – $p \leq 0,05$ по отношению к пирарцетаму; # – $p \leq 0,05$ по отношению к феназепаму.

Введение Тиоцетама за 30 минут до обучения устраняло дефицит воспроизведения УРПИ, вызванный депривацией ПФС. У депривированных животных, получавших Тиоцетам, при воспроизведении навыка латентный период захода в темный отсек камеры достоверно возрастает по сравнению с этим же показателем контрольных депривированных животных и приближается к данным контрольных групп (животные без депривации ПФС).

Пирарцетам оказывает менее заметное антиамнестическое действие у крыс, подвергшихся депривации ПФС.

Феназепам в противоположность этому не оказывает влияния на нарушенный навык УРПИ у крыс, подвергшихся депривации ПФС. Латентный период захода в темный отсек при воспроизведении навыка УРПИ у крыс, подвергшихся депривации ПФС и получавших феназепам, практически не отличается от показателей контрольных депривированных крыс.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при экстремальных воздействиях, вызванных депривацией ПФС, наряду с нарушением сна наблюдается дефицит воспроизведения УРПИ. Тиоцетам и пирацетам устраняют дефицит воспроизведения УРПИ, причем по силе антиамнестического действия Тиоцетам превосходит пирацетам, а транквилизатор феназепам не обладает этим действием.

Результаты исследований, полученные в условиях «конфликтной ситуации», создаваемой столкновением питьевого и оборонительного рефлексов, показали, что получение болевого удара в момент питья воды вызывает у животных чувство страха, сопровождающееся отчетливо выраженной тахикардией, колебаниями дыхания, неадекватностью реагирования. Контрольные животные в этой ситуации делают еще 1–2 попытки получить воду и затем отказываются от них.

Феназепам, обладающий отчетливым антистрессорным действием, устраняет в этой ситуации чувство страха у животных, что выражается в увеличении числа взятий воды в 7–8 раз. Общая двигательная активность при этом ниже, чем у контрольных животных.

Тиоцетам также оказывает антистрессорное действие, увеличивая число взятий воды в 4–5 раз по сравнению с контрольной группой. При этом значительно возросли число подходов к поилке и общая двигательная активность (табл. 10).

Таблица 10. Анксиолитическое действие Тиоцетама на поведение крыс при столкновении питьевого и оборонительного рефлексов в условиях «конфликтной ситуации»

Группа животных	Число взятий воды	Число подходов к поилке	Двигательная активность
Контроль	1,70 ± 0,86	5,70 ± 0,86	13,00 ± 2,97
Тиоцетам	9,70 ± 3,09*	24,80 ± 4,17*	56,20 ± 5,49*, **, #
Пирацетам	8,50 ± 1,96*	15,00 ± 2,20	38,80 ± 2,77*
Феназепам	13,80 ± 1,68	5,70 ± 1,27	5,50 ± 1,72

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,05$ по отношению к пирацетаму; # – $p \leq 0,05$ по отношению к феназепаму.

Пирацетам оказывал подобное по направленности, но менее выраженное, чем у Тиоцетама, антистрессорное действие.

Таким образом, Тиоцетам оказывает выраженное антиамнестическое действие в условиях депривации ПФС, превосходя по действию пирацетам и феназепам. Кроме этого, оказывает стресспротективное действие в условиях «конфликтной ситуации», превосходя по некоторым показателям пирацетам (количество взятий воды) и феназепам (общая двигательная активность).

По всей видимости, защитное действие Тиоцетама в условиях экспериментально смоделированных экстремальных состояний обусловлено его антиамнестическим эффектом.

Исследование эффективности препарата Тиоцетам на модели нарушения мозгового кровообращения

Исследования проводили на 140 крысах линии Вистар обоих полов массой 240–260 г, полученных из питомника ИФТ АМН Украины. Нарушение мозгового кровообращения моделировали путем двусторонней перевязки общих сонных артерий под нембуталовым наркозом (40 мг/кг). Часть животных выводили из эксперимента на 4-е и 18-е сутки после операции. Для биохимических и гистологических исследований забирался головной мозг. Препараты вводили внутривентрикулярно на протяжении всего исследования (4 и 18 суток) — пирацетам 250 мг/кг, тиотриазолин 50 мг/кг, Тиоцетам 250 мг/кг.

В течение первых суток после билатеральной перевязки внутренних сонных артерий состояние крыс было тяжелым. Животные заторможены, малоподвижны, слабо реагировали на внешнее раздражение. Часть крыс находилась в коматозном состоянии. У 30 % животных отмечено нарушение характера дыхания и сердечная аритмия. Снижены рефлексы на световые, звуковые и болевые раздражения. У животных отмечались двигательные расстройства: повышенный тонус разгибателей спины и задних конечностей, тонические судороги и тремор мышц конечностей. Животные отказывались от воды и пищи. У погибающих животных роговица становилась стекловидной, мутной; исчезал роговичный рефлекс. Нарастали явления нарушения дыхания и сердечного ритма. Тремор конечностей переходил в судороги, и животное погибало. В первые сутки после операции погибло 33 % контрольных крыс. На фоне применения Тиоцетама не наблюдалась гибель животных в отличие от применения пирацетама и тиотриазолина. Причиной гибели животных являлся отек мозга.

На 18-е сутки после операции животные, получавшие тиотриазолин и Тиоцетам, по соматическому и неврологическому статусу не отличались от интактных крыс. Они приобретали нормальную позу, полностью восстанавливались адекватные реакции на внешние раздражители. Кроме того, полностью восстанавливался пищевой рефлекс, но сохранялось напряжение мышц шеи. У контрольных животных неврологическая симптоматика постепенно исчезала, однако сохранялись двигательные расстройства — гипертонус мышц шеи и конечностей, а у части крыс — тремор конечностей. У животных, погибших в течение первых трех суток после операции, при гистологическом исследовании наблюдались мозаичные постаноксические повреждения как в области коры, так и

в области базальных ядер конечного мозга. Эти процессы проявлялись расширением переполненных кровью сосудов, тромбозом мелких сосудов, перисосудистым отеком, ишемическими изменениями в нейронах (гиперхроматоз, кариопикноз, кариолизис, вакуолизация ядер и цитоплазмы нейронов). Большинство нейронов коры имеют эозинофильную цитоплазму, вокруг них — выраженный перинеуральный отек. Реакция астроглии не выражена. Клетки сморщены, их ядра — пикнотические. У животных, погибших на вторые и третьи сутки, около нейронов располагаются 1–2 клетки астроглии (олигодендроциты и астроциты) — это явления перинеурального сателлитоза. Прогрессируют ишемические и некротические повреждения нейронов: пикноз ядер с гомогенизацией гиперхромного хроматина, усиливается эозинофилия цитоплазмы. Вокруг таких погибших нейронов не выявляется сателлитная глия. Около нейронов и клеток глии отмечается выраженный перичеллюлярный отек. У части астроцитов — резкое набухание перинеурональных отростков. В клетках астроглии также выявлен пикноз ядер с гомогенизацией хроматина, увеличение объема цитоплазмы.

Согласно современным представлениям, на четвертые сутки жизни завершается острый период при развитии ишемических поражений головного мозга. К этому времени в контроле погибло 66 % крыс, среди получавших пирарцетам — 55 %, тиотриазолин — 33 % и Тиоцетам — 22 %.

Курсовое назначение пирарцетама, тиотриазолина и Тиоцетама животным в острый период экспериментального нарушения мозгового кровообращения приводило к нормализации многих показателей углеводно-энергетического обмена, торможению СРО и реактивации антиоксидантной системы, а также к снижению гиперферментемии МВ-КФК. При общей положительной направленности действия препаратов на биоэнергетические процессы выявляются и определенные количественные различия в их влиянии на изучаемые показатели. Так, чрезвычайно важным моментом в действии пирарцетама, тиотриазолина и Тиоцетама являлось повышение у леченых животных уровня АТФ на фоне увеличения содержания его предшественника — АДФ и уменьшения количества АМФ по сравнению с нелечеными животными. Однако количественно эти изменения были более наглядны при использовании комбинированного препарата Тиоцетам в отличие от пирарцетама и тиотриазолина. Применение Тиоцетама более выражено снижало уровень молочной кислоты и увеличивало содержание пировиноградной и яблочной кислот.

Таким образом, назначение Тиоцетама оказывает более выраженное влияние на процессы аэробного и анаэробного окисления углеводов и, как следствие, значительно увеличивается энергетический фонд клеток.

Результатом улучшения энергетического статуса клеток головного мозга и уменьшения выраженности ишемического их повреждения, по-видимому, является снижение содержания продуктов СРО и реактивация антиоксидантной системы. Так, назначаемые препараты повышали активность СОД, каталазы, ГПР, снижали расходование α -токоферола и накопление ДК, ТК и МДА в мозговой ткани. Назначение Тиоцетама приводило к более выраженному антиоксидантному эффекту. Одновременно с уменьшением степени повреждения цитоплазматических мембран в реакциях СРО происходило и существенное снижение показателей гиперферментемии, которое было более выраженным при действии комбинированного препарата Тиоцетам.

Назначение пирацетама и тиотриазолина, а также Тиоцетама в реабилитационный период животным с экспериментальной ишемией головного мозга приводило к восстановлению окислительных процессов и энергетических ресурсов нейроцитов. Комбинированный препарат Тиоцетам оказывал более выраженный церебропротективный эффект.

В препаратах головного мозга, исследованных на 4-е сутки эксперимента, выявлены приспособительные изменения. Увеличивается количество клеток астроглии на единицу площади: в 5–7 раз — на фоне лечения Тиоцетамом, в 4,3–5,4 раза — при лечении тиотриазолином и в 1,5–2,4 раза — в контроле. Многие из таких клеток расположены периневрально — это явление периневрального сателлитоза. Признаки сателлитоза ярче проявляются после назначения Тиоцетама. В субэпендимальных зонах боковых желудочков выявлены крупные очаги пролиферации глиальных клеток — поля глиоза. Часть таких клеток, расположенных в центре очага, — недифференцированные глиоциты, а по периферии располагаются короткоотростчатые клетки. Под пограничной глиальной мембраной мозга регистрируется увеличение содержания клеток микроглии и астроцитов вне связи с деструктивными изменениями. Пролiferативные изменения наиболее ярко выражены у животных, получавших препарат Тиоцетам. Описанные изменения благоприятны для дальнейшего прогноза восстановления очагов поражения и для выживания. Морфологическая картина строения мозга после применения пирацетама не отличается от контроля, а в некоторых случаях явления нейродегенерации более выражены.

Нейропротективное действие препарата Тиоцетам в условиях модельных судорожных состояний

Модель ГАМК-дефицитных судорог воспроизводили путем введения животным тиосемикарбазида подкожно в дозе 30 мг/кг. Препарат Тиоцетам вводили внутривентрикулярно в дозе 500 мг/кг за 30 минут до вве-

дения тиосемикарбазида. Препараты сравнения: мидокалм подкожно, фенобарбитал, пирацетам внутривенно в дозах 25, 20 и 500 мг/кг соответственно, за 30 минут до введения тиосемикарбазида.

Картину судорог оценивали по времени появления и продолжительности отдельных компонентов судорожного припадка — клонической и тонической фазы. На пике судорожного припадка животные выводились из эксперимента, у них удаляли кору головного мозга и помещали в жидкий азот. Ткань коры головного мозга гомогенизировали в жидком азоте и обрабатывали по общепринятым биохимическим методикам.

В проведенных исследованиях было установлено, что препарат Тиоцетам проявляет противосудорожное действие. Так, назначение Тиоцетама экспериментальным животным непосредственно перед введением тиосемикарбазида достоверно отодвигает возникновение судорожного припадка на 62,0 %. Назначение эталонных препаратов фенобарбитала и мидокалма увеличивало время возникновения судорог у животных на 44,6 и 46,8 % соответственно (табл. 11).

Таблица 11. Влияние препарата Тиоцетам на показатели экспериментальных судорог

Препараты	Латентный период, мин	Продолжительность клонической фазы, с	Продолжительность тонической фазы, с
Контроль	52,71 ± 4,33	58,14 ± 6,56	23,71 ± 4,74
Тиоцетам	85,40 ± 2,42*	37,20 ± 1,74	10,40 ± 1,50*
Пирацетам	79,40 ± 2,21*	38,60 ± 2,00	12,80 ± 1,74
Мидокалм	77,40 ± 2,72*	43,80 ± 3,56	5,40 ± 2,79*
Фенобарбитал	76,20 ± 3,97*	40,75 ± 1,52	18,00 ± 1,52

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

Назначение препарата пирацетам увеличивало латентный период возникновения судорог на 50,6 %, что согласуется с результатами других исследователей. Тиоцетам влиял на продолжительность клонической фазы и был сопоставим в этом отношении с мидокалмом и фенобарбиталом.

Дальнейший анализ действия Тиоцетама на данной модели судорог показал, что препарат по продолжительности тонической фазы судорог был сопоставим с пирацетамом, но был менее эффективным, чем мидокалм. Так, его назначение животным уменьшало продолжительность тонической фазы судорог на 54,7 %, а мидокалма — на 77,2 %. Фенобарбитал не вызвал достоверных изменений продолжительности тонической фазы судорог.

Таким образом, применение препарата Тиоцетам перед моделированием ГАМК-дефицитных судорог приводит к модификации судорож-

ной картины за счет увеличения латентного периода и сокращения продолжительности тонической фазы, причем эффективность Тиоцетама сопоставима с действием мидокалма и фенобарбитала.

Биохимические исследования коры головного мозга экспериментальных животных на пике судорожного припадка выявили значительный нейропротективный эффект Тиоцетама, который значительно превосходит таковой у пирацетама и тем более у мидокалма и фенобарбитала. Так, в коре головного мозга животных, получавших Тиоцетам, наблюдалось значительное снижение активности СРО. Содержание ДК снижалось на 46,5 %, ТК — на 45,3 % в сравнении с контрольной группой. У животных, которые получали пирацетам, наблюдалось снижение уровня ДК и ТК на 23,2 и 20,3 % соответственно. Назначение мидокалма и фенобарбитала приводило к незначительному снижению содержания продуктов СРО (табл. 12).

Таблица 12. Влияние препарата Тиоцетам на содержание продуктов СРО в тканях головного мозга крыс на пике судорожного припадка

Препараты	МДА, мкмоль/г ткани	ДК, мкмоль/г ткани	ТК, мкмоль/г ткани	NO ₃ ⁻ , нмоль/г ткани
Контроль	0,93 ± 0,05	1,55 ± 0,10	0,64 ± 0,02	24,14 ± 1,24
Тиоцетам	0,32 ± 0,03*	0,83 ± 0,075*	0,35 ± 0,04*	13,40 ± 1,17*
Пирацетам	0,50 ± 0,05*	1,19 ± 0,12*	0,51 ± 0,07*	17,60 ± 1,12*
Мидокалм	0,87 ± 0,10	1,32 ± 0,14	0,55 ± 0,04	18,60 ± 1,11*
Фенобарбитал	0,79 ± 0,03	1,27 ± 0,06	0,56 ± 0,02	21,00 ± 1,24

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

Вероятным звеном нейропротективного и антиоксидантного действия Тиоцетама является снижение гиперпродукции NO в коре головного мозга на пике судорожного припадка. Так, в тканях мозга животных, которым вводили Тиоцетам, было выявлено снижение стабильного метаболита NO — NO₃⁻ на 44,4 % в сравнении с контрольной группой (табл. 12). Снижая содержание NO₃⁻, а скорее всего и гиперпродукцию NO в тканях головного мозга на пике судорожного припадка, Тиоцетам уменьшает и нейротоксическое действие пероксинитрит-радикала (ONOO[•]).

Применение пирацетама снижало продукцию NO₃⁻ на 26,9 %, а назначение мидокалма и фенобарбитала не приводило к достоверным изменениям этого продукта в коре головного мозга.

Таким образом, препарат Тиоцетам обладает значительным нейропротективным эффектом, который превосходит по силе действия пирацетам на модели судорог, вызванных тиосемикарбазидом.

Изучение нейропротективного действия препарата Тиоцетам на модели острой ишемии и реперфузии

Острую ишемию и реперфузию головного мозга моделировали временным исключением кровотока по сонным артериям.

Препараты вводили дважды, за 30 минут до наложения лигатуры и перед реперфузией, внутривенно. Тиотриазолин 2,5% вводили в дозе 50 мг/кг, пирацетам 10% — 200 мг/кг, Тиоцетам — 250 мг/кг.

Полученные результаты свидетельствуют, что назначение препарата Тиоцетам непосредственно перед окклюзией сонной артерии и реперфузией приводило к нормализации реакций СРО. Так, у животных, получавших Тиоцетам, в период временного пережатия сонной артерии и, что особенно важно, за 30 минут до реперфузии регистрировалось достоверное снижение МДА в плазме артериальной крови (табл. 13).

Таблица 13. Влияние Тиоцетама на содержание МДА (мкмоль/мл) в плазме артериальной крови в период ишемии и реперфузии

Группа животных	30 мин перевязки	30 мин реперфузии
Животные после временной окклюзии сонной артерии (контроль)	0,77 ± 0,06	1,00 ± 0,06
Животные после временной окклюзии сонной артерии + пирацетам	0,67 ± 0,06	0,65 ± 0,06*
Животные после временной окклюзии сонной артерии + тиотриазолин	0,61 ± 0,05*	0,60 ± 0,07*
Животные после временной окклюзии сонной артерии + Тиоцетам	0,57 ± 0,04*	0,56 ± 0,05*
Интактные животные	0,46 ± 0,03	

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

У животных, получавших до операции и реперфузии пирацетам, подтверждением защитного действия Тиоцетама в период острой ишемии и реперфузии является нормализация показателей углеводно-энергетического обмена и состояния антиоксидантной системы в тканях мозга животных на 3-и сутки (наиболее опасный период после операционных вмешательств).

В тканях мозга животных, получавших Тиоцетам, наблюдались нормализация основных показателей углеводно-энергетического обмена, повышение активности АО-системы, снижение содержания продуктов пероксидации. Так, повышение фонда АТФ происходило на фоне сни-

жения содержания лактата и повышения уровня малата и пирувата, что свидетельствует о выраженном влиянии Тиоцетама на аэробное окисление. В действии пирарцетама и тиотриазолина был выявлен аналогичный эффект, но меньший по силе.

Назначение Тиоцетама в период острой ишемии и реперфузии вызывало повышение активности АО-ферментов в тканях мозга на 3-и сутки после операции. Так, регистрировали повышение активности СОД, каталазы, ГПР, увеличение содержания α -токоферола.

Результатом улучшения энергетического статуса клеток головного мозга и уменьшения выраженности их ишемического повреждения является снижение содержания продуктов СРО (ДК, ТК и МДА). Назначение пирарцетама и тиотриазолина оказывало меньший по выраженности антиоксидантный эффект.

Клинические исследования Тиоцетама

Высокую нейропротективную активность Тиоцетам продемонстрировал не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях, проведенных на кафедре нервных болезней Днепропетровской государственной медицинской академии под руководством профессора Л.А. Дзяк. В исследование были включены 125 больных, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении. Все пациенты, являвшиеся потенциальными участниками испытания, были проинформированы о характере клинического испытания, исследуемом и референтном препаратах, а также о возможном риске, связанном с приемом препаратов. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в испытании [240–243].

Критериями включения больных в клиническое испытание были: возраст 18–65 лет, диагностированная дисциркуляторная энцефалопатия II стадии на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, верифицированного данными церебральной ангиографии. Критериями исключения больных были: повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата; беременность; лактация; психические расстройства; психомоторное возбуждение; лечение препаратами, влияющими на мозговое кровообращение и мозговой метаболизм, в течение 2 месяцев, предшествующих включению пациента в исследование; артериальная гипертензия с АД выше 165/100 мм рт.ст.; клинически значимые отклонения лабораторных показателей; сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, способные повлиять на результаты исследования. Больные были рандомизированы в две клинические группы: I группа (основная) — 75 пациентов, из них 38 женщин и 37 мужчин в возрасте от 38 до 65 лет;

назначался препарат Тиоцетам (АО «Галычфарм») по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 21 дня; II группа (контрольная) — 50 пациентов, из них 27 женщин и 23 мужчины в возрасте от 33 до 60 лет; назначался препарат парацетам (Украина) по 0,4 г, прием по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 21 дня. Лечение исследуемым препаратом проводилось в виде монотерапии. С учетом приведенных данных обе группы репрезентативны по половому и возрастному признакам. К атеросклеротическим поражениям сосудов в исследуемых группах относились: атеросклеротическое стенозирование магистральных артерий головы (внутренних сонных и позвоночных артерий) до 75 %, окклюзии внутренних сонных артерий. Соответственно в I группе — 48, 32 и 20 %, во II группе — 44, 38 и 18 %. Мультифокальное атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы диагностировалось у 18 больных I группы и 9 больных II группы; сочетанное поражение обоих каротидных бассейнов — соответственно у 9 и 8 пациентов, каротидного и вертебрального бассейнов — соответственно у 7 и 1 пациента; у 2 больных I группы выявлено сочетание окклюзии правой внутренней сонной артерии и стеноза левой внутренней сонной артерии (соответственно 80 и 75 %). У всех пациентов диагноз дисциркуляторной энцефалопатии II стадии был подтвержден клинически — данными неврологического статуса и параклинически — рентгеновской компьютерной томографией головного мозга. Сопутствующая компенсированная соматическая патология выявлена у 15 больных I группы и 7 — II группы. Она была представлена: патологией желудочно-кишечного тракта (холецистопанкреатиты, колиты), мочекаменной болезнью, фиброматозом тела матки, дискогенным радикулоневритом. В ходе исследования у каждого пациента оценивался неврологический статус по специально разработанной методике и проводилось двукратное (день 0 и день 21) обследование, включавшее проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) и исследование когнитивных и мнестических функций. Для характеристики состояния биоэлектрической активности головного мозга производилось двукратное электроэнцефалографическое исследование (компьютерные электроэнцефалографы с топографическим картированием биопотенциалов Neurolab 2000 и DX-Expert™, г. Харьков, Украина). Использована шкала балльной оценки основных компонентов кривой, основанная на классических семиологических показателях. Оценивались следующие показатели:

— доминирующий ритм (1 балл — а, 2 балла — b, 3 балла — D, 4 балла — q);

— форма волн (1 балл — синусоидальная, 2 балла — дезорганизованная);

— вольтаж доминирующего ритма (1 балл — 10–40 мсв, 2 балла — 41–100 мсв, 3 балла — 100–200 мсв, 4 балла — более 200 мсв);

— индекс «быстрая волна — медленная волна» (1 балл — менее 15 %, 2 балла — 16–30 %, 3 балла — 31–60 %, 4 балла — более 60 %);

— межполушарная асимметрия (1 балл — нет, 2 балла — а-диапазон, 3 балла — б-диапазон);

— наличие пароксизмальной активности (1 балл — нет, 2 балла — есть);

— наличие ирритативной активности (1 балл — нет, 2 балла — есть);

— наличие стволовой дисфункции (1 балл — нет, 2 балла — верхнестволовая, 3 балла — нижнестволовая).

Исследование когнитивных и мнестических функций включало градационную оценку оперативной (А.Н. Леонтьев, 1972), зрительной (О.А. Кроткова, 1986), слуховой, вербальной (С.Я. Рубинштейн, 1970, А.Р. Лурия, 1976), моторной (А.Р. Лурия, 1969), эмоциональной (А.Н. Леонтьев, 1972) памяти с помощью набора проб. Тестовая шкала модифицирована Л.Ф. Шестопаловой (2002) с возможностью цифровой обработки полученных данных (соответственно от 0 до 3 баллов, где 0 баллов — отсутствие нарушений, 3 балла — тяжелые нарушения функции). Также проводился мониторинг соматических и лабораторных показателей с целью оценки общего влияния препарата на организм пациента (в начале и конце исследования). Оценка эффективности препарата проводилась по следующим критериям: динамика данных когнитивных функций и памяти, динамика данных ЭЭГ (соответственно 3 балла — при статистически достоверной позитивной динамике двух показателей, 2 балла — одного, 1 балл — отсутствие статистически значимых изменений).

Производилась оценка переносимости исследуемого препарата с учетом частоты возникновения побочных явлений и их влияния на прием препарата.

Оценка полученных данных показала, что исследование в запланированном режиме закончили все пациенты (табл. 14). Коэффициент приверженности к лечению составил 1,0. Динамическая оценка соматических показателей в обеих группах не выявила отклонений от базисных показателей за весь период наблюдения. В результате использования исследуемого и референтного препаратов выявлено влияние на биоэлектрическую активность мозга пациентов после их применения в течение 21 суток (табл. 15).

Таблица 14. Критерии переносимости препарата Тиоцетам

Переносимость	Побочные явления	Баллы
Хорошая	Не отмечаются	3
Удовлетворительная	Наблюдаются незначительные побочные явления, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата	2
Неудовлетворительная	Имеет место нежелательное побочное явление, оказывающее значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующее отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий	1

Таблица 15. Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга у исследованных больных (баллы)

Показатели	I группа		II группа	
	День 0	День 21	День 0	День 21
Доминирующий ритм	3,6 ± 0,2	2,1 ± 0,1*	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,3
Форма волн	1,6 ± 0,1	1,1 ± 0,2*	1,7 ± 0,4	1,4 ± 0,2
Вольтаж доминирующего ритма	2,4 ± 0,3	3,1 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,7 ± 0,3
Индекс «быстрая волна — медленная волна»	3,8 ± 0,4	2,0 ± 0,2*	3,4 ± 0,5	3,0 ± 0,2
Межполушарная асимметрия	2,2 ± 0,5	2,4 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3
Пароксизмальная активность	1,5 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Ирритативная активность	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,2
Стволовая дисфункция	2,8 ± 0,2	1,7 ± 0,3*	2,5 ± 0,4	1,9 ± 0,1*

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

Так, у пациентов I группы отмечено статистически значимое влияние Тиоцетама на следующие характеристики: доминирующий ритм (уменьшение представленности медленноволновой патологической активности на 41 %), форма волн (уменьшение фактов регистрации дезорганизованной формы волн на 31 %), индекс «медленная волна — быстрая волна» (уменьшение доли медленноволновой активности в спектре на 21 %), стволовая дисфункция (увеличение случаев отсутствия признака на 32 %) ($p < 0,05$). Отмечены недостоверные изменения показателей: вольтаж доминирующего ритма (увеличение амплитуды доминирующего ритма), пароксизмальная активность (увеличение количества случаев регистрации вспышек в

а- и q-диапазонах). Отмечено отсутствие влияния препарата на показатели межполушарной асимметрии, ирритативной активности. Оценка динамики биоэлектрической активности пациентов II группы показала статистически значимое влияние приема контрольного препарата пираретам на показатель стволовой дисфункции (увеличение количества случаев отсутствия регистрации признака — 24 %) ($p < 0,05$). Нормализующее влияние на доминирующий ритм, форму волн, индекс «быстрая волна — медленная волна» было статистически незначимым. Следует отметить, что в рассматриваемой группе влияние приема препарата на показатели вольтажа доминирующего ритма и пароксизмальной активности было минимальным и недостоверным. Таким образом, сравнительная оценка влияния препаратов в клинических группах продемонстрировала большее позитивное влияние на исследуемые показатели препарата Тиоцетам (I группа). У пациентов контрольной группы (препарат пираретам) отмечена недостоверная тенденция к увеличению показателей пароксизмальной активности (негативная тенденция). Данные динамического исследования показателей когнитивных функций представлены в табл. 16.

Таблица 16. Динамика показателей тестирования когнитивных функций больных

Показатели	I группа		II группа	
	День 0	День 21	День 0	День 21
Проба Бурдона: Количество строк	21,40 ± 0,11	27,20 ± 0,12*	20,10 ± 0,15	24,50 ± 0,10*
Процент ошибок	2,80 ± 0,10	1,90 ± 0,08**	2,90 ± 0,11	2,40 ± 0,07
Проба Шульте (с)	53,40 ± 1,48	36,20 ± 1,11**	55,20 ± 1,16	48,70 ± 1,13

Примечания: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$.

Анализ полученных данных продемонстрировал следующие особенности:

— в I группе отмечено статистически значимое положительное влияние Тиоцетама на все исследованные функции — увеличение показателя «количество строк» на 27 % ($p < 0,05$), уменьшение доли ошибок на 32 % ($p < 0,01$), ускорение выполнения пробы Шульте на 32 % ($p < 0,01$);

— во II группе зарегистрировано статистически значимое положительное влияние приема контрольного препарата на показатель «количество строк» теста Бурдона на 22 % ($p < 0,05$); количество ошибок этого теста и скорость выполнения теста Шульте также претерпевали позитивные изменения, но они были статистически недостоверными. В табл. 17 представлены данные динамического тестирования показателей функции памяти.

Таблица 17. Динамика показателей тестирования функции памяти (баллы)

Виды памяти	I группа		II группа	
	День 0	День 21	День 0	День 21
Моторная память	2,300 ± 0,443	1,3 ± 0,1**	2,700 ± 0,522	2,1 ± 0,2*
Вербальная память	2,6 ± 0,2	2,1 ± 0,7	2,5 ± 0,4	2,3 ± 0,5
Зрительная память	1,9 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,6
Оперативная, эмоциональная, опосредованная память	1,200 ± 0,441	0,7 ± 0,2*	1,400 ± 0,328	1,0 ± 0,3*

Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$.

Анализ показателей в обеих клинических группах свидетельствует о позитивном влиянии исследуемого препарата на основные виды памяти, причем статистически значимым является влияние на моторную и оперативную память, в то время как изменения зрительной и вербальной памяти, будучи позитивными в количественном отношении, не имели статистической значимости. У пациентов I группы отмечены следующие количественные характеристики позитивных статистически значимых влияний Тиоцетама: улучшение показателей моторной памяти на 43 % ($p < 0,01$), оперативной, эмоциональной, опосредованной памяти — на 41 % ($p < 0,05$). У больных II группы изменение данных показателей составило соответственно 22 и 28 % ($p < 0,05$). При регистрации субъективной симптоматики на фоне назначения исследуемого препарата не выявлено существенных отрицательных изменений. Отмечено отсутствие изменений лабораторных показателей в обеих клинических группах на протяжении времени приема исследуемого и референтного препарата. По результатам исследования, за время применения препарата Тиоцетам у пациентов не было зарегистрировано ни одного случая развития побочных явлений (повышенная возбудимость, раздражительность, беспокойство, расстройства сна, повышенная утомляемость, сонливость, аллергические реакции, расстройства функции ЖКТ, головокружение, тремор). Оценка переносимости по использованной балльной шкале — 3 балла (хорошая переносимость). На основании результатов клинических испытаний была проведена суммарная оценка эффективности использования препарата Тиоцетам. Отмечено позитивное влияние препарата Тиоцетам на следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы: доминирующий ритм, форма волн, индекс «медленная волна — быстрая волна», стволовая дисфункция, показатели когнитивных

функций и памяти (моторной, вербальной, зрительной, оперативной, эмоциональной, опосредованной). Статистически значимым положительный эффект является для моторной и оперативной (эмоциональной, опосредованной) памяти. Зарегистрировано преобладание позитивного влияния исследуемого препарата в сравнении с референтным препаратом. С учетом вышеизложенных фактов получен суммарный балл эффективности препарата среди участвовавших в исследовании больных: для I группы (Тиоцетам) — 2,56; для II группы (пирарцетам) — 2,12.

Доказана эффективность применения Тиоцетама, определены дозы при его назначении детям с различными органическими поражениями головного мозга для улучшения качества лечения. Исследования, проведенные в Донецком национальном медицинском университете под руководством профессора С.К. Евтушенко, ставили следующие задачи: оценить влияние препарата Тиоцетам на клиническую картину заболевания (динамика неврологической симптоматики и изменение психических функций) у детей с органическим поражением головного мозга; изучить особенности церебральной гемодинамики у детей с органическим поражением головного мозга методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) до и во время лечения; изучить особенности биоэлектрической активности головного мозга методом электроэнцефалокартирования у детей с когнитивными нарушениями до и во время лечения; определить дозы и разработать методику включения в процесс лечения детей с органическим поражением головного мозга препарата Тиоцетам [244].

Предмет исследования: динамика неврологической симптоматики и психических функций, изменение церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у детей с органическим поражением головного мозга на фоне терапии.

Объект исследования: дети в возрасте от 1 года до 16 лет (40 человек) с органическим поражением головного мозга с преобладанием в клинической картине когнитивных нарушений.

Критерии включения ребенка в программу исследования: наличие когнитивных и/или речевых расстройств разной степени выраженности (затруднение концентрации внимания, снижение оперативной и долговременной памяти, интеллектуальной продуктивности, общей активности, алалия, афазия) вследствие органического заболевания головного мозга, длительной антиэпилептической терапии; наличие неврологических нарушений вследствие перенесенного инсульта, апаллического синдрома; наличие синдрома недостаточности мозгового кровообращения (головные боли, головокружение, обмороки) вследствие патологической извитости сосудов, обусловленной врожденной слабостью соединительной ткани; отсутствие противопоказаний к приему Тиоцетама

(выраженных нарушений функции почек, диабета, повышенной чувствительности к препарату); согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Клинические исследования: оценка неврологического и соматического статуса, когнитивных функций, речевого развития с использованием шкалы оценки психических функций у детей с органическими заболеваниями нервной системы (по С.К. Евтушенко, О.А. Дубовцевой, 1999).

Инструментальные исследования: ультразвуковая доплерография экстра- и интрацеребральных сосудов (ультразвуковой сканер Logidop-4, Kranzbuhler, Германия); электроэнцефалокартирование (ЭЭГ-комплекс DXNT-32).

Для проведения исследования были выделены две группы больных в возрасте от 1 года до 16 лет. 1-ю группу (20 человек) составили пациенты с преобладанием в клинической картине сосудистых расстройств (головные боли, головокружение, синкопальные состояния) вследствие патологической извитости сосудов (обусловленной врожденной слабостью соединительной ткани) — 15 детей, а также перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения — 5 детей. В неврологическом статусе у пациентов этой группы отмечался задний межъядерный офтальмопарез, асимметрия носогубных складок, оживление сухожильных рефлексов (в 60 % случаев с анизорефлексией).

Во 2-ю группу (20 человек) были включены больные с преобладанием в клинической картине когнитивных нарушений (затруднение концентрации внимания, снижение оперативной и долговременной памяти, интеллектуальной продуктивности, общей активности, алалия, афазия) и органической неврологической симптоматики. В эту группу вошли больные с церебральным параличом (4 ребенка), последствиями церебрального арахноидита (2 пациента), синдромом CADASIL (1 пациент), лейкодистрофией Канавана ван Богарта (1 пациент), фенилкетонурией (1 пациент), последствиями черепно-мозговых травм (2 пациента), эпилептической энцефалопатией (3 пациента), болезнью Штрюмпеля (2 пациента), рассеянным склерозом (2 пациента), синдромом Штурге — Вебера (1 пациент), апаллическим синдромом (1 пациент). В неврологическом статусе у детей 2-й группы отмечались нистагм, задний межъядерный офтальмопарез, нарушение мышечного тонуса, парезы в конечностях различной степени выраженности, повышение сухожильных рефлексов, нарушение координации, когнитивные расстройства (19–28 баллов по шкале оценки психических функций у детей с органическими заболеваниями нервной системы при норме 30 баллов) и эпилептические приступы (у 5 детей).

Всем детям в исследуемых группах было проведено ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов шеи и головного мозга (аппарат Logidor-4, Krantzbuher, Германия). В 1-й группе у 18 детей были выявлены признаки нарушения тонуса сосудов (дистония вен, снижение тонуса экстрацеребральных артерий), асимметрия кровотока по позвоночным артериям отмечалась у 6 пациентов, венозный отток из полости черепа был затруднен у 9 детей (причем у 2 из них отмечались признаки повышения внутричерепного давления). Во 2-й группе у 8 детей отмечалась асимметрия кровотока по артериям головного мозга (из них у 2 больных обнаружены признаки дефицита кровотока по средней мозговой артерии), у 16 пациентов — выраженная дистония вен с затруднением (преимущественно асимметричным) венозного оттока из полости черепа, с признаками повышения внутричерепного давления.

Компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ-комплекс DXNT-32) была проведена 10 больным в 1-й группе и 16 больным во 2-й группе. В 1-й группе у 8 детей были выявлены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга, у 2 — гиперсинхронный тип ЭЭГ. Во 2-й группе пароксизмальная активность зарегистрирована у 5 пациентов, у 4 — полушарная асимметрия (у 1 больного отмечалось выраженное угнетение базовых ритмов над правым полушарием), у 10 детей отмечались выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга.

Тиоцетам применялся в комплексной терапии у детей, учитывая его способность повышать стабильность клеточных мембран путем физического воздействия на фосфолипиды, оказывать противоишемический и антиоксидантный эффект, накапливаться в сером веществе головного мозга, улучшать интегративную и когнитивную деятельность.

Тиоцетам назначался в два приема (утром и днем). Суточная доза препарата составляла:

- у детей в возрасте от 1 до 2 лет (5 человек) — 0,125 г;
- у детей в возрасте от 3 до 5 лет (4 человека) — 0,250 г;
- у детей в возрасте от 6 до 10 лет (13 человек) — 0,5 г;
- у детей в возрасте от 10 до 16 лет (18 человек) — 0,75 г.

Курс лечения в условиях неврологического отделения ОДКБ составлял в среднем 15 дней (затем рекомендовалось продолжить прием препарата амбулаторно).

На фоне приема Тиоцетама у одного ребенка (мальчик, 13 лет, диагноз: последствия оптико-хиазмального арахноидита с атрофией зрительных нервов) отмечались побочные явления в виде тремора верхних конечностей, которые купировались после уменьшения дозы препарата. У одного ребенка (мальчик, 1 год 3 месяца, диагноз: церебральный

паралич, двойная гемиплегическая форма) в течение первых двух дней приема препарата отмечалось беспокойство. Аллергических реакций у детей во время приема Тиоцетама не отмечалось.

Положительная динамика на фоне проводимой терапии отмечалась у всех больных 1-й группы: уменьшилась частота и интенсивность головных болей, уменьшилось головокружение, синкопальные состояния не повторялись. Повторно ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов шеи и головного мозга было проведено 10 пациентам этой группы. При этом у всех обследованных больных отмечалось уменьшение выраженности дистонии вен и затруднения венозного оттока из полости черепа, у 2 детей сохранялась незначительная асимметрия кровотока по позвоночным артериям.

Во 2-й группе положительный эффект отмечался у 16 больных: улучшились речь и внимание (по шкале оценки психических функций — на 1–3 балла), повысилась общая активность, увеличился объем активных движений в паретичных конечностях, уменьшилась выраженность нарушений мышечного тонуса. У больных с эпилепсией учащения приступов на фоне приема Тиоцетама не отмечалось. При повторном ультразвуковом доплерографическом исследовании сосудов шеи и головного мозга, которое было проведено 14 пациентам 2-й группы, выявлено уменьшение выраженности асимметрии кровотока по артериям мозга и внутричерепной гипертензии, улучшение венозного оттока из полости черепа.

Таким образом, терапевтическая эффективность и переносимость препарата Тиоцетам у детей с органическим поражением головного мозга достаточно высокая.

Определены дозы приема препарата у детей. Суточная доза: у детей в возрасте от 1 года до 2 лет — 0,125 г, у детей в возрасте от 3 до 5 лет — 0,25 г, у детей в возрасте от 6 до 10 лет — 0,5 г, у детей в возрасте от 10 до 16 лет — 0,75 г. Оптимальным следует считать прием препарата 2 раза в сутки — утром и днем. Курс лечения не менее 4 недель.

Препарат способствует улучшению когнитивных функций у детей с органическим поражением головного мозга. На фоне приема Тиоцетама отмечается улучшение кровотока по сосудам головного мозга. Препарат положительно влияет на биоэлектрическую активность мозга.

На основании исследований, проведенных в Донецком национальном медицинском университете под руководством члена-корреспондента АМНУ, профессора В.И. Черния, был доказан дозозависимый эффект препарата Тиоцетам, применяемого у пациентов с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) различного генеза — в острейшем периоде острого нарушения мозгового кровообращения и тяжелой черепно-мозговой травмы [245].

Было обследовано 86 больных с ОЦН, относящихся к двум группам, сопоставимым по полу и возрасту. В первую группу входили 46 пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) — 26 мужчин и 20 женщин в возрасте от 43 до 62 лет. У 15 человек выявлена локализация очага ишемии в бассейне левой среднечерепной артерии (ОНМК, ИИ БЛСМА), у 13 исследуемых — в бассейне правой среднечерепной артерии (ОНМК, ИИ БПСМА) и у 18 человек — в вертебробазиллярном бассейне (ОНМК, ИИ ВББ). Вторая группа состояла из сорока больных (19 мужчин и 21 женщина в возрасте от 30 до 50 лет) с черепно-мозговой травмой, находящихся на лечении в нейрохирургическом центре ДОКТМО. Летальность в группе больных с ишемическим инсультом составила 13,04 %, а в группе с ЧМТ — 14,7 %.

Для оценки функции ЦНС проводили клиническое и неврологическое обследование. Степень неврологического дефицита у больных с ИИ определялась по Скандинавской шкале инсультов и составила при поступлении в отделение 2–12 баллов. Глубину коматозного состояния определяли с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ). При поступлении в отделение первичная оценка степени нарушения сознания по ШКГ в первой группе составила 9–12 баллов, а во второй группе — 6–11 баллов.

Для исследования использовали методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, транскраниальной УЗДГ, ЭЭГ с применением метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medicor, персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением Brain mapping для хранения и обработки электроэнцефалограмм.

Изучались количественные ЭЭГ-показатели абсолютной мощности ($\text{мкВ}/\sqrt{\text{Гц}}$), относительной мощности (%) для δ - (1–4 Гц), θ - (5–7 Гц), α - (8–12 Гц), α_1 - (9–11 Гц), β_1 - (13–20 Гц), β_2 - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна. Были разработаны интегральные коэффициенты (ИК), позволяющие провести оценку спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ и определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ.

ЭЭГ-исследования проводили за 30 минут до первого введения Тиоцетама, на фоне максимальной концентрации препарата в плазме (через 0,5 часа после введения препарата) и после завершения курса ле-

чения. Тиоцетам вводился внутривенно капельно с первых суток поступления в отделение нейрореанимации в суточной дозе 15, 20 и 30 мл на 150 мл физиологического раствора в течение часа на протяжении 7 дней. Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики, с применением корреляционного анализа.

Таблица 18. Значения правополушарных показателей интегральных коэффициентов у больных с ОНМК и ЧМТ в 1–10-е сутки заболевания до и после введения 15, 20 и 30 мл Тиоцетама

Группы	Период исследования	Число исследований	Оценка по ШКГ (M ± m)	1 kfc ($\delta + \theta + \beta 1$) / ($\alpha + \beta 2$)	2 kfc ($\delta + \theta$) / ($\alpha + \beta 1 + \beta 2$)	5 kfc $\beta 1 / \beta 2$	6 kfc θ / δ	8 kfc $\theta / \alpha 1$	9 kfc δ / α	14 kfc $\alpha / \alpha 1$	15 $\alpha / \beta 2$
КГ		12	15	0,94 ± 0,02	0,62 ± 0,01	2,04 ± 0,09*	1,65 ± 0,10*	0,40 ± 0,02	0,31 ± 0,02*	0,78 ± 0,04	9,50 ± 0,09
ОНМК	До введения	46	11 ± 4	3,57 ± 0,24	2,35 ± 0,16	1,50 ± 0,13	0,99 ± 0,07	1,99 ± 0,16	2,30 ± 0,28	1,03 ± 0,06	2,70 ± 0,25
	После 15 мл	30	10,5 ± 1,5	3,89 ± 0,26*	2,54 ± 0,16*	1,46 ± 0,12	0,96 ± 0,07	2,13 ± 0,15*	2,56 ± 0,24*	1,69 ± 0,48	3,38 ± 0,50
	После 20 мл	10	11,5 ± 0,5	2,32 ± 0,34#	1,64 ± 0,19#	0,98 ± 0,27*	1,12 ± 0,14	1,74 ± 0,15*	1,68 ± 0,36	1,10 ± 0,14*	1,59 ± 0,20*#
	После 30 мл	6	13,3 ± 1,7	2,38 ± 0,20*#	1,84 ± 0,10*#	0,42 ± 0,00*#	0,75 ± 0,10*#	2,59 ± 0,30*#	2,28 ± 0,27*	1,57 ± 0,20*#	1,45 ± 0,20*#
ЧМТ	До введения	40	10,2 ± 1,2	3,46 ± 0,25	2,31 ± 0,15	1,38 ± 0,10*	0,93 ± 0,04	2,10 ± 0,17	2,29 ± 0,20	1,03 ± 0,05	2,72 ± 0,20*
	После 15 мл	17	10,2 ± 3,2	3,73 ± 0,23*	2,38 ± 0,14*	1,45 ± 0,11*	0,97 ± 0,06	2,04 ± 0,08*	2,50 ± 0,20*	1,41 ± 0,33	2,76 ± 0,13*
	После 20 мл	14	11,1 ± 3,8	3,32 ± 0,24*	2,12 ± 0,16*	1,39 ± 0,13	0,73 ± 0,07#	1,55 ± 0,16#	2,50 ± 0,26*	0,90 ± 0,08*	2,43 ± 0,21*
	После 30 мл	9	11,7 ± 3,3	3,04 ± 0,41	2,02 ± 0,23	1,02 ± 0,22*	0,82 ± 0,11	1,63 ± 0,22#	2,33 ± 0,36*	0,91 ± 0,06	1,91 ± 0,10*#

Примечания: * — достоверность различий справа и слева ($p < 0,05$); # — достоверность различий до и после введения препарата ($p < 0,05$).

У пациентов с ОНМК наиболее выраженные изменения ($p < 0,05$) по сравнению с начальными данными выявлены в правом полушарии после введения 30 мл (снижение 1, 2, 5, 6, 14 и 15-го ИК при росте 8-го ИК), в левом полушарии после введения 15 мл (снижение 2, 9 и 15-го ИК при росте 8-го ИК) и в обеих гемисферах после введения 20 мл Тиоцетама (табл. 18, 19).

Таблица 19. Значения левополушарных показателей интегральных коэффициентов у больных с ОНМК и ЧМТ в 1–10-е сутки заболевания до и после введения 15, 20 и 30 мл Тиоцетама

Группы	Период исследования	Число исследований	Оценка по ШКГ (M ± m)	1 kfc ($\delta + \theta + \beta 1$) / ($\alpha + \beta 2$)	2 kfc ($\delta + \theta$) / ($\alpha + \beta 1 + \beta 2$)	5 kfc $\beta 1 / \beta 2$	6 kfc θ / δ	8 kfc $\theta / \alpha 1$	9 kfc δ / α	14 kfc $\alpha / \alpha 1$	15 $\alpha / \beta 2$
КГ	До введения	12	15	0,93 ± 0,03	0,61 ± 0,01	1,53 ± 0,03**	1,41 ± 0,08**	0,38 ± 0,02	0,35 ± 0,02**	0,77 ± 0,05	6,70 ± 0,07
	После 15 мл	46	11 ± 4	3,34 ± 0,27	2,24 ± 0,19	1,62 ± 0,06*	1,03 ± 0,03	1,92 ± 0,02	1,92 ± 0,02	1,00 ± 0,07	3,66 ± 0,25
	После 20 мл	30	10,5 ± 1,5	3,61 ± 0,22*	3,73 ± 0,20**.#	1,72 ± 0,10	1,31 ± 0,13**.#	2,00 ± 0,13**	2,46 ± 0,09**.#	0,91 ± 0,10**	1,89 ± 0,30**.#
	После 30 мл	10	11,5 ± 0,5	2,42 ± 0,15#	1,61 ± 0,09#	1,58 ± 0,20**	0,97 ± 0,11	1,05 ± 0,21**	1,38 ± 0,11#	0,80 ± 0,11**	3,55 ± 0,32**.#
ЧМТ	До введения	40	10,2 ± 1,2	3,72 ± 0,32	2,47 ± 0,21	1,68 ± 0,08**	0,92 ± 0,05	1,95 ± 0,16	2,35 ± 0,26	0,99 ± 0,05	3,70 ± 0,26**
	После 15 мл	17	10,2 ± 3,2	2,73 ± 0,16**.#	1,79 ± 0,11**.#	1,68 ± 0,11**	1,04 ± 0,07	1,79 ± 0,12**	1,54 ± 0,11**.#	1,51 ± 0,15#	3,69 ± 0,23**
	После 20 мл	14	11,1 ± 3,8	2,56 ± 0,25**.#	1,61 ± 0,18**.#	1,56 ± 0,15*	0,85 ± 0,08	1,48 ± 0,16#	1,68 ± 0,27**.#	1,22 ± 0,14**.#	3,27 ± 0,09**
	После 30 мл	9	11,7 ± 3,3	2,80 ± 0,27#	1,79 ± 0,21#	1,99 ± 0,10**	0,90 ± 0,08	1,41 ± 0,21#	1,57 ± 0,13**.#	1,00 ± 0,16*	4,25 ± 0,08**.#

Примечания: * — отсутствие достоверных различий с КГ ($p < 0,05$); ** — достоверность различий справа и слева ($p < 0,05$); # — достоверность различий до и после введения препарата ($p < 0,05$).

У больных с ЧМТ в правом полушарии было выявлено отсутствие достоверных различий между уровнями ИК до и после введения 15 мл Тиоцетама и минимальные различия данных показателей до и после введения 20 и 30 мл препарата (табл. 18, 19). Так, при введении Тиоцетама в дозе 20 мл выявлено снижение ($p < 0,05$) 6-го ИК на 27,4 %, 8-го ИК — на 35,5 %, а при введении 30 мл — снижение ($p < 0,05$) только 8-го ИК на 28,8 %. Более выраженные изменения ($p < 0,05$) по сравнению с начальными данными выявлены в левом полушарии. После введения 30 мл от-

мечается ($p < 0,05$) снижение 1, 2, 8–10-го ИК при росте 5-го ИК. При введении 20 мл — снижение 1, 2, 8, 9-го ИК при росте 14-го ИК. После введения 15 мл Тиоцетама — снижение 1, 2, 9-го при росте 14-го ИК (табл. 19).

Таблица 20. Изменения количественных ЭЭГ-показателей — типы реакций ЦНС у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение 15, 20 и 30 мл Тиоцетама

Варианты реакции ЦНС	ОНМК			ЧМТ		
	15 мл	20 мл	30 мл	15 мл	20 мл	30 мл
Доза препарата	15 мл	20 мл	30 мл	15 мл	20 мл	30 мл
Число исследований	30 (60 реакций)	10 (20 реакций)	6 (12 реакций)	17 (34 реакции)	14 (28 реакций)	9 (18 реакций)
Отсутствие изменений	0	0	0	I тип 2/34 (5,9 %)	I тип 2/28 (7,1 %)	0
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1a 2/60 (3,3 %) II 16 7/60 (11,7 %) III 1a 11/60 (18,3 %) III 16 4/60 (6,7 %)	II 1a 4/20 (20 %) III 1a 4/20 (20 %) III 16 1/20 (5 %)	II 1a 4/12 (33,3 %)	II 16 7/34 (20,6 %) III 1a 6/34 (16,8 %)	II 1a 12/28 (42,9 %) II 16 4/28 (14,3 %) III 16 2/28 (7,1 %)	III 1a 4/18 (22,2 %) III 16 2/18 (11,1 %)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 2a 2/60 (3,3 %) II 26 6/60 (10 %) III 2a 6/60 (10 %) III 26 10/60 (16,7 %)	II 2a 1/20 (5 %) III 2a 1/20 (5 %) III 3a 4/20 (20 %)	III 2a 5/12 (41,7 %) III 3a 1/12 (8,3 %)	II 2a 2/34 (5,9 %) II 26 4/34 (11,8 %) III 2a 1/34 (2,9 %) III 26 6/34 (17,6 %)	III 2a 2/28 (7,1 %) III 3a 4/28 (14,3 %)	II 2a 4/18 (22,2 %) III 3a 6/18 (33,3 %)
Гипореактивные изменения	III 36 12/60 (20 %)	III 36 5/20 (25 %)	III 36 2/12 (16,7 %)	III 36 13/34 (38,2 %)	III 36 2/28 (7,1 %)	III 36 2/18 (11,1 %)

По классификации типов реакций ЦНС у пациентов обеих групп в ответ на фармакологическое воздействие Тиоцетама были выявлены изменения ЭЭГ-показателей, относящиеся к трем типам (11 подгрупп) реакций ЦНС (табл. 20).

Сравнивая особенности формирования реакций ЦНС в ответ на введение Тиоцетама у пациентов с ОНМК и ЧМТ (табл. 20), следует отметить, что при введении 15 мл у пациентов с ОНМК выявлены реак-

ции 9 подгрупп (ПГ), а у больных с ЧМТ — 8 ПГ. Причем изменения I типа свойственны только исследуемым с ЧМТ и не выявлены у больных с ОНМК. При ОНМК определяется практически равная частота так называемых зеркальных, противоположно направленных реакций II типа: II 1а ПГ — 3 % и II 2а ПГ — 3 %, II 1б ПГ — 12 % и II 2б ПГ — 10 %. У пациентов с ЧМТ в ответ на введение 15 мл препарата не выявлено реакций ЦНС II типа, отражающих снижение активирующих подкорковых влияний на кору (реакции II 1а и II 1б подгрупп).

У больных обеих подгрупп (после ОНМК и после ЧМТ) после введения 15 мл Тиоцетама (табл. 20) преобладают реакции перераспределения мощности — III типа. Среди них доминируют изменения, относящиеся к III 3б ПГ (12/60 (20 %) в 1-й подгруппе и 13/34 (38,2 %) — во второй), с увеличением β 2-мощности за счет редукции δ -ритма с тенденциями к снижению 1, 2, 5, 9-го ИК, тенденцией к росту 6-го и 14-го.

Прогностически благоприятные реакции ЦНС III 2б ПГ, с увеличением α -мощности за счет синхронной редукции высокочастотного бета-2- и патологического дельта-ритмов и умеренным снижением 8-го, 9-го ИК, тенденцией к росту 5-го и значительным увеличением уровня 15-го ИК, в обеих подгруппах встречаются с практически одинаковой частотой: 16,7 % — у исследуемых с ОНМК, 17,6 % — у пациентов с ЧМТ.

Не выявлено достоверных различий количества (11/60 (18,3 %) в 1-й подгруппе и 6/34 (16,8 %) — во второй) так называемых условно неблагоприятных реакций III 1а ПГ, при которых отмечается активация медленноволновых δ - и тета-ритмов за счет угнетения α 1-активности (табл. 16).

После введения Тиоцетама в дозе 20 мл (табл. 20) выявлены значительные различия формирующихся фармакореакций ЦНС у пациентов обеих подгрупп. Так, у исследуемых с ОНМК доминировали изменения ЭЭГ-показателей, относящиеся к III типу, а среди них — к гипореактивной III 3б ПГ реакций (25 %). У пациентов с ЧМТ преобладали реакции ЦНС II типа, и наиболее часто встречаемыми среди них являлись изменения II 1а ПГ (42,9 %) с ростом суммарной мощности преимущественно за счет увеличения абсолютной суммарной мощности (АСМ) медленноволновых патологических дельта- и тета-диапазонов с умеренной активацией α -ритма, увеличением уровней 1, 2, 9-го ИК и максимальным ростом показателей 5-го и 15-го ИК, что отражало угнетение активирующих воздействий ретикулярной формации на корковые структуры головного мозга.

Отсутствие достоверных изменений АСМ и ИК (I тип реакций ЦНС) выявлено в левой гемисфере у 2 пациентов (7,1 %) с ЧМТ и не зафиксировано у больных с ОНМК. У исследуемых с ОНМК преобладают асимметричные изменения ЭЭГ-показателей, а с ЧМТ — симметричные

реакции ЦНС, отражающие синхронизацию ЭЭГ-процессов за счет выраженных межполушарных взаимодействий.

Следует отметить (табл. 18, 19), что у исследуемых с ЧМТ, получавших Тиоцетам в дозе 20 мл, отмечается более высокий уровень нарушения сознания (среднегрупповые значения по ШКГ — $11,1 \pm 3,8$) по сравнению с пациентами с ОНМК (среднегрупповые значения по ШКГ — $11,5 \pm 0,5$), что предопределило более грубую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна у пациентов с ЧМТ. То есть при более значимых исходных ЭЭГ-нарушениях отмечаются более выраженные нейротропные влияния Тиоцетама со значительным подкорковым компонентом фармакоответа. Это свидетельствует в пользу нашего тезиса о том, что выбор начальной дозы препарата Тиоцетам зависит в первую очередь от уровня нарушения сознания конкретного пациента.

В обеих подгруппах исследуемых (табл. 20) из реакций II типа преобладающими являлись изменения II 1а подгруппы, одинаково редко встречались изменения III 1б ПГ (5 % — у пациентов с ОНМК, 7,1 % — с ЧМТ), отсутствовали достоверные различия количества выявленных благоприятных реакций III 3а подгруппы (20 % — у больных с ОНМК, 14,3 % — с ЧМТ) с активацией высокочастотного β 2-ритма за счет редукции альфа-активности с ростом 9-го и снижением 15-го ИК.

Следует отметить большее разнообразие вариантов фармакоответа — 5 ПГ — на введение 30 мл Тиоцетама у исследуемых с ЧМТ (табл. 20). У больных с ОНМК доминировали реакции ЦНС II типа, а именно II 2а подгруппы (5/12 (41,7 %)), характеризующие процессы усиления активирующих подкорковых влияний. При ЧМТ (табл. 20) преобладали изменения АСМ и ИК, относящиеся к реакциям III типа, наиболее часто выявлялись перераспределения спектр-мощности в пользу высокочастотного β 2-ритма за счет угнетения патологической и альфа-частотной активности — реакции III 3а ПГ (6/18 (33,3 %)). Для пациентов с ОНМК типичными были симметричные реакции ЦНС в обоих полушариях, характеризующие выраженные изменения межполушарных взаимодействий после введения 30 мл Тиоцетама. У исследуемых с ЧМТ доминирующими были асимметричные реакции.

В обеих подгруппах исследуемых определяется практически равное количество гипореактивных III 3б ПГ реакций (табл. 20), из реакций II типа преобладающими являлись изменения II 2а ПГ, не выявлено отсутствия достоверных изменений ЭЭГ-параметров (реакций I типа).

Таким образом, применение Тиоцетама в максимальной дозе 30 мл у пациентов с ЧМТ и ОНМК должно быть дифференцированным и возможно только под нейрофизиологическим контролем.

На наш взгляд, снижение активирующих влияний кортиколимбических структур, ретикулярной формации мозга, которое отража-

ется в реакциях ЦНС II 1а и II 1б ПГ, у пациентов с ОЦН различного генеза является прогностически неблагоприятной фармакореакцией. Так, при ОНМК вокруг зоны необратимого повреждения нейронов в мозговой ткани, в зоне обратимого повреждения (пенумбры) нервные клетки и нейроны испытывают глубокое торможение («охранительное торможение» по И.П. Павлову). Однако чрезмерное торможение является примером перехода саногенного процесса в патогенный, а снижение активирующих влияний ретикулярной формации на кору усугубляет тормозные процессы в измененных клетках пенумбры.

Из реакций II типа наиболее благоприятной следует считать II 2а ПГ изменений, отражающих, во-первых, рост активирующих влияний на кору со стороны ретикулярной формации и, во-вторых, характеризующихся угнетением патологической активности δ - и θ -диапазонов. Такой тип реакций преобладал после введения 30 мл Тиоцетама пациентам 1-й (41,7 %) и 2-й (22,2 %) подгрупп.

Из реакций перераспределения мощности (III тип) прогностически благоприятными можно считать III 2а подгруппу изменений, для которой типична активация α - и β_2 -ритмов за счет угнетения дельта-активности. Возможно, такие реакции, особенно на стороне поражения, отражают корковые процессы восстановления обратимо поврежденных клеток мозговой ткани, их постсинаптической пропускной способности для высокочастотной стимуляции при ОНМК. Такие изменения АСМ и ИК составили при введении 15 мл препарата 10 %, 20 мл — 5 %, а 30 мл — 41,7 % всех выявленных реакций у пациентов 1-й подгруппы (табл. 20). Для больных с ЧМТ (2-я подгруппа) такие реакции ЦНС нетипичны (табл. 20): при введении 15 мл препарата они составляют 5,9 %, 20 мл — 7,1 %, а 30 мл — не выявлены.

Интересны реакции III 3а ПГ, для которых характерно замещение альфа-ритма высокочастотной β_2 -активностью, что считается ЭЭГ-коррелятом перехода от состояния «покоя» к напряжению при умственной деятельности у взрослых и характеризует степень ирритации коры. В 1-й подгруппе больных при введении 20 мл препарата выявлены только симметричные реакции, относящиеся к III 3а подгруппе, которые составляли 20 %, при введении 30 мл — у одного пациента в левой гемисфере (8,3 %), а при введении 15 мл таких реакций не отмечалось. При ЧМТ подобные изменения АСМ и ИК определялись после применения Тиоцетама в дозе 20 мл — 14,3 %, преобладали при введении 30 мл — 33,3 % всех выявленных ПГ реакций и не определялись при применении дозы 15 мл.

К прогностически неблагоприятным следует отнести прежде всего II 1а и II 1б ПГ реакций, характеризующихся нарастанием дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет недостаточности стволовых активирующих влияний с увеличением спектр-мощности патологической, преимущественно δ -волновой активности. Такие изменения в 1-й группе отмеча-

лись после введения 30 мл (33,3 % реакций II 1а подгруппы), 15 мл (3,3 % реакций II 1а ПГ и 18,3 % — II 1б подгруппы) и 20 мл (20 % реакций II 1а ПГ) препарата (табл. 20). Следует отметить, что такого рода изменения АСМ и ИК выявлены у 4 больных, умерших в 1–5-е сутки после ОНМК. В группе пациентов с ЧМТ подобные реакции ЦНС были зафиксированы после введения Тиоцетама в дозе 20 мл — 4,9 % реакций II 1а ПГ и 14,3 % — II 1б ПГ, в дозе 15 мл — 20,6 % реакций II 1б ПГ (табл. 20).

Реакции перераспределения III 1а и III 1б подгрупп, сопровождающиеся ростом медленноволновой активности за счет угнетения α -ритма, можно назвать относительно неблагоприятными, так как они, с одной стороны, отражают умеренные дезорганизационные ЭЭГ-процессы, а с другой — свидетельствуют о формировании фармакологического ответа на корковом уровне, об относительном восстановлении функции нейронов в условиях обширных морфоструктурных постишемических и посттравматических повреждений клеток мозга. Такие изменения АСМ и ИК характерны для пациентов с ОНМК при введении 15 мл (18,3 % — III 1а ПГ и 6,7 % — III 1б ПГ реакций) и 20 мл Тиоцетама (20 и 5 % соответственно) (табл. 20). После введения 30 мл препарата подобные изменения у больных 1-й группы не выявлены. У исследуемых 2-й группы (табл. 20) подобные реакции отмечались после введения 15 мл (16,8 % — III 1а ПГ реакций), 20 мл (7,1 % — III 1б ПГ реакций), 30 мл Тиоцетама (22,2 % — III 1а ПГ и 11,1 % — III 1б ПГ реакций).

Преобладание у пациентов с инсультом после введения 20 мл Тиоцетама, а у исследуемых с ЧМТ — после введения 15 мл препарата прогностически благоприятных (II 2а, III 3а ПГ) и отсутствие неблагоприятных реакций, часто выявляемые изменения, предопределяющие дальнейшую коррекцию дозировки вводимого препарата (III 1а, III 1б и III 3б), позволяют считать данные дозы оптимальными исходными для пациентов с ОЦН различного генеза.

Таким образом, оценка ЭЭГ-изменений в ответ на фармакологическое воздействие Тиоцетама с помощью стандартных статистических методов, на наш взгляд, не корректна, так как среднестатистические значения всех исследуемых ЭЭГ-показателей в обеих группах исследуемых пациентов отличаются значительной вариабельностью, которая зависит от многообразия выявленных типов реакций ЦНС. Используя определение типа реактивности ЦНС в ответ на введение Тиоцетама, возможно оценить адекватность применяемой дозы препарата или необходимости ее коррекции у конкретного пациента с ОЦН различного генеза в острейшем периоде заболевания. Адекватной может считаться доза Тиоцетама, после которой выявлены изменения III 2а, III 3а, II 2а и III 2б подгрупп. Фармакологической реакцией, свидетельствующей о необходимости повышения дозы Тиоцетама, следует считать III 3б ПГ изменений. Необходимо уменьшить дозу, при необходимости вплоть до полной отмены вводимого препарата, при изменениях, от-

носящихся к подгруппам II 1а, II 1б, II 2б. Лечебная тактика при выявлении изменений III 1а и III 1б подгрупп может быть следующей: увеличение дозы на 5 мл с обязательной интегральной оценкой ЭЭГ-паттерна после введения препарата. Выбор начальной дозы Тиоцетама у пациентов в острейшем периоде ЧМТ и ОНМК должен быть дифференцированным и проводиться под нейрофизиологическим контролем. 20 мл Тиоцетама является оптимальной начальной дозой для пациентов с ОНМК, 15 мл — для больных с ЧМТ. С помощью полученной классификации были определены критерии выбора оптимальной дозы препарата и тактика коррекции терапии у данной категории пациентов, представленные в табл. 21.

Таблица 21

Оптимальная доза препарата, мл	Степень дезорганизации ЭЭГ	Уровень сознания	Исходная доза препарата, мл	Степень дезорганизации ЭЭГ	Оптимальная доза препарата, мл
15	Возрастает	Умеренное оглушение	25	Снижается или стабильна	25 → до 30
15	Возрастает	Глубокое оглушение	20	Снижается или стабильна	20 → до 30
10	Возрастает	Сопор	15	Снижается или стабильна	15 → до 30
5	Возрастает	Кома I	10	Снижается или стабильна	10 → до 20
Отмена	Возрастает	Кома II	5	Снижается или стабильна	5 → до 15
–	–	Кома III	–	–	–

Таким образом, полученные клинико-экспериментальные данные свидетельствуют, что Тиоцетам проникает через гематоэнцефалический барьер и плаценту, в большей степени накапливается в сером веществе головного мозга. Препарат улучшает интегративную и когнитивную деятельность мозга, способствует процессу обучения, улучшает кратковременную и долговременную память, способствует восстановлению структуры и функции нейронов.

Л-лизина эсцинат

В последнее время в клиническую практику как нейропротектор внедряется препарат, изготовленный на основе природных соединений и обладающий антиоксидантным, противоотечным и капиллярно протективным действием — Л-лизина эсцинат [246–250]. В результате

экспериментальных исследований нами выявлено, что наряду с антиоксидантным и противоотечным L-лизина эсцинат обладает и эндотелиотропным действием [251].

L-лизина эсцинат — водорастворимая соль сапонина каштана конского (эсцина) и аминокислоты L-лизина. В крови быстро диссоциирует на ионы лизина и эсцина. Основным действующим веществом, определяющим фармакологические свойства препарата, является эсцин

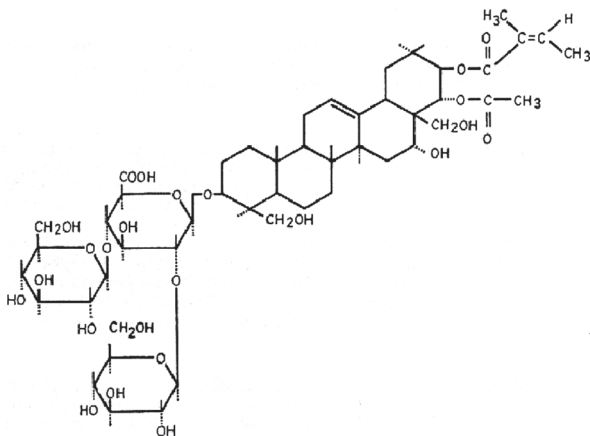


Рисунок 17. Химическая формула эсцина

При введении крысам с ОНМК L-лизина эсцинат оказывал выраженный нейропротективный эффект. Так, на 1-е и 4-е сутки эксперимента средний балл в этой группе составлял 7,0 и 7,5 соответственно, а показатель летальности снизился к 4-м суткам на 50 % по сравнению с контролем. Стоит отметить, что при введении животным с ОНМК L-лизина эсцината значительно уменьшалось нарастание проявлений неврологического дефицита инсульта в острый период заболевания (с 1-х по 4-е сутки). Если в группе контроля средний показатель по шкале Stroke-index увеличился на 7,2 балла, то в группе леченных L-лизина эсцинатом животных этот показатель составил всего 0,5 балла. На 7-е и особенно 21-е сутки эксперимента наблюдалось уменьшение неврологического дефицита, о чем свидетельствовало снижение количества баллов по шкале С.Р. McGrow. В группе контроля средний балл с 7-х по 21-е сутки снизился с 14,0 до 8,2. В группе животных, получавших

курсом L-лизина эсцинат, средний балл по шкале С.Р. McGrow составил 6,4 и 4,3 соответственно. На 21-е сутки эксперимента показатель летальности в группе с применением L-лизина эсцината был на 45 % ниже, чем в контрольной группе. Пирацетам по силе нейропротективного эффекта значительно уступал L-лизина эсцинату. Моделирование ОНМК вызывает развитие стойкого когнитивного дефицита у экспериментальных животных на 21-е сутки после операции, что выражалось в амнезии навыка УРПИ и отсутствии в группе контроля полностью обученных животных. Курсовое назначение L-лизина эсцината приводило к уменьшению когнитивных нарушений, что выражалось в повышении сохранности условного рефлекса и на 40 % увеличивало количество полностью обученных животных. По показателям данного эффекта L-лизина эсцинат достоверно превосходил пирацетам (табл. 22, 23).

Таблица 22. Влияние L-лизина эсцината на выживаемость и развитие неврологического дефицита у животных в различные сроки ОНМК

Группа животных	Средний балл по шкале С.Р. McGrow				Процент выживших животных	
	1-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	4-е сутки	21-е сутки
Контроль	9,50 ± 1,41	16,70 ± 1,88	14,00 ± 2,82	8,20 ± 2,02	30	25
L-лизина эсцинат	7,80 ± 1,22*, **	7,50 ± 1,15*, **	6,40 ± 0,78*, **	4,30 ± 0,47*, **	70*	70*, **
Пирацетам	9,00 ± 1,32	13,50 ± 1,28*	10,60 ± 1,40	6,40 ± 1,60*	50*	45

Примечания: * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p < 0,05$ по отношению к пирацетаму.

Согласно биохимическим исследованиям, двусторонняя перевязка общих сонных артерий приводит к типичным ишемическим нарушениям: дефициту макроэргических фосфатов, дискоординации в цикле Кребса, активации анаэробного гликолиза, развитию оксидативного стресса на 4-е сутки эксперимента.

Введение L-лизина эсцината приводило к увеличению в эти сроки синтеза АТФ за счет активации как аэробного, так и анаэробного путей окисления (табл. 24), о чем свидетельствовало достоверное повышение уровня малата при неизменном содержании лактата по сравнению с контролем.

Таблица 23. Изучение восстановления когнитивно-мнестических функций у животных с ОНМК в тесте УРПИ на 21-е сутки эксперимента

Группа животных	Латентный период захода в темную камеру, после обучения УРПИ, с	Процент обученных животных
Интактные животные	212,6 ± 14,7	90
Животные с ОНМК (контроль)	36,4 ± 8,2	0
Животные с ОНМК + L-лизина эсцинат	140,3 ± 20,1*	50*, **
Животные с ОНМК + пирацетам	90,3 ± 11,0*	20*

Примечания: * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p < 0,05$ по отношению к пирацетаму.

Таблица 24. Влияние L-лизина эсцината на содержание адениловых нуклеотидов в головном мозге и активность ВВ-КФК в сыворотке крови животных на 4-е сутки после ОНМК

Группа животных	АТФ, мкм/г ткани	АДФ, мкм/г ткани	АМФ, мкм/г ткани	ВВ-КФК, мм/л/ч
Интактные животные	2,33 ± 0,02	0,58 ± 0,01	0,110 ± 0,002	0,037 ± 0,001
Животные с ОНМК	1,00 ± 0,02	0,20 ± 0,01	0,240 ± 0,002	0,140 ± 0,001
Животные с ОНМК + L-лизина эсцинат	1,62 ± 0,02*	0,42 ± 0,01*	0,140 ± 0,003*	0,074 ± 0,002**
Животные с ОНМК + пирацетам	1,57 ± 0,02*	0,400 ± 0,009*	0,120 ± 0,003*	0,110 ± 0,002*

Примечания: * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p < 0,05$ по отношению к пирацетаму.

Прием L-лизина эсцината приводил к повышению уровня АТФ на фоне снижения уровня АМФ, являющегося прооксидантом. В энерготропном действии пирацетама отмечались активация анаэробных реакций и усиление лактат-ацидоза (табл. 24; рис. 18). Важную роль в энергообеспечении клеток играет окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле, которую могут активировать флавоноиды, входящие в состав L-лизина эсцината. Позитивно влияя на утилизацию восстановленных форм пиридиннуклеотидов, флавоноиды способны тормозить образование АФК энергетическими системами. Нормализация реакций в цикле Кребса, о чем свидетельствует повышение малата под действием L-лизина эсцината, может быть объяснена тем, что флавоноиды способны обеспечивать перенос протонов на ФАД-зависимый участок электронно-транспортной цепи и тем самым позитивно влиять

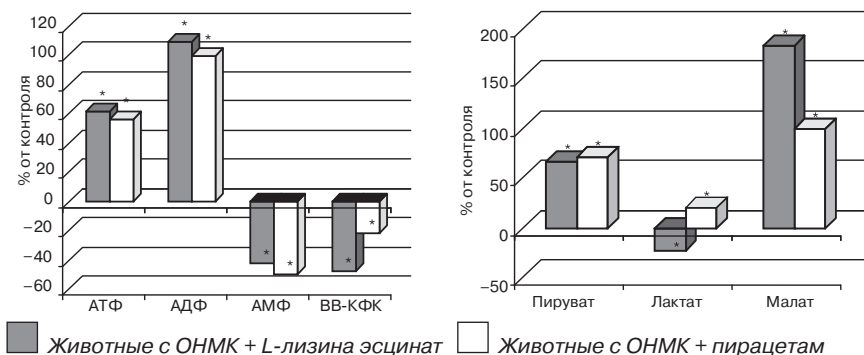


Рисунок 18. Влияние L-лизина эсцината на углеводно-энергетический обмен у животных на 4-е сутки после ОНМК

Примечания: в наших условиях эксперимента введение крысам с ОНМК L-лизина эсцината приводило к увеличению синтеза АТФ за счет активации как аэробного, так и анаэробного путей окисления, о чем свидетельствовало достоверное повышение уровня малата при неизменном содержании лактата в сравнении с контролем; * — $p < 0,05$ по отношению к контролю.

на процессы продукции энергии. Кроме того, повышение уровня АТФ на 4-е сутки в мозге крыс, получавших L-лизина эсцинат, может быть объяснено антиоксидантным действием препарата, в частности, за счет уменьшения патологического воздействия АФК на митохондрии (окислительная модификация белковых фрагментов, гиперполяризация мембраны, потенциалзависимая блокада red-oxi-процессов).

Другим звеном нейропротективного эффекта L-лизина эсцината стало его антиоксидантное действие. L-лизина эсцинат оказывал влияние на состояние перекисного окисления липидов. Результатом этого действия явилось достоверное снижение таких цитотоксических продуктов, как ТК и МДА. Один из механизмов антиоксидантного действия L-лизина эсцината — его позитивное влияние на систему АОА головного мозга. Так, при введении L-лизина эсцината наблюдалось повышение активности основных АО-ферментов: СОД, каталазы и ГПР.

Результатом позитивного действия L-лизина эсцината на показатели окислительного метаболизма и развитие оксидативного стресса в условиях ОНМК явилось сохранение целостности мембран нейроцитов, о чем свидетельствовало уменьшение гиперферментемии ВВ-КФК. Пирацетам оказывал менее выраженное влияние на активность этого изоэнзима.

Наиболее важное звено антиоксидантного действия L-лизина эсцината в условиях ОНМК, с нашей точки зрения, — торможение окислительной модификации белка. Подобное действие характерно для наиболее активных нейропротекторов. Окислительная модифика-

ция белков, по нашему мнению и мнению других авторов, приводит к снижению функции белков в цепи переносчиков электронов, активности АТФазы, избирательности действия транспортных пор. Изменение Redox-потенциала митохондриальной мембраны может отражаться на дисфункции каскада дыхательной цепи нейрональной клетки. Вышеперечисленные процессы в конечном итоге приводят к нарушению секреторной, инкреторной, транспортной функций нейрона и, как следствие, к развитию когнитивного дефицита. Кроме того, окисление белковых макромолекул рецепторов, ионных каналов приводит к нарушению генерации, передачи и распознавания нервного импульса, нарушению функциональной активности нейронов и в итоге — к развитию неврологического и когнитивного дефицита. В условиях моделирования ОНМК нами было обнаружено повышение альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов ОМБ в тканях мозга крыс на 4-е сутки. Введение L-лизина эсцината приводило к достоверному уменьшению нейротоксического действия продуктов ОМБ — АФГ и КФГ.

Нашими исследованиями установлено, что ОНМК приводил к активации NO-синтазы и гиперпродукции NO на 4-е сутки, о чем свидетельствовало значительное повышение в головном мозге крыс активности этого фермента, его стабильных метаболитов — NO-нитратов и нитротирозина (рис. 19). Назначение экспериментальным животным L-лизина эсцината приводило к нормализации этих показателей. Подобный эффект L-лизина эсцината, по всей видимости, является одним из ключевых механизмов его антиоксидантного и в дальнейшем нейропротективного действия, так как от соотношения внутриклеточных концентраций NO и АФК зависит характер воздействия этих соединений на процессы, связанные с регуляцией апоптоза в нейрональной клетке. В условиях благоприятствующих накоплению пероксинитрита (ONOO⁻), NO стимулирует апоптоз, что связано прежде всего с активацией киназы JNK, факторов p53 и Вах, высвобождением цитохрома С из митохондрий и последующей активацией каспаз.

Кроме того, экспериментальная терапия животных L-лизина эсцинатом показала, что на 4-е сутки его эффект проявлялся существенным (на $19,4 \pm 1,6$ %) увеличением ($p < 0,05$) содержания РНК в нейронах по отношению к группе интактных животных. Это свидетельствовало о стимуляции биосинтетических процессов в нейронах под влиянием L-лизина эсцината. Вместе с тем введение препарата не отражалось на плотности нейронов в коре, и данный показатель не отличался от показателя у крыс с ОНМК, не получавших L-лизина эсцинат.

У животных с ОНМК, получавших L-лизина эсцинат, в течение 21 суток плотность нейронов в коре не отличалась от аналогичного показате-

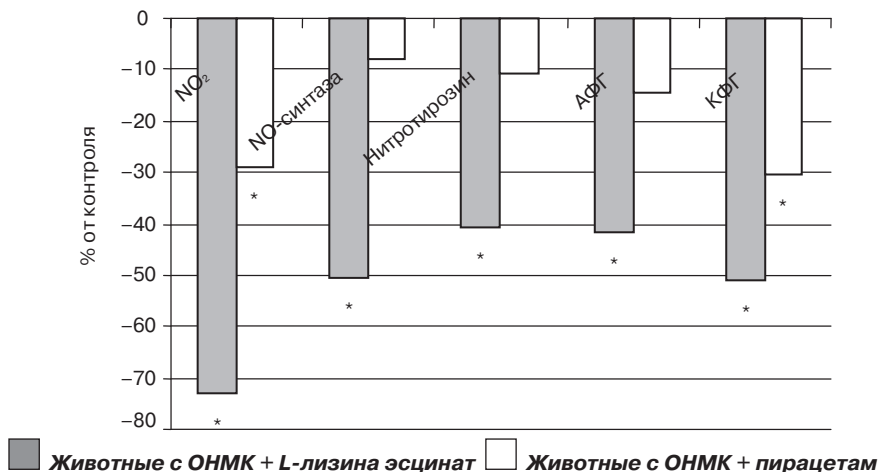


Рисунок 19. Влияние L-лизина эсцината на обмен NO и окислительную модификацию белка в ткани головного мозга животных на 4-е сутки после ОНМК

Примечания: в наших условия эксперимента введение крысам с ОНМК L-лизина эсцината приводило к достоверному уменьшению нейротоксического действия продуктов ОМБ — АФБ и КФБ, стабилизации NO-синтазы и NO, а также стабильных метаболитов NO-нитратов и нитротирозина; * — $p < 0,05$ по отношению к контролю (ОНМК).

ля у интактных животных, что свидетельствовало о наличии выраженного нейропротективного эффекта препарата. Под его влиянием продолжали активироваться процессы биосинтеза в нейронах; содержание РНК в клетках на $41,7 \pm 1,6$ % превышало показатель у интактных животных и на 22 % — показатель после 4-дневного введения L-лизина эсцината. Введение пирацетама в дозе 500 мг/кг не оказывало нейропротективного действия к 4-м суткам наблюдения, достоверный нейропротективный эффект, уступающий действию L-лизина эсцината, проявлялся на 21-е сутки. Ишемия приводила к снижению плотности глиальных клеток в коре головного мозга на 36–38 % в разные сроки исследования, незначительному, но достоверному увеличению площади глиоцитов и умеренному снижению в них содержания РНК. Однако на 21-й день после ОНМК отмечалось постепенное нарастание содержания РНК в глиальных клетках, что свидетельствовало об активации процессов биосинтеза и формирования компенсаторных процессов в нейроглии.

Введение L-лизина эсцината оказывало эффект на глиальный компонент коры мозга на 4-й день в виде достоверного повышения содержания РНК в клетках и более существенно — на 21-й день, когда нарастание РНК в глиоцитах сочеталось с достоверным увеличением их плотности в коре головного мозга. Введение пирацетама оказывало подобное влияние на глиальный компонент начиная с 21-х суток ($p < 0,05$).

Последствия ишемического повреждения головного мозга сопровождались достоверным нарастанием количества апоптических и деструктивно измененных нейронов и их процентной доли в клеточной структуре коры (табл. 25). При введении L-лизина эсцината абсолютная и относительная плотность апоптических и деструктивно измененных нейронов и их количество существенно уменьшались и становились достоверно ниже, чем у интактных животных, к 21-м суткам. Это также подтверждает нейропротективный эффект L-лизина эсцината при экспериментальной ишемии мозга. Пирацетам не оказывал влияния на исследуемые показатели на 4-е сутки эксперимента, а к 21-м суткам у пирацетама определялся умеренный антиапоптотический эффект.

Таблица 25. Плотность апоптических и деструктивно измененных клеток IV–V слоев коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией, $M \pm t$

Экспериментальные группы	Плотность клеток на 1 мм ²	Доля апоптических клеток, %
Интактные	84 ± 3	5,1 ± 0,2
Ишемия, 4-е сутки	151 ± 13 ^a	14,2 ± 1,2 ^a
Ишемия + L-лизина эсцинат, 4-е сутки	151 ± 17 ^b	14,3 ± 1,6 ^b
Ишемия, 21-е сутки	159 ± 12 ^a	16,9 ± 1,2 ^a
Ишемия + L-лизина эсцинат, 21-е сутки	30 ± 4 ^{a, c, d}	2,3 ± 0,3 ^{a, c, d}
Ишемия + пирацетам, 4-е сутки	153 ± 11 ^a	15,0 ± 1,4 ^a
Ишемия + пирацетам, 21-е сутки	136 ± 12 ^{a, c}	14,1 ± 1,0 ^{a, c}

Примечания: достоверность отличия ($p < 0,05$) по отношению к группе интактных (a) и контрольных крыс на 4-е (b) и 21-е сутки (c) экспериментальной патологии; (d) по отношению к группе крыс, получавших пирацетам.

Эндотелиотропное действие L-лизина эсцината при двусторонней перевязке сонных артерий

Экспериментальные исследования показали, что курсовое назначение L-лизина эсцината оказывало эффект на сосудистый эндотелий уже к 4-м суткам, что проявлялось достоверным увеличением плотности ядер на единицу площади среза коры, гипертрофией ядер и повышением в них концентрации РНК. Вместе с тем наиболее выраженный эффект

отмечался после 21-го дня введения L-лизина эсцината, что проявлялось полным восстановлением плотности эндотелиоцитов на единицу площади среза коры и может свидетельствовать о полном восстановлении капиллярной сети в коре головного мозга ишемизированных животных. И хотя к этому сроку исчезают явления гипертрофии ядер эндотелиоцитов, а концентрация РНК сохраняется на том же уровне, что и у интактных крыс, данное явление только подтверждает полную реваскуляризацию и компенсацию мощности капиллярного кровоснабжения коры.

Ишемия угнетала пролиферативную активность сосудистого эндотелия капилляров коры мозга, и индекс пролиферативной активности снижался до $55,7 \pm 2,6$ против $90,5 \pm 3,0$ у интактных крыс (рис. 20).

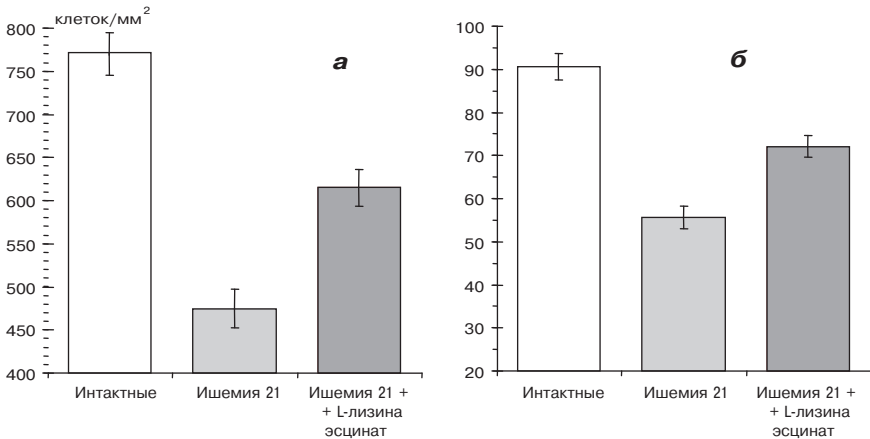


Рисунок 20. Влияние L-лизина эсцината на плотность пролиферирующих эндотелиоцитов (А) на 1 мм² и индекс пролиферативной активности эндотелиоцитов (Б) в IV–V слоях коры головного мозга крыс ($M \pm tst^*m$)

Примечание: в наших условиях эксперимента введение крысам с ОНМК L-лизина эсцината увеличивало пролиферативную активность сосудистого эндотелия на 29,5 % и индекс пролиферации на $72,1 \pm 2,5$.

Вместе с тем введение L-лизина эсцината существенно увеличивало пролиферативную активность сосудистого эндотелия и повышало индекс пролиферации до $72,1 \pm 2,5$ (рис. 21).

Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на повышенную связываемость VEGF с сосудистым эндотелием, введение L-лизина эсцината значительно повышает пролиферативную активность эндотелия капилляров в коре головного мозга, способствуя эффективной реваскуляризации ишемически поврежденной нервной ткани.

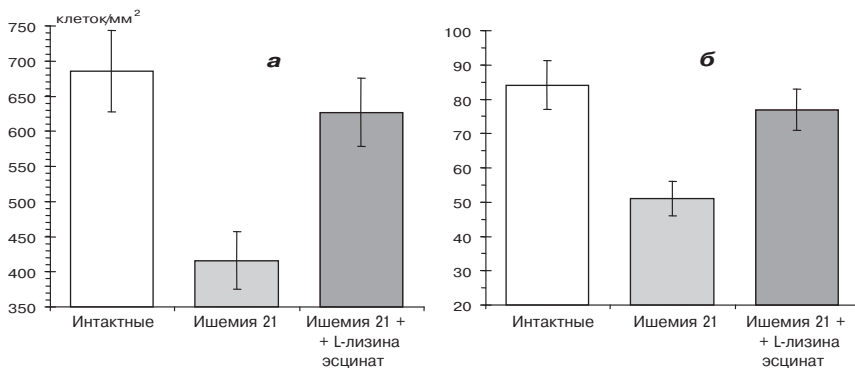


Рисунок 21. Влияние L-лизина эсцината на плотность пролиферирующих эндотелиоцитов (а) на 1 мм² и индекс пролиферативной активности эндотелиоцитов (б) в гиппокампе крыс ($M \pm tst * m$)

Примечание: в наших условиях эксперимента при введении крысам с ОНМК L-лизина эсцината плотность ядер эндотелиоцитов была достоверно выше (на 50,7 %), чем у животных с ОНМК, не получавших препарат, что, по-видимому, может свидетельствовать о стимулирующем влиянии L-лизина эсцината на пролиферативную активность эндотелия капилляров гиппокампа и, соответственно, стимуляцию процессов реваскуляризации в данной структуре.

Изучение сосудистого компонента (капиллярной сети) гиппокампа показало, что к 4-м суткам после ишемии наблюдается снижение плотности ядер эндотелиоцитов на $12,5 \pm 1,2 \%$ на единицу площади среза коры головного мозга по сравнению с интактными животными. Это отражает процессы ишемизации гиппокампа, закрытия капилляров и уменьшения плотности функционирующих. В отличие от коры головного мозга в гиппокампе к 21-м суткам плотность капиллярной сети гиппокампа продолжает снижаться и плотность ядер эндотелиоцитов становится уже на $16,9 \pm 0,9 \%$ меньше, чем у интактных крыс. Вместе с тем интенсивное снижение пула РНК в ядрах эндотелиоцитов капиллярной сети гиппокампа к 4-м суткам после ОНМК к 21-му дню сменяется повышением синтеза РНК, что свидетельствует о начале процессов реваскуляризации данного отдела мозга.

После введения L-лизина эсцината плотность ядер эндотелиоцитов у крыс, получавших данный препарат, становится достоверно выше, чем у животных, не получавших его, что может свидетельствовать о стимулирующем влиянии L-лизина эсцината на пролиферативную активность эндотелия капилляров гиппокампа и, соответственно, на процессы реваскуляризации в данной структуре мозга.

Таким образом, данные о состоянии пролиферативной активности эндотелия капилляров гиппокампа и коры головного мозга свидетель-

ствуют, что эффект L-лизина эсцината как стимулятора пролиферации клеток сосудистого эндотелия, возможно, реализуется как самостоятельный механизм молекулярного действия независимо от связывания эндотелиального фактора роста (VEGF).

При изучении степени связывания эндотелиального фактора роста сосудов и характера пролиферативной активности эндотелия сосудов головного мозга за 10 дней установлено, что ишемическое повреждение мозга приводило к повышению связывания VEGF с эндотелием сосудов мозга в 2,5 раза и введение L-лизина эсцината не влияло на данный процесс. Ишемия угнетала пролиферативную активность сосудистого эндотелия капилляров коры мозга, плотность пролиферирующих клеток уменьшалась более чем в 2,5 раза, а индекс пролиферативной активности снижался до $22,0 \pm 2,5$ против $69,3 \pm 7,3$ у интактных крыс.

Введение L-лизина эсцината частично восстанавливало показатель плотности пролиферирующих эндотелиоцитов стенок сосудов головного мозга, однако данный показатель оставался примерно в 2 раза меньше, чем у интактных крыс. Почти такой же эффект действия L-лизина эсцината отмечался и в отношении индекса пролиферативной активности, который хотя и увеличивался до $36,6 \pm 3,2$, но был примерно в 2 раза меньше, чем у интактных крыс (рис. 22).

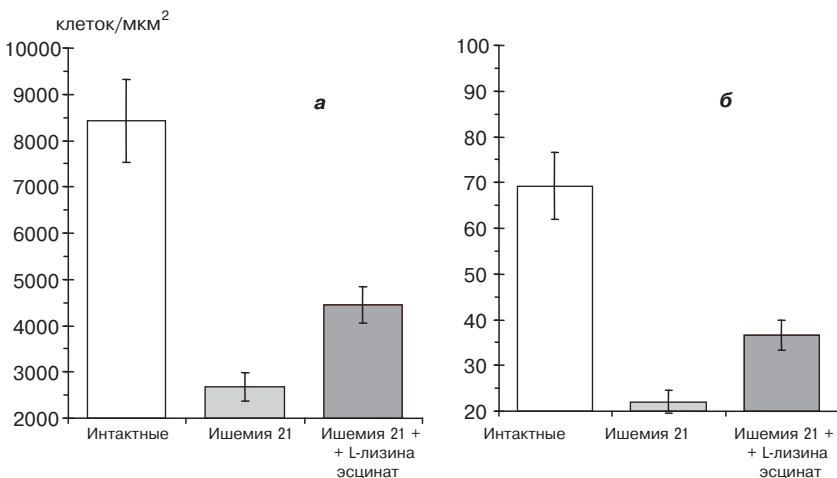


Рисунок 22. Плотность пролиферирующих эндотелиоцитов (а) на 1 мм² и индекс пролиферативной активности эндотелиоцитов (б) в сосудах головного мозга крысы ($M \pm tst*m$)

Согласно проведенным исследованиям, моделирование ОНМК двусторонней перевязкой общих сонных артерий сопровождается сни-

жением плотности нейроцитов и глиоцитов в коре головного мозга и гиппокампе, уменьшением содержания в них РНК, а также нарастанием количества апоптических и деструктивно измененных клеток. Введение L-лизина эсцината приводит к эффективному восстановлению плотности нейронов начиная с 4-х суток ОНМК, что свидетельствует о его нейропротективном действии. Нейропротективный эффект парацетама достоверно регистрируется на 21-е сутки ОНМК и остается менее выраженным в эти сроки по сравнению с L-лизина эсцинатом. Ишемическое повреждение мозга сопровождается уменьшением плотности эндотелиальных клеток капилляров коры головного мозга к 4-м суткам после ОНМК и частичным восстановлением капиллярной сети к 21-му дню. Отмечается достоверное увеличение степени связывания эндотелиального фактора роста с сосудистой стенкой, однако плотность пролиферирующих эндотелиоцитов и индекс их пролиферативной активности остаются значительно ниже, чем у интактных животных.

Введение L-лизина эсцината повышает пролиферативную активность сосудистого эндотелия в капиллярах коры головного мозга и существенно увеличивает индекс их пролиферации.

Экспериментальное ОНМК по типу ишемического инсульта приводит к стойкому повреждению капиллярной сети гиппокампа и вплоть до 21-го дня исследований — к уменьшению плотности эндотелиальных клеток капилляров гиппокампа, снижению плотности пролиферирующих эндотелиоцитов и индекса их пролиферативной активности. Эти изменения сочетаются с отсутствием повышения степени связывания эндотелиального фактора роста сосудов с сосудистой стенкой. Введение L-лизина эсцината влечет за собой повышение пролиферативной активности сосудистого эндотелия в капиллярах гиппокампа и увеличивает индекс их пролиферации, приводит к повышению плотности эндотелиоцитов в капиллярах. Экспериментальная ишемия мозга сопровождается уменьшением плотности эндотелиоцитов стенки сосудов сосудистой оболочки мозга, сосудистого сплетения желудочков мозга, ветвей центральной мозговой и глазной артерий (т.е. сосудов головного мозга) к 4-м суткам после ОНМК и практически полным восстановлением плотности эндотелия к 21-му дню. Отмечено 2,5-кратное увеличение степени связывания эндотелиального фактора роста с сосудистой стенкой, однако плотность пролиферирующих эндотелиоцитов и индекс их пролиферативной активности остаются значительно ниже, чем у интактных животных. Введение L-лизина эсцината вызывает повышение пролиферативной активности сосудистого эндотелия в сосудах головного мозга, увеличивает индекс их пролиферации и приводит к полному восстановлению плотности эндотелиоцитов, тогда как введение парацетама не оказывало заметного эндотелиотропного действия.

Нейропротективное действие L-лизина эсцината при моделировании фотоиндуцированного тромбоза сосудов фронтальной коры головного мозга

На 4-е сутки эксперимента все исследуемые препараты проявляют протективное действие, снижая смертность животных, но достоверные отличия наблюдались в сериях животных, получавших L-лизина эсцинат (табл. 26). Исследования по шкале McGrow показали, что у животных, перенесших фотоиндуцированный тромбоз сосудов мозга, имеются признаки неврологического дефицита средней степени тяжести (около 5 баллов) на 1–4-е сутки наблюдения. Введение исследуемых препаратов снижало развитие неврологической симптоматики, особенно на 4-е сутки эксперимента. Так, у животных, получавших в течение 4 суток L-лизина эсцинат, регистрировалась легкая выраженность симптоматики (до 3 баллов по шкале McGrow) (табл. 27). У крыс, получавших пирарцетам, также наблюдалось уменьшение неврологического дефицита (снижение на 2,43–3,21 балла), однако в целом в группе преобладали животные с симптоматикой средней степени тяжести (до 5 баллов). Надо отметить, что у животных, получавших L-лизина эсцинат, позитивные изменения достоверно ($p \leq 0,05$) отличались как от контрольной группы, так и от группы с пирарцетамом. Исследование процессов обучения и памяти на модели УРПИ показало наличие у животных с ишемией, вызванной фототромбозом, значительного когнитивного дефицита, что выражается в уменьшении латентного времени захода в темную камеру и снижении на 72 % количества полностью обученных животных (табл. 28). Введение L-лизина эсцината и пирарцетама увеличивало латентный период захода в темную камеру и количество полностью обученных животных. Причем введение L-лизина эсцината оказывало более выраженный эффект. Гистоморфологический анализ срезов головного мозга крыс с фотоиндуцированным тромбозом сосудов коры на 4-е сутки показал, что у животных отмечалось формирование зоны инфаркта. В группах животных, получавших L-лизина эсцинат и пирарцетам, наблюдалось уменьшение зоны ишемического поражения, особенно фронтальной коры (табл. 26). Наибольшим эффектом обладал L-лизина эсцинат. Иммуноферментные исследования в гомогенате мозга крыс с фототромбозом сосудов коры на 4-е сутки выявили повышение уровня нитротирозина — маркера оксидативного и нитрозирующего стресса.

Введение L-лизина эсцината и пирарцетама уменьшало степень повреждающего действия оксидативного стресса в головном мозге, о чем свидетельствовало снижение уровня нитротирозина в этих группах.

Таким образом, у животных, перенесших фотоиндуцированный тромбоз сосудов головного мозга, наблюдаются формирование зоны ин-

фаркта, которая значительно затрагивает фронтальную кору, и активация оксидативного стресса, приводящие к развитию неврологического дефицита средней степени тяжести, ухудшению процессов обучения и памяти. L-лизина эсцинат и пирацетам уменьшают развитие этих нарушений, улучшая процессы обучения и памяти. Как отмечалось выше, наиболее эффективным препаратом среди изученных оказался L-лизина эсцинат.

Таблица 26. Влияние L-лизина эсцината и пирацетама на выживание животных с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга, в различные сроки эксперимента

Сутки	К-во выживших в группе животных (в каждой группе по 10 особей)			
	Интактные	Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга (контроль)	Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга + пирацетам	Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга + L-лизина эсцинат
1	10	8	9	10
4	10	7	9	10
Итого	10	7	9	10
%	100	70	90	100 ^{*,**}

Примечания: * — достоверное отличие соответствующего препарата от контроля, на те же сутки, $p \leq 0,05$; ** — достоверное отличие соответствующего препарата от пирацетама, на те же сутки, $p \leq 0,05$.

Таблица 27. Влияние L-лизина эсцината и пирацетама на развитие неврологического дефицита у животных с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга, в различные сроки эксперимента по шкале McGrow, по суткам

Группа животных	Оценка по шкале McGrow, баллы	
	1-е сутки	4-е сутки
Интактные	0 ± 0	0 ± 0
Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга (контроль)	4,86 ± 1,40	6,44 ± 1,72
Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга + пирацетам	4,87 ± 1,70	4,30 ± 1,12
Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга + L-лизина эсцинат	3,21 ± 1,00	2,14 ± 1,10 ^{*,**}

Примечания: * — достоверное отличие соответствующего препарата от контроля, на те же сутки, $p \leq 0,05$; ** — достоверное отличие соответствующего препарата от пирацетама, на те же сутки, $p \leq 0,05$.

Таблица 28. Влияние L-лизина эсцината и пирацетама на обучение и память животных с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга, на 4-е сутки эксперимента

Группа животных	Латентное время захода в темную камеру до обучения, с	Латентное время захода в темную камеру через 24 часа после обучения, с	Процент животных без нарушения мнестических функций, т.е. подлежащих полному обучению
Интактные	5,87 ± 3,43	188,0 ± 10,5	100
Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга (контроль)	12,8 ± 7,6	47,5 ± 3,2	28
Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга + пирацетам	11,0 ± 4,2	97,2 ± 11,0*	88*
Животные с ишемией, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов головного мозга + L-лизина эсцинат	12,1 ± 5,7	122,0 ± 15,1*.**	100*.**

Примечания: * — достоверное отличие соответствующего препарата от контроля, на те же сутки, $p \leq 0,05$; ** — достоверное отличие соответствующего препарата от пирацетама, на те же сутки, $p \leq 0,05$.

Нейропротективное действие L-лизина эсцината при введении аутокрови во внутреннюю капсулу

Введение аутокрови во внутреннюю капсулу вызывало тяжелые неврологические изменения у животных: параличи, парезы, птоз, с максимальным проявлением на 4-е сутки. Так, в эти сроки наблюдения в группе нелеченых животных средний балл по шкале С.Р. McGrow составлял 11,7, что соответствует тяжелой степени неврологической симптоматики. На 4-е сутки в контрольной группе выжило 50 % животных. Введение крысам с внутримозговым кровоизлиянием (ВК) L-лизина эсцината имело выраженный нейропротективный эффект. Так, на 1-е и 4-е сутки эксперимента средний балл в этой группе составлял 5,46 и 5,2 соответственно, а показатель летальности уменьшился к 4-м суткам на 30 % по сравнению с контролем. На 21-е сутки эксперимента показатель летальности в группе с L-лизина эсцинатом был на 55 % ниже, чем в

контроле. Пирацетам по силе нейропротективного эффекта значительно уступал L-лизина эсцинату. Моделирование ВК вызывало развитие стойкого когнитивного дефицита у экспериментальных животных на 21-е сутки после операции, что выражалось в амнезии навыка УРПИ и отсутствии в группе контроля полностью обученных животных. Курсовое назначение L-лизина эсцината приводило к уменьшению когнитивных нарушений, что выражалось в повышении сохранности условного рефлекса и увеличении количества полностью обученных животных. По показателям данного эффекта L-лизина эсцинат достоверно превосходил пирацетам.

Кроме того, при экспериментальной терапии животных на 4-сутки эффект L-лизина эсцината проявлялся существенным увеличением ($p < 0,05$) содержания РНК в нейронах по отношению к группе интактных животных. Это свидетельствовало о стимуляции биосинтетических процессов в нейронах под влиянием L-лизина эсцината. Введение препарата приводило к повышению плотности нейронов в коре на 4-е сутки ВК. У животных с ВК, получавших L-лизина эсцинат в течение 21 суток, плотность нейронов в коре не отличалась от аналогичного показателя у интактных животных, что свидетельствовало о наличии выраженного нейропротективного эффекта препарата. Под его влиянием продолжали активироваться процессы биосинтеза в нейронах, и содержание РНК в клетках превышало показатель интактных животных и показатель после 4-дневного введения L-лизина эсцината. Введение пирацетама в дозе 500 мг/кг не оказывало нейропротективного действия как на 4-е, так и на 21-е сутки экспериментального ВК, которое приводило к снижению плотности глиальных клеток в коре головного мозга в разные сроки исследования, незначительному, но достоверному увеличению площади глиоцитов и умеренному снижению в них содержания РНК. Однако на 21-й день после ВК отмечалось постепенное нарастание содержания РНК в глиальных клетках, что свидетельствовало об активации процессов биосинтеза и формировании компенсаторных процессов в нейроглии.

Введение L-лизина эсцината оказывало эффект на глиальный компонент коры мозга на 4-й день в виде достоверного повышения содержания РНК в клетках и более существенно — на 21-й день, когда нарастание РНК в глиоцитах сочеталось с достоверным увеличением их плотности в коре головного мозга. Введение пирацетама оказывало подобное влияние на глиальный компонент только с 21-х суток ($p < 0,05$).

Последствия повреждения головного мозга в условиях экспериментального ВК сопровождались достоверным нарастанием количества апоптических и деструктивно измененных нейронов и их процентной

доли в клеточной структуре коры. При введении L-лизина эсцината абсолютная и относительная плотность апоптических и деструктивно измененных нейронов и их количество существенно уменьшались и становились достоверно ниже, чем у интактных животных, к 21-м суткам. Пирацетам не оказывал влияния на исследуемые показатели.

Таким образом, в эксперименте с назначением L-лизина эсцината животным с ВК продемонстрированы нейропротективные эффекты, по силе значительно превосходящие действие пирацетама, в виде уменьшения количества апоптических и деструктивно измененных нейронов в коре мозга, увеличения плотности выживших нейронов и глиальных клеток, активации биосинтеза РНК в нейронах и глиоцитах.

Эндотелиотропное действие L-лизина эсцината при введении аутокрови во внутреннюю капсулу

Изучение сосудистого компонента коры головного мозга, представленного капиллярной сетью, показало, что к 4-м суткам после введения аутокрови во внутреннюю капсулу наблюдается снижение плотности ядер эндотелиоцитов на единицу площади среза коры головного мозга по сравнению с интактными животными (рис. 23). Это отражает процессы ишемизации коры мозга, закрытия капилляров и уменьшения плотности функционирующих. В дальнейшем, к 21-м суткам, за счет реваскуляризации ишемизированных отделов мозга наблюдается частичное восстановление капиллярной сети.

Введение L-лизина эсцината оказывало протективное действие на сосудистый эндотелий уже к 4-м суткам, что проявлялось достоверным увеличением плотности ядер на единицу площади среза коры, гипертрофией ядер и повышением в них концентрации РНК. Вместе с тем наиболее выраженный эффект отмечался после 21-го дня введения L-лизина эсцината, что проявлялось полным восстановлением плотности эндотелиоцитов на единицу площади среза коры и могло свидетельствовать о полном восстановлении капиллярной сети в коре головного мозга ишемизированных животных. Для более детальной характеристики процессов реваскуляризации были изучены степень связывания эндотелиального фактора роста сосудов и характер пролиферативной активности эндотелия за 10 дней.

Установлено, что ишемическое повреждение мозга приводило к достоверному повышению связывания VEGF с сосудистым эндотелием капиллярной сети коры, а введение L-лизина эсцината не влияло на данный процесс.

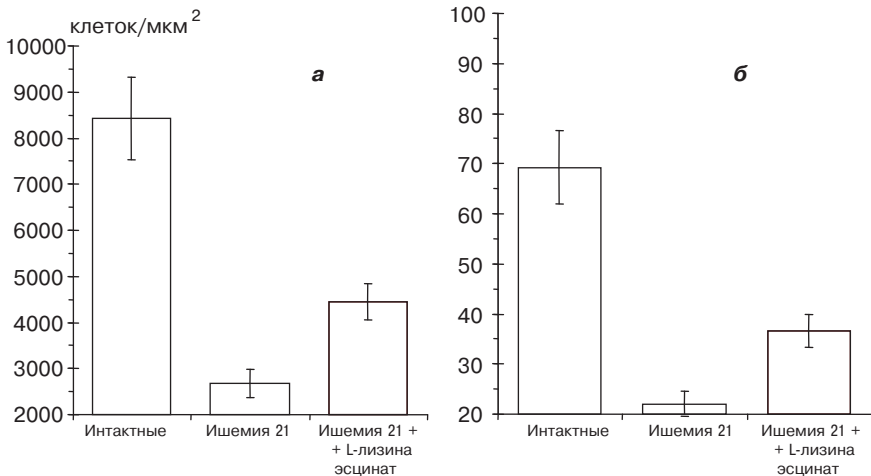


Рисунок 23. Влияние L-лизина эсцината на плотность пролиферирующих эндотелиоцитов (а) на 1 мм² и индекс пролиферативной активности эндотелиоцитов (б)

Примечание: в наших условиях эксперимента введение крысам с ОНМК L-лизина эсцината частично восстанавливало плотность пролиферирующих эндотелиоцитов стенок сосудов головного мозга (на 65 % относительно крыс с ОНМК). Подобный эффект действия L-лизина эсцината отмечался в отношении индекса пролиферативной активности, который увеличивался до $36,6 \pm 3,2$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение L-лизина эсцината значительно повышает пролиферативную активность эндотелия капилляров в коре головного мозга, способствуя эффективной реваскуляризации ишемически поврежденной нервной ткани.

Эффективность L-лизина эсцината доказана и в клинической практике.

Клинические испытания препарата, проводившиеся на базе Института нейрохирургии АМН Украины (г. Киев), подтвердили высокую эффективность применения L-лизина эсцината у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой [253, 254].

Результаты I и II фаз клинических испытаний на базе Института нейрохирургии АМН Украины:

I фаза клинических испытаний

Общая характеристика больных, включенных в испытания

I фаза клинических испытаний раствора L-лизина эсцината была проведена у 10 больных с тяжелой ЧМТ:

— у 2 больных — с закрытой, у 8 — с открытой, с переломом костей свода и основания черепа, массивным субарахноидальным кровоизлиянием;

— у 3 больных — с острым эпи- и/или субдуральным кровоизлиянием, а у 1 больного — с внутримозговой гематомой, ушибом головного мозга тяжелой степени и сопутствующим травматическим отеком головного мозга;

— у 2 больных травма была сочетанной: у одного больного сочеталась с ушибом сердца и легких, у другого — с ушибом позвоночника и почек.

Все больные мужского пола, возраст — от 28 до 58 лет.

Состояние больных было тяжелым и по шкале комы Глазго (ШКГ) оценивалось в 5–7 баллов.

Схема назначения препарата и результаты испытаний

0,1% раствор препарата вводили внутривенно (в подключичный катетер) по 5 мл 2 раза в сутки в течение 2–8 дней.

Фармакотерапевтический эффект и переносимость препарата оценивали на основании данных клиники (общее состояние больных, неврологическая симптоматика), лабораторных и инструментальных методов исследования (аксиальная компьютерная томография (АКТ) головного мозга, эхоэнцефалография (ЭхоЭГ), электрокардиограмма (ЭКГ)).

У 3 больных, находившихся в тяжелом состоянии, с нарушением сознания по типу комы (по ШКГ — 5–7 баллов), после введения препарата по 5 мл 2 раза внутривенно, через 16–18 часов после введения второй дозы отмечено отчетливое улучшение общего состояния: значительно уменьшилась глубина нарушения сознания — от глубокого сопора и комы до незначительно выраженного оглушения, восстановилось полноценное самостоятельное глотание, уменьшилась степень проводниковых нарушений. Это сочеталось с уменьшением явлений отека и смещения структур головного мозга, выявляемых на АКТ и ЭхоЭГ.

Больного с ушибом позвоночника, сопровождающимся резкими болями корешкового характера, не устранимыми введением анальгетиков в сочетании с нейролептиками и антигистаминными препаратами, боли перестали беспокоить после 4-й инъекции препарата.

Положительным следует считать влияние препарата на уровень сахара и глюкозы в крови: L-лизина эсцинат уменьшает явление гипергликемии стрессового характера. Однако снижение уровня сахара и глюкозы до нижней границы нормы у больных с повреждением мозга является положительной целесообразной реакцией, предотвращающей развитие или усугубление явлений ацидоза мозга и углубление церебрального дефекта.

Исходя из вышеперечисленного, авторы считают обоснованным продолжение исследования препарата во II фазе клинических испытаний, направленных на изучение его фармакотерапевтической активности, связанной с уменьшением отека головного мозга.

II фаза клинических испытаний

Общая характеристика больных

В комплексе других мероприятий интенсивной терапии изучение эффективности раствора L-лизина эсцината проведено у 30 больных с острой тяжелой ЧМТ. Для лечения препаратом отбирали больных, у которых клиничко-инструментальные методы обследования указывали на наличие явлений отека головного мозга.

У 9 больных травма была открытая, у остальных — закрытая, с переломом костей свода (10 больных, из них у 5 больных — многооскольчатый вдавленный перелом) и основания черепа (11 больных, из них у 3 больных линия перелома проходила через дно турецкого седла). Кроме того, имели место массивные субарахноидальные кровоизлияния, а также внутрочерепные гематомы.

Схема назначения препарата и результаты испытаний

Результаты, полученные в I фазе клинических испытаний препарата, свидетельствуют о том, что доза по 5 мл 2 раза в сутки является недостаточно эффективной для проведения противоотечной терапии у больных с ушибом мозга тяжелой степени. Поэтому на данном этапе исследования применяли дозу 10 мл (8,8 мг) 2 раза в сутки строго внутривенно в подключичную вену через катетер. Лечение препаратом начинали на 1–2-е послеоперационные и посттравматические сутки. Продолжительность лечения составила 6–10 дней до получения стойкого терапевтического эффекта. В процессе лечения препаратом другие противоотечные средства не применялись.

У всех больных получен отчетливый разносторонний положительный клинический эффект, который возникал уже через 16–18 часов от начала лечения и четко проявлялся через 24–48 часов. L-лизина эсцинат способствует быстрому регрессированию клинической симптоматики и восстановлению функциональной активности головного мозга, быстро и значительно улучшает общее состояние больных (на 5–8 баллов по ШКГ), уменьшает степень нарушения сознания, двигательных, психоэмоциональных, интеллектуальных и неврологических функций, ориентировки, выраженности менингеального синдрома. Препарат обладает значительным анальгетическим эффектом при наличии болевого синдрома травматического генеза, включая головную боль.

L-лизина эсцинат обладает выраженным противоотечным действием, способствует быстрой резорбции отека мягких тканей черепа, туловища, конечностей; эффект наблюдается уже через 5–6 часов от начала лечения, а через 1–2 суток отек клинически не выявляется. Раствор L-лизина эсцината предотвращает развитие массивного отека, компрессии и смещения структур головного мозга, внутрочерепной гипертен-

зии, увеличение очага ушиба. У больных с травматическим отеком мозга устраняет или значительно уменьшает пролабирование мозга в рану, выраженность отека (по площади и степени отека), устраняет сдавление и смещение цистерн, желудочковой системы и срединных структур мозга, способствует рассасыванию очагов ушиба, включая их геморрагический компонент, ликвидирует внутрочерепную гипертензию. По данным АКТ, уже на 3–5-й день от начала лечения препаратом отмечаются значительное (на 10–30 мм) уменьшение перифокальной зоны отека вокруг геморрагических очагов и снижение интенсивности зоны отека (на 10–15 ед.Н). Уменьшается размер очагов ушиба как с геморрагическим компонентом, так и без него (на 10–20 мм). Небольшие очаги ушиба (до 10–15 мм) рассосались полностью и не определялись при АКТ. Вокруг относительно небольших (15–20 мм) очагов ушиба с геморрагическим компонентом перифокальная зона отека вообще не определялась (рассосалась полностью). У больных, которым лечение препаратом начинали в первые часы после травмы, перифокальный отек мозга вокруг очагов геморрагического ушиба не развивался вовсе. Отчетливо уменьшались размер и плотность геморрагического компонента очага ушиба (соответственно на 10–15 мм и 12–32 ед.Н) [253–256].

Препарат увеличивает и нормализует количество лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном отношении, повышает глобулиновую фракцию белка крови, и прежде всего γ -глобулиновую, нормализует α - и β -глобулиновую фракции, увеличивает количество общего белка и, таким образом, оказывает выраженное иммунокорректирующее действие, повышает защитные функции организма, предотвращает развитие воспалительных осложнений. Ни у одного из больных, которых лечили препаратом, не развились в посттравматическом периоде осложнения воспалительного характера.

Препарат обладает гипогликемическим эффектом: ликвидирует стрессовую гипергликемию, понижает уровень углеводов в границах нормы, что предотвращает развитие или усугубление явлений ацидоза мозга, углубление церебрального дефекта у больных с повреждением мозга. Препарат не вызывает местных и резорбтивных, а также аллергических реакций при его строго внутривенном введении.

Рекомендации

Препарат L-лизина эсцинат, 0,1% раствор для инъекций, рекомендуется для клинического применения с целью профилактики и терапии травматического отека мозга, мягких тканей черепа, лица, языка, туловища, конечностей на догоспитальном и госпитальном этапе лечения больных с изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой в дозе

10 мл (8,8 мг эсцина) 2 раза в сутки строго внутривенно. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 25 мл (5 ампул) — 22 мг эсцина. Курс лечения — до получения стойкого клинического эффекта (как правило, 6–10 суток).

При лечении 0,1% раствором L-лизина эсцината для инъекций возможно одновременное назначение противовоспалительных, анальгетических и противомикробных препаратов по показаниям.

Препарат не следует одновременно применять с аминогликозидами, поскольку это может повысить их нефротоксичность. При необходимости одновременного назначения L-лизина эсцината и антикоагулянтов дозы последних необходимо снижать (контроль протромбинового индекса). Связывание эсцина с белками плазмы затрудняется при одновременном применении антибиотиков цефалоспоринового ряда, что может повышать концентрацию свободного эсцина в крови и приводить к развитию побочных эффектов.

Следует обратить внимание на то, что у больных с явлениями перенесенного гепатохолецистита препарат незначительно повышает уровень общего билирубина и прямой его фракции, а также трансаминаз, не вызывая при этом иктеричности склер и кожных покровов. Эти изменения выражены не резко и носят временный характер, быстро нормализуются после прекращения применения препарата и потому не являются противопоказанием к применению препарата у этой категории больных.

Особые указания: при индивидуальной непереносимости эсцина возможны аллергические реакции в виде кожных высыпаний, крапивницы, ангионевротического отека. Препарат противопоказан больным с выраженными нарушениями функции почек, а также лицам с повышенной индивидуальной чувствительностью.

Препарат L-лизина эсцинат в последние годы стал широко применяться и для лечения отечного синдрома любого генеза.

Эффективность и переносимость препаратов на основе эсцина доказаны в экспериментальных и клинических исследованиях у больных с травмами головного и спинного мозга, опорно-двигательного аппарата, с воспалительными заболеваниями, нарушениями венозного кровообращения, для профилактики и лечения отечного синдрома. Противоотечный эффект L-лизина эсцината проявляется в стабилизации сосудисто-тканевой проницаемости, улучшении тонуса микрососудов, венозного и лимфатического оттока. Доказано его антиагрегантное, гипогликемическое, противовоспалительное, вторичное противобольное действие. Препарат снижает активность лизосомальных гидролаз, предупреждая расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и

в окружающей их соединительной ткани. L-лизина эсцинат нормализует содержание АТФ в эндотелиоцитах тканей, страдающих от гипоксии, предупреждает активацию фосфолипазы А₂, высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает адгезию нейтрофилов, вызывает дозозависимое угнетение ферментативного и неферментативного ПОЛ. При этом противоотечное действие данного препарата проявляется независимо от причинных факторов развития отека (травма, воспаление и т.п.) [257].

Черепно-мозговая травма

На экспериментальной модели черепно-мозговой травмы при микроморфометрическом исследовании (Л.В. Усенко, В.И. Слива, И.В. Твердохлеб, Ю.А. Площенко, 2004) непосредственно в области механического удара обнаружено резкое расширение просвета значительного количества микрососудов приносящего звена гематомикроциркуляторного русла (ГМЦР), переполнение микрососудов форменными элементами и сладжами эритроцитов с полной блокадой транскпиллярного кровообращения в 30 % сосудов, опорожнением капилляров и посткапиллярных венул [248, 258, 259]. По ходу микрососудов формировались четко выраженные «муфты» периваскулярного отека с лейкоцитарной инфильтрацией.

В перифокальной зоне были установлены существенные проявления отека эндотелия в ГМЦР, нарушение структурной целостности эндотелиальной выстилки, тромбообразование на поврежденных участках эндотелиального пласта, разрыхление, разволокнение и набухание базальной мембраны, которые сочетались с выраженным периваскулярным отеком и сдавлением микрососудов.

В участках мозга, отдаленных от зоны первичного механического повреждения, наблюдались диффузные мультифокальные изменения сосудов ГМЦР, а также клеточных элементов нервной ткани. Агрегаты эритроцитов и тромбоцитов на адлюминальной поверхности эндотелия, а также единичные микротромбы и умеренно выраженный сладж эритроцитов обуславливали локальное внутрисосудистое свертывание крови и, как следствие, окклюзию метартериол и гемокапилляров, относительное количество которых составило 16,5 % от всех микрососудов, что почти вдвое меньше по сравнению с перифокальным участком. Большинство эндотелиальных клеток имели признаки набухания; в некоторых случаях отек и разволокнение наблюдались в базальной мембране эндотелия микрососудов.

При введении L-лизина эсцината установлено стабилизирующее влияние препарата на стенку микрососудов в различных участках головного мозга, как в месте ушиба, так и в отдаленных зонах. В перифокальном участке после введения L-лизина эсцината объем микрогеморрагий

и их пространственное распределение относительно зоны первичного повреждения существенно не изменялись. Влияние препарата на свойства микрососудистой стенки проявлялось в существенной стабилизации структуры стенки сосудов, в первую очередь артериол и метартериол, что в значительной мере предотвращало развитие отека компонентов микрососудистой стенки и наблюдалось также в средних и крупных сосудах. Эндотелий микрососудов реагировал на действие L-лизина эсцината, однако некоторые эндотелиоциты сохраняли признаки интрацеллюлярного отека, а в отдельных случаях наблюдалась их десквамация на поверхности базальной мембраны.

Часть артериол и метартериол имела расширенный просвет, переполненный форменными элементами. Вероятно, это было обусловлено окклюзией проксимальных сегментов значительного количества гемокapилляров сладжами, агглютинатами и агрегатами форменных элементов крови. При этом сосуды дренажного звена ГМЦР оставались опустевшими.

По сравнению с контролем в перифокальной зоне на 56,4 % уменьшался периваскулярный отек, на 58,8 % — перицеллюлярный отек ($p < 0,05$). При этом полностью отсутствовала лейкоцитарная инфильтрация околососудистых пространств. В отдаленных участках мозга происходило снижение удельного объема участков околососудистого отека на 76,0 %, окологлебовочного — на 65,1 % ($p < 0,05$), что подтверждает противоотечное действие L-лизина эсцината на уровне микроциркуляторного русла как непосредственно в зоне повреждения, так и в отдаленных участках.

У больных с тяжелой ЧМТ отмечалось более быстрое улучшение общего состояния, неврологического статуса по сравнению с больными, не получавшими L-лизина эсцинат (на 1–2-е сутки). Глубина нарушения сознания, оцениваемая по шкале комы Глазго, у этих больных к 7-м суткам уменьшалась более значительно, чем в контрольной группе (12,08 балла против 11,5 балла, $p < 0,05$).

Одновременно с уменьшением глубины нарушения сознания снижалась выраженность внутричерепной гипертензии и ликворного давления, средний объем клетки в основной группе восстанавливался до нормальных значений к 3-м суткам, сохраняясь повышенным в контрольной группе в течение всего периода наблюдения. Уменьшение выраженности отека головного мозга у больных с тяжелой ЧМТ при применении L-лизина эсцината подтверждалось данными компьютерной томографии. Уже на 3–5-й день от начала терапии отмечалось значительное уменьшение перифокальной зоны отека вокруг геморрагических очагов, интенсивности отека, сдавления и смещения желудоч-

ковой системы и срединных структур мозга. Уменьшался размер очагов ушиба как с геморрагическим компонентом, так и без него. Отмечалась нормализация числа лимфоцитов в периферической крови, ликвидация стрессовой гипергликемии. Аналогичные данные получены и другими исследователями [13, 18]. При раннем применении L-лизина эсцината, начиная уже с догоспитального этапа или предоперационного периода, увеличивалась эффективность противоотечной терапии.

Исследования свертывающей и противосвертывающей систем выявили, что при тяжелой ЧМТ наиболее сильно страдает фибринолитическая система, вплоть до глубокого ее угнетения на фоне нормальных показателей ретракции. При отсутствии значимых изменений протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени отмечено резко выраженное увеличение количества фибриногена, продуктов его деградации и растворимых фибрин-мономерных комплексов. Данные изменения коррелировали со степенью поражения головного мозга.

На фоне применения L-лизина эсцината показатель летальности больных снизился на 7,0 %.

Повреждения спинного мозга

Отек, развивающийся при повреждении спинного мозга, как и отек головного мозга, сопровождается быстрым развитием неврологической симптоматики. К отеку спинного мозга приводят гипоксия и ишемия, обусловленные травматическим повреждением, воспалительными процессами, вторичными сосудистыми нарушениями микроциркуляции и лимфодинамики, повышением сосудистой проницаемости, метаболическими нарушениями. Морфологические изменения, к числу которых относится и отек спинного мозга, определяют не только клинику, непосредственно связанную с действием травмирующего фактора, но и, в результате сосудистых нарушений, клинику тканевой гипоксии, иммунных аутодеструктивных процессов, формируют вторичные обширные, распространяющиеся по всей длине спинного мозга поражения [258–260].

У больных со спинальной травмой на фоне применения L-лизина эсцината по сравнению с контрольной группой в меньшей степени проявлялись неврологические признаки отека спинного мозга, в предоперационном периоде сохранялась нормотермия, течение послеоперационного периода протекало более гладко. Средний объем клеток в контрольной группе оставался увеличенным в течение всего периода наблюдения, в основной группе он уменьшался уже с 3-х суток. Выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в группе с L-лизина эсцинатом снижалась уже с первых суток, а в контрольной сохранялась

до 3–4-го дня. Результатом включения L-лизина эсцината в комплекс интенсивной терапии травмы спинного мозга явилось снижение летальности более чем на 25 %.

Травма опорно-двигательного аппарата

Морфологическим субстратом при травмах опорно-двигательного аппарата является повреждение тканей, возникающее вследствие чрезмерного механического воздействия. В результате травмы разрушаются тканевые элементы, раздражаются рецепторные поля, нарушается целостность кровеносных и лимфатических сосудов. Высвобождение физиологически активных веществ, в частности протеолитических ферментов и биогенных аминов, вызывает вторичное повреждение тканей и развитие отека [254, 255, 261, 262].

Отек тканей, развившийся при травме или операциях на опорно-двигательном аппарате, охватывая циркулярно конечность, ухудшает условия кровоснабжения и лимфооттока регенерирующихся тканей с выраженным болевым синдромом, развитием местной воспалительной реакции. Это замедляет течение реабилитационного процесса и ухудшает результаты лечения.

L-лизина эсцинат применялся по 10 мл (у детей дозировка зависела от возраста) 1–2 раза в сутки в течение 5–7 дней, при компартмент-синдроме на протяжении первых 2–3 дней дозировку увеличивали до 20 мл 2 раза в день.

У травматологических больных, получавших L-лизина эсцинат, отмечалось уменьшение отека поврежденной конечности уже через сутки, с полным его исчезновением к 5-м суткам посттравматического или послеоперационного периода, в контрольной группе — только к 7-м суткам. Ослабление боли отмечалось уже через 6–12 часов со снижением ее интенсивности с третьих суток посттравматического периода (в контрольной группе — на 5–7-е сутки), что позволяло уменьшить использование наркотических (в первую очередь) и ненаркотических анальгетиков. Улучшался венозный отток из поврежденной конечности. При развитии компартмент-синдрома у большинства больных отмечались регрессирование клинической симптоматики и уменьшение подфасциального давления, что позволяло обходиться без оперативной фасциотомии.

В основной группе наблюдалась быстрая нормализация как локальной температурной реакции в зоне операции, так и общей температуры тела, что подтверждает наличие у L-лизина эсцината противовоспалительных свойств. В основной группе сроки лечения сокращались по сравнению с контрольной группой на 2–3 дня.

При разработке и внедрении в клиническую практику стратегии нейропротективной терапии, направленной прежде всего на восстанов-

ление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, функционального состояния нейроглии и ГЭБ, сотрудниками кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького под руководством члена-корреспондента АМНУ, профессора В.И. Черния было изучено влияние препарата L-лизина эсцинат на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС).

С этой целью проведено обследование 102 пациентов (50 женщин и 52 мужчины) в возрасте от 16 до 65 лет, находившихся в нейрореанимационном отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) — 84 пациента и с острым нарушением мозгового кровообращения — 18 больных [252].

Стандартный комплекс обследования включал оценку клинических форм расстройств сознания (А.Н. Коновалов и соавт., 1994) и глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы комы Глазго, проведение компьютерной томографии головного мозга, ультразвуковой транскраниальной доплерографии аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Германия), регистрацию биопотенциалов мозга с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа (Medicor). ЭЭГ-исследования проводились за 30 мин до введения и через 15, 30 и 60 мин после введения 5 мл 0,1% раствора L-лизина эсцината внутривенно (в подключичный катетер). Изучались количественные ЭЭГ-показатели межполушарной когерентности (МПКГ, %) и абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$) для δ - (1–4 Гц), θ - (5–7 Гц), α - (8–12 Гц), α_1 - (9–11 Гц), β_1 - (13–20 Гц), β_2 - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с вычислением интегральных коэффициентов (ИК), позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ.

Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие.

При первичном обследовании (табл. 29) у пациентов с ОНМК был выявлен выраженный неврологический дефицит — 6–9 баллов по шкале комы Глазго, что соответствовало сопору — коме I и предопределяло значимые ЭЭГ-изменения: V тип с преобладанием θ - и δ -ритмов по классификации

Жирмунской — Лосева. У больных с ЧМТ уровень нарушения сознания характеризовался как кома II—III, что соответствовало 3–7 баллам по ШКГ и предопределяло резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна: по классификации Жирмунской — Лосева преобладал V тип с преобладанием δ -активности.

Таблица 29. Результаты клинико-неврологического и ЭЭГ исследований у пациентов с ОНМК и ЧМТ при поступлении в отделение

ОЦН (генез)	К-во исследуемых	ШКГ (баллы)	Тип ЭЭГ*	Среднее групп ЭЭГ** (M \pm m)	Состояние сознания
ОНМК	18	6–9	V	17,8 \pm 0,8	Сопор — кома I
ЧМТ	84	3–7	V	18,6 \pm 1,2	Кома I–II

Примечания: * — тип ЭЭГ по классификации Жирмунской — Лосева; ** — группа ЭЭГ по классификации Жирмунской — Лосева.

В обеих группах исследуемых уровни 1-го ИК (табл. 30) достоверно ($p < 0,05$) превышали показатели КГ соответственно в 3,9–4,02 и 4,6–5,0 раза у пациентов с ОНМК и ЧМТ. У больных с ЧМТ отмечался рост ($p < 0,05$) уровней 5-го ИК (табл. 30) на 26–34 % в обеих гемисферах относительно данных КГ и на 42,0–56,3 % по сравнению с группой больных с ОНМК. Значения 9-го ИК (δ/α) у всех исследуемых были выше ($p < 0,05$) показателей КГ, однако достоверных различий между уровнями данного коэффициента у пациентов с ОНМК и ЧМТ не выявлено. У пациентов с ОНМК выявлено увеличение 11-го ИК (δ/θ) на 55,2–68,6 %, у больных с ЧМТ — на 50,0–79,8 %.

Таблица 30. Исходные показатели интегральных коэффициентов в группах пациентов с ОНМК и ЧМТ (M \pm m)

Группы	КГ	ОНМК справа (D)	ОНМК слева (S)	ЧМТ справа (D)	ЧМТ слева (S)
n	12	18	18	84	84
ШКГ	15	6–9	6–9	3–7	3–7
1 ($\delta + \theta + \beta_1$)/($\alpha + \beta_2$)	0,93 \pm 0,05	3,74 \pm 0,08	3,64 \pm 0,08	4,68 \pm 0,3**	4,3 \pm 0,2**
5 (β_1/β_2)	1,79 \pm 0,06	1,69 \pm 0,04*	1,44 \pm 0,03*	2,4 \pm 0,3**	2,25 \pm 0,2**
9 (δ/α)	0,33 \pm 0,03	2,3 \pm 0,09	2,27 \pm 0,07	2,6 \pm 0,3	2,51 \pm 0,3
11 (δ/θ)	0,67 \pm 0,04	1,13 \pm 0,03	1,04 \pm 0,03	1,2 \pm 0,1	1,03 \pm 0,14
14 (α/α_1)	0,77 \pm 0,07	1,09 \pm 0,03	1,01 \pm 0,026	1,3 \pm 0,2	0,77 \pm 0,08*,**
15 (α/β_2)	7,83 \pm 0,04	3,12 \pm 0,14	3,94 \pm 0,16	4,4 \pm 0,5**	2,5 \pm 0,9
16 (α/β_1)	4,38 \pm 0,04	2,12 \pm 0,06	2,33 \pm 0,07	1,43 \pm 0,1	1,4 \pm 0,08**
17 (α_1/β_2)	10,1 \pm 0,06	3,07 \pm 0,11	3,78 \pm 0,17	4,2 \pm 1,8	3,4 \pm 1,4

Примечания: * — отсутствие достоверных различий показателя с КГ ($p < 0,05$);

** — достоверность различий групп пациентов с ОНМК и ЧМТ ($p < 0,05$);

n — количество исследований.

Однако достоверных различий между значениями 11-го ИК у всех исследуемых не выявлено. Отмечено отсутствие достоверных различий с показателями КГ левосторонних значений 14-го ИК (α/α_1) в группе пациентов с ЧМТ. Выявлен рост ($p < 0,05$) уровней правополушарных 14-х коэффициентов у больных с ОНМК и ЧМТ — на 41,6 и 68,8 % соответственно. Показатели 15-го и 17-го ИК были в 1,5–3,8 раза ниже уровней КГ (табл. 30) и не имели достоверных различий при сравнении данных в 1-й и 2-й группах. Уровни 16-го коэффициента в исследуемых группах также были снижены ($p < 0,05$) по сравнению с КГ на 22,8–68,0 %. Минимальные показатели данного ИК зафиксированы у пациентов с ЧМТ (табл. 30).

Подобные изменения ИК сочетались у пациентов всех исследуемых групп с выраженными изменениями показателей межполушарной когерентности (табл. 31).

В группе пациентов с ОНМК уровень МПКГ альфа-диапазона был ниже ($p < 0,05$) показателей КГ в симметричных областях коры больших полушарий: лобных (F_1F_2) — на 25,5 %, височных (T_3T_4) — на 23,6 %, центральных — на 35,7 % и затылочных (O_1O_2) — на 33,2 %. То есть у пациентов с ОНМК отмечалось снижение показателей межполушарной α -когерентности всех исследуемых отделов коры.

Аналогичные отличия от показателей КГ были зафиксированы и в группе пациентов с ЧМТ: уровни МПКГ α -диапазона были меньше ($p < 0,05$) значений КГ в симметричных лобных, височных и затылочных областях коры больших полушарий на 23,9; 15,7 и 32,3 % соответственно. Однако отмечались и некоторые особенности межполушарной когерентности у данной категории пациентов. Так, было выявлено снижение ($p < 0,05$) показателей средней МПКГ между центральными (C_3C_4) отделами за счет уменьшения уровней не только α -, но и θ - и β_1 -когерентности — на 37,5; 15 и 18,7 % соответственно. В симметричных височных и затылочных областях уровень МП δ -когерентности был ниже ($p < 0,05$) значений КГ на 19,7 и 21,5 % соответственно. То есть у пациентов с ЧМТ отмечались изменения не только МПКГ α -, но и θ -, δ - и β_1 -частотных диапазонов.

При помощи классификации типов реакций ЦНС у пациентов всех групп были выявлены следующие изменения ЭЭГ-показателей в ответ на фармакологическое воздействие препарата L-лизина эсцинат (табл. 32). I тип характеризовался отсутствием достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности и ИК. Реакции II типа отражали изменения степени активирующих воздействий на кору со стороны подкорковых структур (ретикулярной формации), когда достоверное ($p < 0,05$) увеличение суммарной мощности (СМ) (1-я группа реакций) свидетельствовало о снижении активирующих подкорковых

Таблица 31. Исходные показатели межполушарной когерентности между симметричными лобными, височными, центральными и затылочными отделами в группах пациентов с ОНМК и ЧМТ ($M \pm t, \%$)

Показатели	КГ	ОНМК	ЧМТ	КГ	ОНМК	ЧМТ
n	12	18	84	12	18	84
ШКГ	15	6–9	3–7	15	6–9	3–7
МПКГ	Лобные отделы (F_p, F_{p_2})			Височные отделы (T_3, T_4)		
δ	61,26 ± 5,54	62,35 ± 1,30	63,95 ± 5,80	67,96 ± 5,81	58,67 ± 1,52	54,6 ± 5,4*
θ	65,09 ± 6,24	68,60 ± 1,33	67,4 ± 5,7	66,04 ± 5,88	67,03 ± 1,17	66,2 ± 5,8
α	74,79 ± 5,79	55,69 ± 0,94*	56,9 ± 2,0*	72,74 ± 5,18	55,60 ± 1,05*	61,3 ± 2,1*,**
α_1	75,74 ± 7,18	54,00 ± 0,73*	55,2 ± 0,9*	69,87 ± 6,29	55,50 ± 1,04*	60,10 ± 1,05**
β_1	56,47 ± 4,53	57,75 ± 1,28	58,7 ± 5,6	64,13 ± 5,27	59,80 ± 1,28	58,4 ± 3,2
β_2	53,60 ± 4,48	59,02 ± 1,62	63,7 ± 5,3	56,47 ± 5,27	61,03 ± 1,50	57,4 ± 5,7
Средняя	66,66 ± 5,99	59,57 ± 0,80	60,5 ± 2,8*	65,47 ± 5,38	59,61 ± 0,83	59,60 ± 1,97
	Центральные отделы (C_3, C_4)			Затылочные отделы (O_1, O_2)		
δ	69,87 ± 5,84	65,07 ± 1,32	60,5 ± 3,0	70,83 ± 5,90	61,39 ± 1,33	55,6 ± 3,9*
θ	76,07 ± 5,02	69,28 ± 1,21	62,5 ± 4,8*	62,21 ± 6,30	66,95 ± 1,24	66,9 ± 1,6
α	88,06 ± 6,03	56,58 ± 1,04*	55,0 ± 3,8*	85,19 ± 6,03	56,87 ± 1,07*	57,7 ± 4,1*
α_1	84,23 ± 7,88	55,58 ± 0,82*	54,1 ± 1,2*	93,80 ± 3,87	56,91 ± 1,02*	57,1 ± 1,2*
β_1	70,83 ± 4,54	63,14 ± 1,26	57,6 ± 6,5*	70,83 ± 6,50	57,49 ± 1,27	61,6 ± 5,0
β_2	61,26 ± 4,62	62,67 ± 1,76	61,4 ± 5,8	67,00 ± 6,45	57,69 ± 1,73	65,4 ± 6,2
Средняя	73,31 ± 4,21	62,05 ± 0,74*	59,5 ± 2,4*	71,21 ± 6,08	59,55 ± 0,83	61,3 ± 3,3

Примечания: * – достоверность различий показателя с КГ ($p < 0,05$); ** – достоверность различий в группах пациентов с ОНМК и ЧМТ ($p < 0,05$); n – количество исследований.

процессов, а снижение (2-я группа реакций) — об активации подкорковых влияний. То есть реакция ЦНС II типа косвенно свидетельствует о реализации фармакологической реакции на стволовом уровне. III тип реакций ЦНС характеризовался отсутствием достоверных изменений СМ, а перестройки ЭЭГ-паттерна были связаны с перераспределением спектральной мощности, с активацией ЭЭГ-ритма одного частотного диапазона за счет угнетения другого. Отмечались следующие варианты

перераспределения активности: с увеличением мощности медленноволновых, так называемых патологических, ритмов (III тип, 1-я группа), с преимущественной активацией α -ритма (III тип, 2-я группа) и с ростом уровня мощности β -диапазона (III тип, 3-я группа). Реакции III типа, на наш взгляд, отражают пространственно-временную реорганизацию ЭЭГ-активности в пределах одной гемисферы, то есть сугубо корковые процессы.

Таблица 32. Изменения ЭЭГ-показателей – типы реакций ЦНС у пациентов с ОЦН в ответ на введение препарата L-лизина эсцинат

Варианты реакции ЦНС	Через 15 мин	Через 30 мин	Через 60 мин	К-во исследований
К-во пациентов (реакций)	72 (144)	102 (204)	102 (204)	276 (552)
Отсутствие изменений	I тип 16/144 (11,1 %)	I тип 29/204 (14,2 %)	I тип 19/204 (9,3 %)	I тип 64/552 (11,6 %)
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1a 13/144 (9,0 %)	II 1a 29/204 (14,2 %)	II 1a 16/204 (7,8 %)	II 1a 58/552 (10,5 %)
	II 1b 7/144 (4,9 %)			II 1b 7/552 (1,2 %)
	III 1a 12/144 (8,3 %)	III 1a 48/204 (23,5 %)	III 1a 61/204 (29,9 %)	III 1a 121/552 (21,9 %)
	III 1b 11/144 (7,6 %)	III 1b 7/204 (3,4 %)	III 1b 11/204 (5,3 %)	III 1b 29/552 (5,2 %)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 2a 13/144 (9,0 %)	II 1b 18/204 (8,8 %)	II 1b 19/204 (9,3 %)	II 1b 37/552 (6,7 %)
		II 2a 38/204 (18,6 %)	II 2a 10/204 (4,9 %)	II 2a 61/552 (11,1 %)
	III 2a 51/144 (35,4 %)	II 2b 5/204 (2,5 %)	II 2b 13/204 (6,3 %)	II 2b 18/552 (3,2 %)
	III 3a 21/144 (14,5 %)	III 2a 17/204 (8,3 %)	III 2a 29/204 (14,2 %)	III 2a 97/552 (17,6 %)
		III 2b 8/204 (3,9 %)	III 2b 8/552 (1,4 %)	
		III 3a 13/204 (6,4 %)	III 3a 34/552 (6,1 %)	
Гипореактивные изменения			III 3b 18/204 (8,8 %)	III 3b 18/552 (3,3 %)

Интересно, что в ответ на введение препарата L-лизина эсцинат было зафиксировано большое количество реакций ЦНС (33,4 % всех выявленных ЭЭГ-изменений), сопровождающихся в той или иной степени активацией низко- или, чаще, высокочастотного бета-ритма (табл. 32). К ним относились как реакции ЦНС, отражающие снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна (III 2a (17,6 %), III 3a (6,1 %), III 3b (3,3 %) ПГ), так

и ЭЭГ-изменения, характеризующиеся ростом дезорганизации электроэнцефалограммы (II 1б (1,2 %) и III 1б (5,2 %) ПГ).

В первом периоде исследования — через 15 мин после введения препарата — у 43 (58,3 %) пациентов были выявлены симметричные реакции ЦНС, отражающие синхронные ЭЭГ-изменения в обеих гемисферах. Среди них преобладали реакции III типа (66,6 %), свидетельствующие об активации корковых процессов пространственно-временной реорганизации ЭЭГ-паттерна, то есть о реализации фармакологической реакции на препарат на уровне коры. Следует отметить, что именно в этом периоде исследования выявлено максимальное количество реакций ЦНС, сопровождающихся активацией бета-ритма, как со снижением (II 2а (9 %), III 3а (14,5 %) ПГ), так и с ростом (II 1б (4,9 %) и III 1б (7,6 %) ПГ) дезорганизации ЭЭГ-паттерна. Следует подчеркнуть, что характеристики бета-активности зависят от сохранности моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии (Н. Boddeke и соавт., 1997). Причем рост мощности бета-частотного диапазона коррелирует с усилением глутаматергических возбуждающих влияний в структурах мозга. Поэтому подобные тенденции реактивности ЦНС через 15 мин после введения L-лизина эсцината следует рассматривать как признаки не только корковой ирритации, но и, возможно, симпатикотонии.

Во втором периоде исследования отмечалось незначительное преобладание симметричных реакций — у 54 (52,9 %) исследуемых, однако доминирующими среди них являлись реакции II типа (77,8 % всех симметричных ЭЭГ-изменений), что являлось ЭЭГ-коррелятом реализации фармакологической реакции на введение препарата L-лизина эсцинат на подкорковом уровне. Реакции перераспределения мощности (III типа — 41,1 %) были зафиксированы чаще асимметрично. Среди них преобладали ЭЭГ-изменения, относящиеся к реакциям с умеренным ростом дезорганизации (III 1а и III 1б ПГ) и благоприятным реакциям ЦНС (III 2а и III 3а ПГ) — соответственно 31,2 и 18,8 % всех асимметричных реакций. Интересно, что в данном периоде исследования сохранялась высокая частота реакций ЦНС с увеличением спектр-мощности бета-частотного диапазона (II 2а (18,6 %), III 3а (6,4 %) и III 1б (3,4 %) ПГ). Однако достаточно часто отмечались реакции ЦНС с активацией альфа-частотного ЭЭГ-диапазона — II 1в (8,8 %) и III 2а (8,3 %) подгрупп. Учитывая участие в генерации альфа-ритма холинергических механизмов (Т. Marczynski, L. Burns, 1976; А.Ф. Изнак и соавт., 1999), подобные реакции следует расценивать как признаки усиления холинергических влияний, обычно часто реципрокных глутаматергическим.

Через 60 мин после введения препарата — в третьем периоде исследования — преобладали асимметричные реакции (52,9 %), чаще III типа.

Наиболее часто встречающимися ЭЭГ-изменениями с перераспределением мощности была реакция III 1a (29,9 %) ПГ с активацией патологических δ - и θ -ритмов за счет угнетения α 1-активности (от 9 до 11 Гц), сопровождавшаяся снижением уровня преимущественно низкочастотного компонента бета-активности. Следует подчеркнуть, что в данном периоде исследования была выявлена практически равная частота реакций ЦНС с увеличением абсолютной спектр-мощности бета-частотного (II 2a (4,9 %), III 3b (8,8 %) и III 1b (5,3 %) ПГ) и альфа-частотного (II 1v (9,3 %), III 2a (14,2 %) и III 2b (3,9 %) ПГ) диапазонов. Такое разнообразие вариантов реакций ЦНС, во-первых, отражает различия морфофункционального состояния структур головного мозга, степень сохранности корково-подкорковых и межполушарных связей у пациентов с ОЦН различного генеза. Во-вторых, преобладание в реакциях ЦНС даже через 60 мин после введения L-лизина эсцината изменений ЭЭГ с ростом высокочастотной активности (α - (8–12 Гц) или β - (13–30 Гц)) отражает процесс «растормаживания» под воздействием данного препарата обратимо поврежденных нервных клеток и нейронов, испытывающих глубокое торможение в постгипоксических условиях ОЦН любого генеза. Функциональная нагрузка, вызываемая возбуждающей синаптической стимуляцией, реализуемой через действие возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата, L-цистеината, ацетилхолина), обеспечивает активацию и регуляцию трофических и пластических внутриклеточных процессов, предотвращает частичную деафферентацию и, следовательно, глубокие расстройства функции нейрона (Г.Н. Крыжановский, 1997). Опосредованно можно говорить и о восстановлении в нейронах цепи метаболических процессов, запускаемых усилительными ферментами (G-белки) и образующимися под их влиянием вторичными мессенджерами, которые многократно усиливают входной сигнал и реализуют его эффект в виде адекватной реакции нейрона.

Исследование динамики показателей межполушарной когерентности в ответ на введение L-лизина эсцината в зависимости от периода исследования выявило следующие особенности (табл. 33).

Через 15 мин после введения препарата наиболее часто отмечались достоверные ($p < 0,05$), более чем на 15 %, изменения МПКГ β 2-диапазона: рост данного показателя отмечался в 44,4–51,4 % случаев в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) и затылочных (O_1O_2) отделах, снижение — в 50–52,8 % случаев между симметричными центральными (C_3C_4) и височными (T_3T_4) отделами коры. Подобные изменения показателей МПКГ были связаны преимущественно с выраженным ростом (табл. 33) спектральной мощности высокочастотного β -ритма как в пределах одного полушария, так и симметрично в обеих гемисферах, что

является ЭЭГ-признаком корковой ирритации. Достаточно часто отмечалось снижение МПКГ α -диапазона в симметричных лобных отделах (Fp_1Fp_2) — в 48,6 % случаев, или рост данного показателя между симметричными затылочными областями коры — у 44,4 % исследуемых.

Уровни МПКГ медленноволновых диапазонов изменялись редко. Исключением можно назвать рост ($p < 0,05$) уровня «межлобной» (Fp_1Fp_2) δ -когерентности, выявленный у 30 пациентов (41,6 %), как правило, в сочетании с ростом МПКГ высоко- и низкочастотного β -ритмов в лобных областях (табл. 33).

Следует отметить, что сочетанная синхронизация дельта- и бета-волновых процессов во фронтальных отделах коры является ЭЭГ-коррелятом функциональной активации регуляторных систем ствола.

Через 30 мин после введения L-лизина эсцината (табл. 33) чаще всего было зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение МПКГ α -диапазона между всеми симметричными отделами коры. У более чем половины пациентов — 55 (53,9 %) — подобные изменения отмечались между симметричными затылочными (O_1O_2) отделами; у 43–45 больных (42,2–44,1 %) уровень данного показателя возрастал ($p < 0,05$) в «передних» отделах коры больших полушарий, то есть между лобными и височными отведениями; в симметричных центральных отделах коры подобные изменения зафиксированы у 38 пациентов (37,3 %). Такая синхронизация альфа-ритма в обеих гемисферах может свидетельствовать об активации подкорковых генераторов данной активности, прежде всего зрительного бугра. Кроме того, динамика показателей когерентности биоритмов симметричных лобных отделов отражает состояние базальных корковых структур мозга, а рост МПКГ α -ритма между лобными областями отражает ирритацию данных образований головного мозга в ответ на введение препарата L-лизина эсцинат.

В данном периоде исследования среди изменений МПКГ в медленноволновых δ - и θ -диапазонах преобладали снижения уровней данных показателей. В симметричных центральных (C_3C_4) отделах коры у 37 (36,2 %) исследуемых уменьшался показатель МПКГ дельта-диапазона, у 39 (38,2 %) — МПКГ тета-диапазона. Уровень δ -МПКГ между затылочными областями (O_1O_2) снижался у 43 (42,2 %) пациентов. Показатель θ -МПКГ между лобными отделами (Fp_1Fp_2) уменьшался у 40 (39,2 %) больных. Подобная десинхронизация патологической ЭЭГ-активности в ответ на введение L-лизина эсцината характеризует изменения биоэлектрической активности за счет корковых регуляторных процессов.

Через 60 мин после введения L-лизина эсцината (табл. 33) чаще всего отмечалось увеличение ($p < 0,05$) МПКГ высокочастотного β -диапазона между лобными, затылочными и височными отделами коры соответ-

Таблица 33. Изменения показателей межполушарной когерентности у пациентов с ОЦН в ответ на введение L-лизина эсцината

Изменение МПКГ		Через 15 мин (n = 72)	Через 30 мин (n = 102)	Через 60 мин (n = 102)	n = 276
Увеличение δ -МПКГ	$(Fp_1Fp_2) > 15\%$	30/72 (41,6%)	24/102 (23,5%)	37/102 (36,3%)	91/276 (33%)
	$(C_3C_4) > 15\%$	18/72 (25%)	4/102 (3,9%)	16/102 (15,7%)	38/276 (13,8%)
	$(O_1O_2) > 15\%$	12/72 (16,7%)	11/102 (10,8%)	11/102 (10,8%)	34/276 (12,3%)
	$(T_3T_4) > 15\%$	24/72 (33,3%)	35/102 (34,3%)	31/102 (30,4%)	90/276 (32,6%)
Снижение δ -МПКГ	$(Fp_1Fp_2) > 15\%$	13/72 (18,1%)	25/102 (24,5%)	38/102 (37,3%)	76/276 (27,5%)
	$(C_3C_4) > 15\%$	25/72 (34,7%)	37/102 (36,2%)	25/102 (24,5%)	87/276 (31,5%)
	$(O_1O_2) > 15\%$	23/72 (31,9%)	43/102 (42,2%)	38/102 (37,3%)	104/276 (37,7%)
	$(T_3T_4) > 15\%$	19/72 (26,3%)	19/102 (18,6%)	29/102 (28,4%)	67/276 (24,3%)
Увеличение θ -МПКГ	$(Fp_1Fp_2) > 15\%$	18/72 (25%)	25/102 (24,5%)	32/102 (31,4%)	75/276 (27,2%)
	$(C_3C_4) > 15\%$	13/72 (18,1%)	16/102 (15,6%)	5/102 (4,9%)	34/276 (12,3%)
	$(O_1O_2) > 15\%$	16/72 (22,2%)	31/102 (29,4%)	37/102 (36,3%)	84/276 (30,4%)
	$(T_3T_4) > 15\%$	17/72 (23,6%)	29/102 (28,4%)	15/102 (14,7%)	61/276 (22,1%)
Снижение θ -МПКГ	$(Fp_1Fp_2) > 15\%$	25/72 (34,7%)	40/102 (39,2%)	30/102 (29,4%)	95/276 (34,4%)
	$(C_3C_4) > 15\%$	11/72 (15,2%)	39/102 (38,2%)	26/102 (25,5%)	76/276 (27,5%)
	$(O_1O_2) > 15\%$	5/72 (6,9%)	26/102 (25,5%)	26/102 (25,5%)	57/276 (20,7%)
	$(T_3T_4) > 15\%$	17/72 (23,6%)	24/102 (23,5%)	12/102 (11,8%)	53/276 (19,2%)
Увеличение α -МПКГ	$(Fp_1Fp_2) > 15\%$	35/72 (48,6%)	45/102 (44,1%)	19/102 (18,6%)	99/276 (35,9%)
	$(C_3C_4) > 15\%$	24/72 (34,7%)	38/102 (37,3%)	18/102 (17,6%)	80/276 (29%)
	$(O_1O_2) > 15\%$	16/72 (22,2%)	55/102 (53,9%)	25/102 (24,5%)	96/276 (34,8%)
	$(T_3T_4) > 15\%$	13/72 (18,1%)	43/102 (42,2%)	15/102 (14,7%)	71/276 (25,7%)
Снижение α -МПКГ	$(Fp_1Fp_2) > 15\%$	4/72 (5,5%)	21/102 (20,5%)	22/102 (21,6%)	47/276 (17%)
	$(C_3C_4) > 15\%$	3/72 (4,1%)	10/102 (9,8%)	2/102 (1,9%)	15/276 (5,4%)
	$(O_1O_2) > 15\%$	32/72 (44,4%)	15/102 (14,7%)	29/102 (28,4%)	76/276 (27,5%)
	$(T_3T_4) > 15\%$	19/72 (26,4%)	25/102 (24,5%)	16/102 (15,7%)	60/276 (21,7%)

Окончание табл. 33

Увеличение β 2-МПКГ	$(Fp_1, Fp_2) > 15\%$	32/72 (44,4 %)	61/102 (59,8 %)	49/102 (48 %)	142/276 (51,4 %)
	$(C_3, C_4) > 15\%$	7/72 (9,7 %)	17/102 (16,7 %)	23/102 (22,5 %)	47/276 (17 %)
	$(O_1, O_2) > 15\%$	37/72 (51,4 %)	49/102 (48,0 %)	38/102 (37,3 %)	124/276 (44,9 %)
	$(T_3, T_4) > 15\%$	13/72 (18,1 %)	42/102 (41,1 %)	47/102 (46,1 %)	102/276 (37 %)
Снижение β 2-МПКГ	$(Fp_1, Fp_2) > 15\%$	11/72 (15,2 %)	15/102 (14,7 %)	34/102 (33,3 %)	60/276 (21,7 %)
	$(C_3, C_4) > 15\%$	36/72 (50,0 %)	21/102 (20,5 %)	17/102 (16,7 %)	74/276 (26,8 %)
	$(O_1, O_2) > 15\%$	10/72 (13,9 %)	3/102 (2,9 %)	22/102 (21,6 %)	35/276 (12,7 %)
	$(T_3, T_4) > 15\%$	38/72 (52,8 %)	16/102 (15,6 %)	35/102 (34,3 %)	89/276 (32,2 %)

ственно у 49 (48 %), 38 (37,3 %) и 47 (46,1 %) исследуемых и снижение ($p < 0,05$) МПКГ медленноволнового δ -диапазона между лобными и затылочными отделами коры у 38 (37,3 %) больных.

Следует подчеркнуть, что в первом периоде исследования, то есть через 15 мин после введения препарата, достоверные изменения ($p < 0,05$) средней МПКГ между симметричными лобными (Fp_1, Fp_2), затылочными (O_1, O_2) и центральными (C_3, C_4) отделами были связаны с динамикой значений МПКГ β 1- и β 2-диапазонов. Были выявлены высокие прямые корреляционные связи (ВПКС, коэффициент корреляции $r \geq 0,8$) между изменениями уровней МПКГ δ -, β 1- и β 2-диапазонов в симметричных лобных отделах, показателей МПКГ δ -, β 1- и β 2-диапазонов и α 1-поддиапазона в симметричных затылочных областях, значений МПКГ δ - и θ -диапазонов в симметричных центральных отделах. Такая связанность процессов отражала раздражение лобных (базальных корковых неспецифических регулирующих систем) и затылочно-центральных областей коры больших полушарий — структур мозга, имеющих в норме относительную самостоятельность генерации биоэлектрической активности.

Через 30 мин после введения препарата L-лизина эсцинат количество высоких прямых корреляционных связей между изменениями показателей МПКГ снижалось. Сохранялись только ВПКС ($r \geq 0,8$) между показателями МПКГ δ -, β 1- и β 2-диапазонов в симметричных затылочных областях и МПКГ β 1- и β 2-диапазонов в симметричных центральных отделах коры, то есть в проекции ствола мозга.

В третьем периоде исследования (через 60 мин после введения препарата) отмечался рост количества высоких прямых корреляционных связей между изменениями показателей МПКГ. Достоверные измене-

ния ($p < 0,05$) средних МПКГ симметричных лобных (F_p, F_{p_2}), затылочных (O_1, O_2), центральных (C_3, C_4) и височных (T_3, T_4) отделов были связаны с динамикой значений МПКГ $\beta 1$ - и $\beta 2$ -диапазонов. Были выявлены высокие прямые корреляционные связи ($r > 0,8$) между изменениями уровней МПКГ θ -, α -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -диапазонов в симметричных лобных отделах, значений МПКГ θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -диапазонов в центральных отделах, показателей МПКГ δ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -диапазонов и $\alpha 1$ -поддиапазона в симметричных затылочных областях, как и в первом периоде исследования. Зафиксированы высокие прямые корреляционные связи между изменениями межполушарной $\beta 2$ -когерентности в затылочных и центральных областях коры.

Представляют интерес ВПКС ($r \geq 0,8$), выявленные между изменениями МПКГ θ - и $\beta 1$ -частотных диапазонов лобных и центральных отделов коры. Сочетанная синхронизация тета-ритма (табл. 33) в данных областях коры (около 15 % всех пациентов во 2-м периоде исследования и около 5 % — в 3-м) отражает недостаточность тормозных влияний лобных отделов и коррелирует со снижением холинергической активности головного мозга. Десинхронизация θ -активности в лобно-центральных отделах полушарий (около 38 % пациентов во 2-м периоде исследования и около 25 % — в третьем) может отражать, таким образом, процессы нормализации тормозных влияний лобных долей на остальные области коры после применения L-лизина эсцината. Следует подчеркнуть, что у пациентов во всех периодах исследования не было зарегистрировано высоких обратных корреляционных взаимосвязей между изменениями показателей МПКГ всех областей коры.

В ответ на введение препарата L-лизина эсцинат установлено большое количество реакций ЦНС, сопровождающихся активацией низко- или, чаще, высокочастотного бета-ритма. Активация бета-активности может свидетельствовать о восстановлении моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии. В первом и третьем периодах исследования — через 15 и 60 мин после введения препарата — у пациентов с ОЦН преобладали симметричные реакции ЦНС III типа, свидетельствующие об активации корковых процессов, то есть о реализации фармакологической реакции на препарат на уровне коры. Во втором периоде исследования отмечалось доминирование реакций II типа, что являлось ЭЭГ-коррелятом реализации фармакологической реакции на введение препарата L-лизина эсцинат на «подкорковом» уровне. Синхронизация альфа-ритма в обеих гемисферах (увеличение МПКГ α -диапазона между всеми симметричными отделами коры) через 30 мин после введения L-лизина эсцината может свидетельствовать об активации подкорковых генераторов данной активности, прежде всего зрительного бугра,

базальных корковых структур мозга. Снижение МПКГ медленноволнового δ -диапазона между лобными и затылочными отделами коры — десинхронизация патологической ЭЭГ-активности через 60 мин после введения L-лизина эсцината — связано с его влиянием на корковые регуляторные процессы.

Таким образом, на основании проведенных исследований и анализа литературы определено, что показаниями для включения в терапию L-лизина эсцината являются посттравматические, интра- и послеоперационные отеки любой локализации и отечно-воспалительные синдромы: отеки головного и спинного мозга, в том числе с субарахноидальными и внутрочерепными гематомами и смещением срединных структур головного мозга; отеки мягких тканей при травмах опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся локальными расстройствами кровообращения и болевым синдромом; отечно-болевые синдромы позвоночника, конечностей, мягких тканей лица; тяжелые нарушения венозного кровообращения нижних конечностей с отечно-воспалительным синдромом при остром тромбозе; послеоперационные отеки любой локализации.

Включение L-лизина эсцината в ранние сроки в комплекс интенсивной терапии поражений мозга оказывает выраженное противоотечное и умеренное нейропротективное действие путем стабилизации сосудистой проницаемости, предупреждения вторичного поражения эндотелия с уменьшением микрососудистой дисфункции и дистрофических изменений в нейронах.

Раннее применение L-лизина эсцината имеет более значимый клинический эффект, что позволяет рекомендовать его для профилактики и лечения отека любой этиологии начиная с догоспитального этапа, а также для профилактики операционных повреждений.

Дальнейшее изучение возможности профилактики и лечения отека в различных областях медицины позволит расширить границы применения L-лизина эсцината. Перспективными являются исследования возможности применения данного препарата для купирования локальных отеков в зоне инфаркта миокарда, в оперативной офтальмологии, урологии, челюстно-лицевой хирургии и во многих других отраслях медицины.

Следует помнить, что при тяжелых заболеваниях и повреждениях, сопровождающихся отеком, нет и не может быть единого универсального средства или метода лечения, кардинально меняющего течение процесса. Прогноз для жизни и восстановления прежде всего функции головного и спинного мозга определяется разумным сочетани-

ем своевременных общих и специфических интенсивных лечебных мероприятий с момента катастрофы.

В связи с пониманием роли NO-синтазы в глутамат-кальциевом каскаде ишемического повреждения мозга проводятся интенсивные работы по изучению антиоксидантных и церебропротективных свойств ингибиторов NO-синтазы. Экспериментальными работами показана эффективность применения N-метил-L-аргинина, N-нитро-L-аргинина, 7-нитроиндазола и 1-(2-флуорометилфенил)-имидазола в условиях фокальной и глобальной церебральной ишемии. Назначение вышеуказанных ингибиторов NO-синтазы экспериментальным животным понижало показатель летальности, уменьшало размер инфарктной зоны, снижало уровень биомаркеров повреждения мозга и оксидативного стресса. Наиболее мощный церебропротективный эффект оказывало назначение N-нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг, блокирующей исключительно индуцибельную NO-синтазу [263].

При увеличении дозы N-нитро-L-аргинина (250–300 мг/кг), при которой происходит ингибирование как индуцибельной, так и нейрональной и эндотелиальной форм NO-синтазы, наблюдали уменьшение церебропротективного действия, а в некоторых случаях отмечали полное исчезновение эффекта.

Безусловный интерес представляет и тот факт, что N-нитро-L-аргинин (10 мг/кг) обладает церебропротективными свойствами даже при задержке лечения на 24 часа в условиях церебральной ишемии.

В настоящее время углубленные доклинические испытания проходят антиоксиданты растительного происхождения — цитофлавин, эноксилол и нейрострол, являющиеся эффективными «ловушками» АФК. Так, нейрострол в условиях переносимой глобальной ишемии уменьшал образование АФК, тормозил образование провоспалительных цитокинов, а также улучшал память и обучаемость животных на различных моделях обучения и психомоторных тестах. Цитофлавин и эноксилол достоверно повышали выживаемость животных, уменьшали явления неврологического и когнитивного дефицита при окклюзии обеих сонных артерий, окклюзии средней мозговой артерии, временной глобальной ишемии мозга как при профилактическом, так и при лечебном режиме введения.

Назначение в острый период церебральной ишемии α -токоферола, как показывает ряд исследований, не оказывает сколько-либо значимого терапевтического действия, однако в последнее время α -токоферол с успехом стали назначать в восстановительный период инсульта и при терапии болезни Альцгеймера не только для нормализации оксидантного гомеостаза, но и для торможения апоптоза [264].

На сегодня в качестве церебропротекторов с выраженным антиоксидантным действием проходят доклинические испытания синтетические аналоги α -токоферола — троллокс, раксифлат и MDL-7418DA.

Мелатонин

В последней трети XX века выяснилось, что гормон мелатонин (МТ) выполняют чрезвычайно важные, подчас ни с чем не сравнимые функции. Было обнаружено, что посредством мелатонина обеспечивается защита мозга и всего организма в целом от любых неблагоприятных воздействий экзогенного и эндогенного происхождения, мелатонин выступает в роли своеобразного антистрессорного механизма [265–268]. В связи с этим эпифизарный контроль оказывается необходимым для полноценной работы здорового мозга, а его недостаточность априори должна способствовать развитию самых разных видов церебральной патологии либо непременно сопутствовать им. Поэтому весьма актуально на уровне современных знаний оценить вероятную связь некоторых неврологических заболеваний с состоянием секреторной активности эпифиза и терапевтические возможности МТ.

Биологические особенности эпифизарного мелатонина

За последние годы получено достаточно много сведений по вопросам биологии эпифиза и МТ. Из ранее известных данных можно привести следующие, необходимые для понимания природы нейротропной активности МТ.

Во-первых, синтезируется гормон в специфических клеточных элементах железы (пинеалоцитах) из предшественника серотонина. Синтез и поступление МТ в кровь имеет четко выраженную суточную периодичность с максимумом выработки в темную фазу суточного цикла. На свету этот процесс тормозится.

Во-вторых, хотя самое активное образование МТ происходит в эпифизе, его источником служат также другие органы и ткани (сетчатка, желудочно-кишечный тракт, клетки крови и т.д.). Тем не менее в управлении деятельностью мозга главная роль отводится эпифизарному МТ. Это связано с тем, что из железы он поступает в капиллярную сеть церебральных сосудов и цереброспинальную жидкость. Знаменательный факт: по некоторым расчетам, в последней его содержание оказывается в 10–20, а в ткани гипоталамуса даже в 50 раз выше, чем в плазме крови.

В-третьих, благодаря своей высокой липофильности экзогенный гормон даже при внутривенном введении легко и быстро (в течение нескольких минут) проникает в мозговые структуры. Здесь его мишенью оказываются специализированные рецепторы, которые различают по функции — возбуждающие и тормозные, а также по локализации в

нейроне — мембранные и ядерные. Кроме того, возможно и непосредственное взаимодействие МТ с некоторыми внутриклеточными метаболитами (кальмодулин, свободные радикалы и т.п.). Существенно, что МТ-рецепторы широко представлены в образованиях мозга, непосредственно участвующих в организации познавательной деятельности, психических и психомоторных актов (неокортекс, гиппокамп, полосатое тело, мезэнцефалические ядра и др.).

В-четвертых, биологическая роль МТ сводится к регуляции многих физиологических функций, в том числе различных видов мозговой деятельности. Наиболее убедительно обоснованы его сомногенные свойства, в силу чего одним из первых показаний для применения гормона в клинике служат расстройства сна. У него установлены анксиолитическая активность за счет угнетающего влияния на эмоциогенные структуры мозга, способность ослаблять депрессивные проявления.

Важным условием многих нейротропных эффектов является, по-видимому, ритморганизующее действие МТ. Будучи естественным хронобиотиком, синхронизирующим разные (прежде всего циркадные) биоритмы, он вторично способствует нормализации мозговых процессов, особенно если они выведены из состояния функционального равновесия. В реализации этой роли МТ самым непосредственным образом заинтересованы супрахиазматические ядра гипоталамуса, являющиеся пейсмейкером циркадной ритмики.

В целом сегодня складывается впечатление, что без отклонений в работе эпифиза не обходится ни одна человеческая патология, в том числе нарушение мозгового кровообращения.

Как установлено на различных экспериментальных моделях острого нарушения кровообращения в головном мозге (глобальная или фокальная ишемия за счет окклюзии артерий, фототромбоз, черепно-мозговая травма и т.д.), главным патогенетическим фактором последующей гибели нервных клеток, как было подробно описано выше, служит развитие оксидантного стресса. Повышенному образованию нейротоксических свободнорадикальных соединений и аккумуляции внутриклеточного кальция способствуют накопление глутамата и окиси азота. Гибель нейронов возрастает из-за усиления апоптоза, снижения уровня нейротрофических факторов роста, активации воспаления. И на все эти процессы МТ способен оказывать ингибирующее действие.

Так, в опытах на грызунах (мыши, крысы, суслики) на моделях расстройств мозговой гемодинамики он неизменно оказывал отчетливый нейропротективный эффект [269]. При введении средних по величине доз гормона (4–5 мг/кг) предварительно или в первые 1–2 часа после пережатия срединной мозговой артерии либо кортикального фототромбоза у крыс

существенно (на 40–50 %) ограничивалась зона инфаркта мозга без гемодинамических сдвигов. Защитный эффект показан посредством магнитно-ядерного резонанса и по данным морфометрических характеристик нейронов различных церебральных образований (неокортекса, гиппокампа, стриатума), где благодаря гормону удавалось сохранить значительное число клеточных элементов. При этом ограничивалось нейротоксическое воздействие на них окиси азота и возбуждающих аминокислот (глутамата, каина-та) с одновременным уменьшением выраженности мозгового отека.

В пользу того, что МТ изначально входит в естественную систему защиты мозга от ишемического повреждения, как уже говорилось выше, свидетельствуют результаты опытов на животных, у которых разными способами (экстирпация эпифиза, длительное содержание при ярком освещении) создавали дефицит гормона. В таких условиях оказывались гораздо значительно больше размеры инфаркта мозговой ткани при моделировании инсульта путем кортикального фототромбоза или локальной окклюзии срединной церебральной артерии, тогда как инъекции МТ на фоне, например, эпифизэктомии продолжали обеспечивать отчетливую защиту от ишемии разного происхождения [270, 271].

Подтверждением причинно-следственных отношений между естественной выработкой МТ и ухудшением мозгового кровообращения могут служить и пока еще немногочисленные результаты исследований на людях. В частности, как показано на больных ишемическим инсультом, у них оказывается резко дезорганизованной нормальная секреторная активность эпифиза. По сравнению со здоровыми субъектами у таких лиц обнаруживается отсутствие ночного подъема плазменной концентрации МТ, что совпадает с нарушением нормального соотношения кортизол/МТ и дефектами в иммунном статусе, а также поведенческими расстройствами (бессонница, рост депрессии) [272].

Такого рода факты позволили рекомендовать профилактическое использование таблеток МТ пациентам с высоким риском развития инсульта сразу после возникновения первых признаков грядущего эксцесса. Кроме того, учитывая способность гормона потенцировать действие многих нейротропных средств [273], полагают клинически оправданным сочетание его с другими церебропротекторами [274].

С учетом подобных сведений вполне объяснимы терапевтические возможности МТ и при травматическом повреждении мозга. У мышей с закрытой черепно-мозговой травмой МТ эффективно ликвидировал поведенческие нарушения и вдвое уменьшал размеры повреждения мозга. Наиболее успешно он действовал в ранние сроки травматизации, что совпадало с повышением уровня в мозговой ткани низкомолекулярных антиоксидантов [275, 276].

Известно, что по мере старения в различных органах и тканях неизбежно прогрессирует дегенерация клеточных элементов. Разумеется, она происходит и в мозговых структурах, среди прочего, как отмечалось, совпадая по времени с инволюцией эпифиза и ослаблением его секреторной активности. Учитывая биологические свойства МТ, правомерно априори предполагать связь церебральных нейродегенеративных процессов, сопутствующих естественному (физиологическому) старению, с нарастающей недостаточностью гормона. Однако такая зависимость становится еще более очевидной, когда нейродегенерация принимает выраженный патологический характер. Это целиком подтверждает анализ современных исследований, которые посвящены экспериментальной и клинической патофизиологии заболеваний, подобных болезням Альцгеймера и Паркинсона.

Согласно общеизвестным сведениям болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой зависимую от возраста нейродегенеративную патологию с прогрессивным ухудшением когнитивных функций, в первую очередь в виде ослабления памяти, процессов восприятия и внимания. В конечном счете БА завершается развитием тяжелого дементного состояния.

В настоящее время представлено, пожалуй, наибольшее количество доказательств в пользу прямой заинтересованности дефицита МТ в происхождении именно данного заболевания. Они уже обобщены в целой серии обзорных публикаций, в кратком виде эта обширная информация может быть сведена к нескольким основным положениям.

Так, у пожилых людей, особенно у лиц, страдающих БА, показаны серьезные отклонения в секреторной деятельности эпифиза, которые проявляются в снижении обычного ночного подъема плазменной концентрации гормона, изменении паттерна его выработки со смещением акрофазы на более ранние или поздние ночные часы. Знаменательно, что обычно повышенная концентрация МТ в спинномозговой жидкости снижается даже на доклинических стадиях БА, еще до возникновения когнитивных расстройств. Это позволяет использовать данный показатель в качестве своего рода раннего маркера заболевания. С возрастом и гораздо резче у больных БА меняются также содержание эпифизарного серотонина в качестве основного прекурсора МТ, плотность и аффинность специфических мелатониновых рецепторов в мозговых структурах и периферических тканях.

Мелатониновая недостаточность, по-видимому, должна быть отнесена к одному из важных патогенетических факторов БА, определяемых на клеточном уровне, по целому ряду причин. По современным представлениям, ведущую роль среди них играет формирование цито-

токсического амилоидного пептида в виде экстрацеллюлярных бляшек и внутриклеточных нейрофибрилярных сплетений. Амилоидный пептид запускает целый ряд нейротоксических эффектов из-за активации кальциевых каналов нейрональных мембран, повышенного накопления внутриклеточных ионов кальция и запуска свободнорадикальных процессов с формированием оксидантного стресса, митохондриальной дисфункции, а также в результате экспрессии генов — индукторов апоптоза. Кроме того, амилоид индуцирует иммунное воспаление, активируя макрофаги микроглии. В патогенезе БА заинтересованы и митохондриальная дисфункция, способствующая дефектам энергетического обмена в пораженной мозговой ткани, и генетическая предрасположенность в виде образования патологических форм аполипопротеина Е как фактора риска болезни.

Учитывая то обстоятельство, что важнейшей биологической задачей МТ является организация циркадного периодизма, особое значение приобретает роль хронобиологических нарушений в развитии БА. Для болезни характерны грубые изменения в базальном цикле «сон — бодрствование», с регулярными нарушениями ночного сна, интрасомническими расстройствами (по объективным критериям практически у 100 % больных), деформацией суточной кривой температурной реакции и динамики выработки гормонов, в частности глюкокортикоидов. Все это предрасполагает к ослаблению физической и мнестической активности людей, в том числе к ухудшению памяти.

Дефекты в циркадной системе обусловлены как первичными, указанными выше, отклонениями в выработке МТ при БА, так и вторичными сдвигами в работе эпифиза из-за слабости норадренергического контроля за его деятельностью и поломки нормальных отношений с пейсмейкером циркадного ритма — супрахиазматическими ядрами гипоталамуса. Существенная деталь: последние в посмертных образцах мозга больных БА имеют пониженную плотность клеточных элементов, что, очевидно, и обуславливает выраженную перестройку системы «сон — бодрствование». В связи с этим следует обратить внимание на показательный факт: с помощью хронобиологических подходов, только за счет организации более четкого суточного периодизма порой удается ослабить некоторые клинические проявления БА.

Как свидетельствуют экспериментальные наблюдения и исследования на людях, МТ способен оказывать оптимизирующее влияние на когнитивную сферу. По данным Э.Б. Арушанян, мелатонин (препарат мелаксен, «Юнифарм, Инк.») улучшает пространственную память у интактных крыс, ускоряя их обучение в водном лабиринте Морриса, тогда как удаление эпифиза приводит к обратному результату. При мо-

делировании у мышей и крыс когнитивной патологии аппликациями в гиппокамп амилоидного пептида либо интрацестернальным введением нейротоксина азиридина, избирательно повреждающего холинергические нейроны в основании переднего мозга, повторное применение МТ в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мг/кг) давало ощутимый терапевтический эффект. У животных заметно улучшалась пространственная ориентация в водном лабиринте с одновременным ограничением выраженности сопутствующих патохимических сдвигов в мозговой ткани.

Под влиянием МТ обнаружено улучшение когнитивных процессов и у людей. После его регулярного использования (в дозе около 1 мг) молодые люди отмечали отставленное во времени увеличение объема зрительной и слуховой памяти. Оптимизация познавательной деятельности человека может быть связана и с выявленной нами способностью МТ (мелаксен) снижать пороги зрительного восприятия. Особенно четко такая способность выражена у лиц старшей возрастной группы без каких-либо признаков органической церебральной патологии.

С учетом приведенных сведений правомерно ожидать, что МТ должен оказаться эффективным и у больных БА. Тем не менее, несмотря на существование ряда исследований в этом направлении, пока нет достаточных оснований, чтобы однозначно рассматривать мелатонин в качестве надежного антидементного средства. Длительное (от 3 недель и более) назначение МТ (в дозах 3–6 мг) при БА, несомненно, улучшало состояние пациентов, прежде всего за счет ограничения сопутствующих хронобиологических расстройств в виде нарушений сна, повышенной депрессивности. Однако результативность гормона в отношении основных клинических симптомов самого заболевания существенно варьирует в пределах даже ограниченного контингента больных. Возможно, требуется сугубо индивидуальный подход с целью выявления среди них более чувствительных лиц, которые обладают особенно грубыми сдвигами в эпифизарной активности либо генетически детерминированными отклонениями в числе/аффинности специфических МТ-рецепторов.

Паркинсонизм представляет собой другую относительно распространенную форму нейродегенеративной патологии, связанную со снижением уровня стриатного дофамина в силу перерождения дофаминергических клеток черной субстанции и нарушения ее взаимодействия с полосатым телом. Это ведет к развитию моторных расстройств, которые сопровождаются сдвигами в познавательной деятельности человека и животных.

На возможную патогенетическую зависимость болезни Паркинсона (БП) от дефектов в выработке МТ со всей определенностью указывают отдельные клинические и экспериментальные наблюдения. Так, у боль-

ных паркинсонизмом нарушена динамика секреторной активности эпифиза в виде снижения ночной выработки гормона. Лечение дофаминомиметическими препаратами, в частности посредством леводопы, удается нормализовать данный процесс по сравнению с лицами, не получавшими антипаркинсонической терапии. Применяемая с лечебной целью у таких пациентов электростимуляция бледного шара, ослабляя моторную симптоматику, одновременно восстанавливает обычное плазменное содержание МТ [277–279].

Причину указанных фактов надо искать в том, что в естественных условиях МТ, по-видимому, способен выполнять функцию модулятора центральной, в частности нигростриарной, дофаминергической передачи. Подобная модуляторная роль показана нами в опытах на крысах, отравленных дофаминомиметиками, которым удаляли эпифиз либо вводили экзогенный МТ (1 мг/кг). Эти вмешательства разнонаправленно меняли поведенческие проявления дофаминергической гиперактивности [280]. Свидетельством существования такого рода гормонального контроля служат и результаты опытов с прямой регистрацией спонтанной электрической активности как стриарных, так и нигральных нейронов при использовании МТ. В широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мг/кг) гормон отчетливо меняет их ритмику [281].

В связи с этим интересно, что секреторная деятельность самого эпифиза, в свою очередь, находится под контролем дофаминергических механизмов. Блокаторы дофаминовых рецепторов ограничивают, тогда как диоксифенилаланин (ДОФА) со своими антипаркинсоническими свойствами усиливает выработку МТ железой [282, 283].

В качестве модели БП в эксперименте чаще всего используют поведенческие расстройства, возникающие у крыс или обезьян после локального введения в черную субстанцию нейротоксинов 6-оксидофамина (6-ОДА) либо МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина). При этом наблюдаются типичные для заболевания акинезия, ригидность и тремор, которые сопровождаются нарушениями синаптической роли нигростриарного дофамина с одновременными отклонениями в концентрации плазменного МТ. Кроме того, в подобных случаях страдает нормальное соотношение МТ и моноаминов в полосатом теле.

На различных моделях паркинсонизма у МТ выявлены отчетливые нейропротективные свойства. При хроническом введении МТ в дозе 1–5 мг/кг установлено ослабление поведенческих нарушений со стороны моторики и условнорефлекторной деятельности, обусловленных внутримозговыми инъекциями 6-ОДА или МФТП крысам. Одновременно предупреждаются гибель дофаминергических нейронов черной субстанции, снижение в стриатуме активности тирозингидроксилазы и содержа-

ния дофамина [284, 285]. Профилактическое использование агонистов МТ также позволяет улучшить двигательную активность и ограничить смертность животных, получавших 6-ОДА [286].

В то же время эпифизэктомия или длительное экспонирование животных на ярком свете, подавляющее естественную выработку МТ, утяжеляют моторную и когнитивную патологию у животных с внутринигральными аппликациями нейротоксинов [287].

Дегенеративные сдвиги в дофаминергических нейронах черной субстанции при нейротоксическом моделировании паркинсонизма сопровождаются формированием оксидантного стресса из-за повышенного образования свободнорадикальных соединений. Причиной гибели клеток служат не только усиление процессов перекисного окисления липидов и белков, но также активация апоптоза и поражение митохондриальных функций. Как установлено, МТ способен нейтрализовать такого рода патохимические сдвиги в нигростриарной системе. Очевидно, прежде всего в силу этого предварительное введение гормона (10 мг/кг) позволяет защитить нейроны черной субстанции от повреждения и облегчить репаративные процессы в нигростриарных дофаминергических синапсах [288–290].

Как в клинической картине БП, так и в поведении животных при экспериментальном моделировании патологии обычно присутствует хронобиологический дефект. Его показателем служат часто встречающиеся у больных БП расстройства ночного сна, а в эксперименте — изменение у крыс кривой циркадной локомоции и суточной динамики температуры тела. Нарушения сна носят разнообразный характер и проявляются как в изменении его сроков, так и в представленности отдельных стадий.

После внутривенного введения МТ пациентам с начальными формами БП описано появление сонливости при одновременном ослаблении тремора и ригидности на фоне замедления ЭЭГ-ритмики [291]. В то же время у пожилых людей с выраженной паркинсонической симптоматикой МТ, по наблюдениям различных авторов, мало эффективен в отношении моторных расстройств, что вполне объяснимо, коль скоро в таких случаях имеет место далеко зашедший нейродегенеративный процесс. Правда, даже недельного применения гормона в дозе 5 мг бывает достаточно, чтобы отметить у больных заметное улучшение ночного сна и ослабление связанных с этим ментальных нарушений.

Наряду с перечисленными заболеваниями МТ может оказаться потенциально надежным средством при борьбе с судорожными состояниями. Экспериментальные доказательства наличия у гормона противосудорожной активности следует отнести, пожалуй, к числу самых первых исследований в области фармакологии МТ.

Как было показано в опытах на мышах и крысах, инъекции очень высоких доз МТ (до 200 и даже 400 мг/кг!) наряду с ограничением локомоторной активности животных препятствовали развитию коразоловых судорог, а его внутрижелудочковое введение кошкам подавляло оубаиновые конвульсии [292, 293]. С другой стороны, удаление эпифиза облегчало формирование эпилептиформной активности у кроликов и сусликов, МТ же на таком фоне обеспечивал защитный эффект. Эпилептогенезу способствовали и интрацестернальные введения антител к МТ.

Позднее такого рода находки были подтверждены и уточнены. У мышей и крыс МТ демонстрировал противосудорожное действие на модели максимального электрошока и посттравматических конвульсий, при судорогах, спровоцированных нейротоксичностью возбуждающих аминокислот (каината, квинолината, глутамата). Повышая порог электрошока (и здесь в довольно большой дозе — 50 мг/кг), он в то же время отчетливо потенцировал противосудорожную активность карбамазепина и фенобарбитала [294–296].

Антиконвульсантные свойства МТ, очевидно, во многом зависят от подавления внутриклеточной аккумуляции ионов кальция и его антиоксидантной активности. Уже в низкой дозировке (2,5 мг/кг), ограничивая поведенческие и биохимические нарушения, сопровождающие каинатные судороги у крыс, гормон уменьшает эксайтотоксическую гибель нейронов и апоптоз в гиппокампе, амигдале, периформной коре [297, 298].

С учетом подобных сведений возникает вопрос о вероятной заинтересованности эпифизарной дисфункции в генезе эпилептической болезни. Вполне возможно, что дефицит МТ следует рассматривать среди факторов, предрасполагающих к ее возникновению. По крайней мере есть указания на отклонения в ночной секреторной активности железы у больных, страдающих активной формой эпилепсии. В отличие от нормальных субъектов пациенты обнаруживают также резкое усиление экскреции с мочой 6-сульфатокси-мелатонина [299].

Если в результате подобных сдвигов в организме возникает недостаточность МТ, то она может быть одной из причин повышенной генерации в мозговой ткани свободных радикалов, которая неизменно сопутствует эпилептическому процессу. Между тем назначение МТ (3 или 9 мг) детям с эпилептическими судорогами потенцирует противосудорожный эффект вальпроата параллельно возрастанию антиоксидантных свойств крови и увеличению активности глутатионредуктазы. Более того, эпифизарный гормон при длительном (3 месяца) применении в комбинации с традиционной антиэпилептической терапией давал положительный клинический результат даже в тех случаях, когда в изо-

лированном виде она уже не приносила успеха и дети переставали на нее реагировать [300, 301].

В основе описанных неврологических заболеваний головного мозга на молекулярном уровне лежат во многом сходные патохимические процессы, которые служат мишенью для действия МТ, что и обуславливает его нейропротективные свойства. Прежде всего морфологическое повреждение мозговой ткани вне зависимости от происхождения (ишемия, травма, любая нейроинтоксикация) сопровождается развитием оксидантного стресса.

Антиоксидантная активность гормона — сложный, многофакторный феномен. Так, МТ способен прямо нейтрализовать свободные радикалы. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам, он и его метаболиты в этом отношении подчас превосходят традиционные антиоксиданты (типа аскорбата, витамина Е). Одновременно МТ через активацию ферментов усиливает образование глутатиона, стимулирует супероксиддисмутазу и каталазу, за счет чего баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами в конечном счете смещается в пользу первых.

От антиоксидантного эффекта гормона в первую очередь зависят его ингибирующее влияние на амилоидогенез в нейронах при БА и защита от токсического повреждения клеток черной субстанции в случае БП. МТ препятствует образованию прекурсора β -амилоида и формированию амилоидных сплетений (фибриллогенез). Подобные факты, убедительно показанные в эксперименте и на клиническом материале, объясняют целесообразность дальнейших испытаний МТ в качестве ноотропного средства при лечении нейродегенеративных заболеваний.

К числу наиболее значимых последствий оксидантного стресса, сопровождающего инсульт, черепно-мозговую травму, различные нейроинтоксикации, следует отнести и упомянутую выше патологическую гиперактивность глутаминовой кислоты. Ее аккумуляция в синапсах и межклеточном пространстве ведет к запуску глутамат-кальциевого каскада. Через возбуждение N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов глутамат обуславливает раскрытие каналов в нейрональных мембранах для ионов кальция и внутриклеточное накопление их в больших количествах, что неизбежно определяет повреждение клеточных структур.

МТ отчетливо сдерживает глутаматную нейротоксичность. Как установлено на культуре изолированных кортикальных нейронов, их повреждение при избытке глутамата или NMDA заметно тормозилось после добавления в инкубационную среду МТ. Это происходит в определенной мере за счет его способности связывать кальмодулин и ограничивать функцию NMDA-рецепторов; эпифизэктомия же, напротив,

приводит к увеличению плотности последних с одновременным усилением ПОЛ в различных мозговых образованиях. Следует также принимать в расчет, что МТ входит в естественную систему защиты нейронов от агрессии окиси азота (NO), накопление которой среди прочего потенцирует глутаматную нейротоксичность.

Снижение уровня NO под влиянием МТ, в том числе за счет ингибирования NO-синтазы, ограничивает масштабы апоптоза, в провокации которого самой NO принадлежит важное место. Апоптоз как генетически запрограммированная смерть различных церебральных нейронов резко усиливается при ишемии мозга и нейродегенеративной патологии. МТ заметно тормозит апоптозную гибель клеток, подавляя заключительный этап фатального процесса и предупреждая фрагментацию ДНК нейронов. Причиной может быть усиление гормоном экспрессии в мозговой ткани мРНК белков — ингибиторов апоптоза.

При различных формах органической церебральной патологии (в первую очередь при ишемии разного генеза) возникающая гипоксия отрицательно сказывается на сопряженном окислительном фосфорилировании и энергетическом потенциале нервных клеток. Дефекты в митохондриальной функции, в свою очередь, могут обуславливать гиперфосфорилирование белков и дезорганизацию цитоскелета. МТ, нормализуя деятельность митохондрий, не только ограничивает указанные нарушения, но и восстанавливает тирозинкиназный рецепторный аппарат. Последний является важным элементом системы фосфорилирования и участвует в репаративных процессах нервной ткани за счет вовлечения нейротрофинов. Судя по результатам недавних исследований на изолированных клетках нейробластомы, посредством МТ удается нормализовать тирозинкиназу и усилить экспрессию некоторых нейротрофинов [302].

Все вышеприведенные данные свидетельствуют, что гормон мелатонин обнаруживает четко выраженные нейропротективные свойства, которые базируются на множестве важных факторов и которые могут быть использованы с лечебными целями. Однако следует отметить, что значительная часть убедительных доказательств лечебных возможностей МТ представлена пока лишь на экспериментальном материале. Отсюда вполне очевидно, что для успешного внедрения МТ в медицинскую практику в качестве эффективного лекарственного средства сегодня необходимы дополнительные широкомасштабные рандомизированные исследования, контролируемые двойным слепым методом.

Цитиколин

В последнее время внимание экспериментаторов и клиницистов привлек к себе препарат *цитиколин* (цитидин-5'-дифосфохолин, или

ЦДФ-холин) — соединение, присутствующее во всех клетках человеческого организма. ЦДФ-холин участвует в синтезе фосфатидилхолина — основного мозгового фосфолипида. Цитиколин уменьшает потерю фосфатидилхолина, распадающегося при ишемии головного мозга до жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Холин, входящий в состав цитиколина, служит основой для образования ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге во многом обуславливает развитие нарушений памяти и других когнитивных функций [303–311].

Цитиколин при приеме внутрь хорошо всасывается, его содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика: первый — через 1 ч после приема, второй — через 24 ч. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и служат основой для образования цитиколина в веществе головного мозга. Цитиколин выделяется из организма с мочой и при дыхании.

В клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями нервной системы и добровольцев отмечена безопасность лечения цитиколином. Анализ побочных эффектов на фоне терапии цитиколином у 2817 пожилых больных (60–80 лет) показал, что побочные эффекты встречаются сравнительно редко, протекают легко и обычно не требуют отмены лечения. Среди указанных больных зарегистрирован 151 случай проявления побочных эффектов (около 5 %): наиболее частыми были периодические боли в желудке или диарея (102 случая), реже наблюдались артериальная гипотензия, брадикардия или тахикардия (16 случаев).

Экспериментальные исследования. При развитии ишемии головного мозга снижается уровень аденозинтрифосфата, что приводит к утечке ионов через клеточные мембраны, деполяризации мембран, высвобождению глутамата и других возбуждающих аминокислот, приводящих к гибели нейронов по механизмам апоптоза и некроза. В экспериментальных исследованиях показано снижение активности участвующих в апоптозе нейронов каспаз и прокаспаз при введении цитиколина. Цитиколин уменьшает потерю фосфолипидов, снижает образование полиненасыщенных жирных кислот, замедляет процессы перекисного окисления липидов.

В экспериментальной модели инсульта у крыс изучалось влияние различных доз цитиколина (100 и 500 мг/кг) в сравнении с плацебо в течение 6 сут. В группе крыс, получавших большие дозы цитиколина, отмечено уменьшение объема инфаркта, а также уменьшение степени отека головного мозга.

В другом экспериментальном исследовании отмечено улучшение функционального восстановления при длительном (28 сут.) использовании цитиколина после развития инсульта.

Показано положительное влияние цитиколина при его использовании в качестве дополнения к тромболитису в экспериментальной модели эмболического инсульта: размер инфаркта головного мозга был достоверно меньше, а функциональное восстановление было лучше в группах крыс, получавших как тромболитик, так и цитиколин в больших дозах (без тромболитика).

В экспериментальной модели эмболического инсульта сравнивалась эффективность цитиколина, назначаемого до или после введения тромболитика (тканевого активатора плазминогена). Экспериментальные животные были разделены на пять групп: 1) контрольная; 2) с применением тромболитика в дозе 5 мг/кг через 30 мин после развития инсульта; 3) с применением цитиколина по 250 мг/кг через 10 мин, 24 и 48 ч после развития инсульта; 4) с применением комбинации тромболитика с цитиколином, вводимым до тромболитика; 5) комбинация тромболитика с цитиколином, вводимым через 10 мин после тромболитика. В группе экспериментальных животных, которые получили комбинацию тромболитика с цитиколином, вводимым после тромболитика, установлено снижение частоты смертельных исходов и объема инфаркта головного мозга в сравнении с контрольной группой. При введении цитиколина до тромболитика не отмечено преимуществ перед применением только тромболитика. Авторы связывают эффективность цитиколина, введенного после тромболитика, с обеспечением защиты вещества головного мозга от повреждения, возникающего при реперфузии вследствие тромболитика.

Положительный результат получен и при использовании цитиколина в качестве дополнения к другому тромболитику — урокиназе.

В экспериментальных исследованиях показано, что цитиколин уменьшает расстройства памяти и поведения животных.

Ишемический инсульт. Цитиколин последние 30 лет активно изучается в качестве нейропротектора. Несколько плацебо-контролируемых исследований в Западной Европе и Японии показали улучшение восстановления неврологических функций у больных, принимающих цитиколин в остром периоде ишемического инсульта. Отмечено и положительное влияние цитиколина на память и другие когнитивные функции у больных ишемическим инсультом. В исследованиях с использованием повторных магнитно-резонансных томограмм головного мозга показано уменьшение объема повреждения головного мозга на фоне приема цитиколина.

В одном из многоцентровых плацебо-контролируемых исследований (Япония) изучалась эффективность цитиколина в дозе 1000 мг/сут в течение 14 дней заболевания. 272 больных со средним или тяжелым ишемическим инсультом методом рандомизации были разделены на две группы: 133 пациента получали цитиколин, 139 — плацебо. Результаты исследования показали положительное влияние цитиколина на уровень сознания у больных с тяжелым инсультом. На 14-й день заболевания существенное улучшение состояния отмечено у 54 % больных, которых лечили цитиколином, и только у 29 % — в группе применения плацебо, что свидетельствует о положительном влиянии цитиколина, назначаемого в первые сутки ишемического инсульта, на восстановление неврологических функций.

Наиболее крупные многоцентровые плацебо-контролируемые двойные слепые исследования эффективности цитиколина при ишемическом инсульте были проведены в США. В одном из них сравнивалась эффективность различных доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) и плацебо у 259 больных ишемическим инсультом. Все больные (65 человек в каждой из групп применения цитиколина и 64 — в группе принимавших плацебо) получали цитиколин или плацебо с первых суток заболевания. Лечение продолжалось в течение 6 нед. с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. Эффективность терапии оценивали по выраженности неврологического дефицита по Американской шкале тяжести инсульта, степень инвалидности — по индексу Бартел и шкале Рэнкина, когнитивные функции — по краткой шкале оценки психического статуса. По всем критериям на 12-й неделе от начала развития инсульта отмечено улучшение в группе больных, принимавших цитиколин, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо. Значительная степень восстановления неврологических функций (90 баллов и более по индексу Бартел) через 12 нед. от начала развития инсульта (первичная цель исследования) достоверно чаще отмечалась в группе больных, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг/сут, в сравнении с группой лиц, получавших плацебо. На основании полученных результатов авторы исследования рекомендовали дозу 500 мг цитиколина в сутки в течение 6 нед., начиная с первых суток развития ишемического инсульта.

В следующем исследовании сравнивалась эффективность цитиколина, принимаемого внутрь в дозе 500 мг/сут, и плацебо у 394 больных ишемическим инсультом. В исследование включались пациенты с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, у которых степень неврологического дефицита составляла 5 и более баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта. В целом не отмечено достоверного улучшения восстановления (по индексу Бартел и

Американской шкале оценки тяжести инсульта) у больных, принимавших цитиколин в течение 6 нед., в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо, через 12 нед. от начала развития инсульта. В определенной степени это могло быть обусловлено тем, что в группе применения плацебо оказались больные с исходно более легкой степенью инсульта (8 баллов и менее по Американской шкале оценки тяжести инсульта имели 22 % больных в группе лечения и 34 % больных в группе применения плацебо). Анализ эффективности лечения у больных, имеющих исходно значительную степень неврологического дефицита (8 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта), показал, что очень хорошее восстановление (95 баллов и более по индексу Бартел) чаще встречалось в группе больных, получавших цитиколин (33 %), чем в группе применения плацебо ($p = 0,05$). Авторы делают вывод: цитиколин эффективен у больных с умеренной и значительной степенью неврологического дефицита (8 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта).

Еще в одном исследовании оценивалась эффективность цитиколина в дозе 2000 мг/сут (перорально в два приема) у 899 больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии. Лечение начиналось в первые сутки развития инсульта, продолжаясь в течение 6 нед. с последующим наблюдением в течение еще 6 нед. В исследовании включались больные, имеющие не менее 8 баллов по Американской шкале тяжести инсульта. Конечной точкой исследования было значительное восстановление неврологических функций (на 7 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта) через 12 нед. с момента развития инсульта. В конце лечения значительная степень восстановления отмечена у 52 % больных, которых лечили цитиколином, и у 51 % больных в группе применения плацебо (различия недостоверны). Однако очень хорошее восстановление (инвалидность по шкале Рэнкина 0–1 балл) достоверно чаще отмечалось в группе больных, принимавших цитиколин (26 %), чем в группе больных, получавших плацебо (20 % случаев; $p = 0,025$).

Был проведен анализ эффективности перорального применения цитиколина на основе результатов нескольких плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивались различные дозы цитиколина (500, 1000 и 2000 мг/сут) при ишемическом инсульте. В анализ было включено 789 больных, получавших цитиколин, и 583 больных, получавших плацебо, исходно имевших инсульт средней или тяжелой степени выраженности (8 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта). Значительное восстановление (степень инвалидности по шкале Рэнкина 1 балл или менее, степень инвалидности по шкале Бартел

95 баллов и более, регрессирование неврологических расстройств на 8 баллов и более по Американской шкале оценки тяжести инсульта) имело место у 25,2 % больных, получавших цитиколин, и достоверно реже ($p = 0,003$) — у 20,2 % больных — в группе применения плацебо. Наиболее часто (27,9 %) значительное восстановление наблюдалось у больных, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут. Безопасность перорального применения цитиколина не отличалась от плацебо. Авторы анализа делают вывод, что пероральное применение цитиколина повышает вероятность значительного восстановления через 3 мес. с момента развития ишемического инсульта средней или тяжелой степени выраженности.

Положительное влияние цитиколин оказывает при расстройствах памяти и поведения у пожилых пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Это заключение сделано на основе анализа результатов 14 исследований, в которых оценивалось влияние цитиколина на когнитивные функции у пожилых больных, имеющих расстройство памяти вследствие хронических цереброваскулярных заболеваний, умеренное когнитивное расстройство или деменцию сосудистого генеза. В этих исследованиях лечение продолжалось от 20 дней до 12 мес. (в семи исследованиях — от 20 до 30 дней, в одном — до 6 нед., в четырех — от 2 до 3 мес., в одном — более 3 мес. и еще в одном — до 12 мес.). Отмечена хорошая переносимость цитиколина у пожилых больных, имеющих когнитивные расстройства.

Кровоизлияние в головной мозг. При кровоизлиянии в головной мозг возникает дополнительная ишемия в области прилежащих к гематоме тканей, что определяет возможность использования нейропротекторов в остром периоде инсульта. В экспериментальных моделях внутримозгового кровоизлияния показано уменьшение отека головного мозга и объема зоны ишемии вокруг гематомы при использовании цитиколина.

В недавно проведенном в четырех университетских центрах Испании исследовании отмечен положительный эффект цитиколина у больных с кровоизлиянием в головной мозг. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 38 больных в возрасте 40–85 лет, которые были госпитализированы в течение 6 ч после развития первичного кровоизлияния в полушарие головного мозга в области над мозжечковым наметом. Во всех случаях диагноз был подтвержден компьютерной или магнитно-резонансной томографией. У всех больных тяжесть инсульта превышала 8 баллов по шкале комы Глазго, а тяжесть неврологического дефицита была более 7 баллов по Американской шкале оценки тяжести инсульта. Больные в течение 2 нед. получали плацебо или цитиколин (1 г каждые 12 ч перорально, если больной мог самостоятельно глотать, или внутривенно). Эффективность определяли по

степени инвалидности больных, оцениваемой через 3 мес. по модифицированной шкале Рэнкина. Среди больных, получавших цитиколин, через 3 мес. 5 пациентов не нуждались в посторонней помощи (степень инвалидности по шкале Рэнкина менее 2 баллов), в то время как среди больных, получавших плацебо, — только один. Частота серьезных нежелательных явлений в двух группах больных была одинакова (у 4 больных в каждой группе). Полученные данные указывают на эффективность и безопасность применения цитиколина при кровоизлиянии в головной мозг, но требуют подтверждения в более крупном многоцентровом исследовании.

У пожилых пациентов, перенесших кровоизлияние в мозг и имеющих расстройства памяти, отмечено, что применение цитиколина в дозе 500 и 1000 мг/сут, а также в комбинации с нимодипином (90 мг/сут) улучшает способность к запоминанию слов и предметов при их кратковременной (в течение 2 с) демонстрации.

Таким образом, цитиколин представляет собой лекарственное средство, которое зарегистрировано в нашей стране в качестве нейропротектора для лечения острой стадии инсульта (церебрального инфаркта или кровоизлияния в мозг). Цитиколин прошел тщательное изучение в экспериментальных и крупных многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях, проведенных в Западной Европе, Японии и США. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что цитиколин уменьшает размеры церебрального инфаркта и увеличивает степень функционального восстановления. В нескольких клинических исследованиях показана эффективность цитиколина, применяемого внутривенно или перорально, начиная с первых суток развития ишемического инсульта или кровоизлияния в мозг, в отношении восстановления неврологических функций. В экспериментальных исследованиях показано: применение цитиколина после тромболиза повышает эффективность лечения, что требует подтверждения в клинических многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. Важно отметить, что имеются данные об эффективности цитиколина при расстройствах памяти и поведения у пожилых больных, страдающих хроническими цереброваскулярными заболеваниями и расстройствами памяти и поведения. Большое значение для клинической практики имеет убедительно доказанная безопасность применения цитиколина как при острых, так и при хронических формах цереброваскулярных заболеваний.

Высокую эффективность продемонстрировал цитиколин в комбинации с актовегином. Так, сотрудники кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Донецкого

национального медицинского университета им. М. Горького под руководством члена-корреспондента АМНУ, профессора В.И. Черния показали, что комбинирование лекарственных средств обуславливает синергизм их действия, что позволяет применять сравнительно низкие дозы препаратов с уменьшением их побочных эффектов и существенно снизить стоимость лечения пациентов с ОЦН [312].

Обследован 91 больной с ОЦН различного генеза в нейрохирургическом центре ДОКТМО. В 1-ю группу вошли 42 больных с острым нарушением мозгового кровообращения (22 мужчины и 20 женщин в возрасте от 43 до 62 лет), а во 2-ю — 49 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (23 мужчины и 26 женщин в возрасте от 16 до 52 лет). Летальность в 1-й группе составила 13,04 %, а во 2-й — 14,7 % ($p < 0,05$ — достоверность различий между группами). Степень неврологического дефицита у больных с ОНМК по Скандинавской шкале инсультов (СШИ) составила 2–12 баллов. Глубина коматозного состояния по шкале ком Глазго в 1-й группе была 7–12 баллов, а во 2-й — 4–9 баллов. Исследования проводили до введения препаратов, на фоне максимальной концентрации препаратов в плазме (через 0,5 часа после введения препарата) и после завершения курса лечения. Актовегин вводился внутривенно капельно с первых суток поступления в отделение нейрореанимации в суточной дозе 20–30 мг/кг, цераксон — в суточной дозе 20–30 мг/кг. Последовательное введение актовегина и цераксона применяли у 55 (61,4 %) исследуемых (27 пациентов с ОНМК и 28 больных с ЧМТ). У 36 (38,6 %) пациентов (15 больных с ОНМК, 21 пациент с ЧМТ) цераксон использовали изолированно (без актовегина).

Проводили компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию головного мозга, транскраниальную УЗДГ. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medicoг, персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением Brain mapping.

Изучались показатели абсолютной мощности (АМ, мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$), относительной мощности (%) для δ - (1–4 Гц), θ - (5–7 Гц), α - (8–12 Гц), α_1 - (9–11 Гц), β_1 - (13–20 Гц), β_2 - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с применением интегральных коэффициентов (ИК, kfc), которые дают возможность провести оценку спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ и определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ.

51 (56,04 %) больной (22 исследуемых с ОНМК и 29 пациентов с ЧМТ) поступил в нейрореанимационное отделение ДОКТМО в 1-е сутки после травмы или инсульта. При первичном обследовании (табл. 34) уровень нарушения сознания пациентов с ОНМК в бассейнах правой или левой среднемозговых артерий характеризовался как сопор, кома I, что соответствовало 9–12 баллам по шкале комы Глазго и предопределяло выраженную дезорганизацию ЭЭГ-паттерна: по классификации Жирмунской — Лосева (кл.ЖЛ) преобладал IV дезорганизованный тип с преобладанием α -активности. У пациентов с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне состояние сознания определялось как кома I–II, что соответствовало 7–11 баллам по ШКГ и сопровождалось значительными изменениями ЭЭГ-паттерна: IV тип и V дезорганизованный тип с преобладанием θ - и δ -активности по кл.ЖЛ. Наиболее выраженный неврологический дефицит выявлен у больных с ЧМТ — 4–9 баллов по ШКГ, что предопределяло наиболее значимые ЭЭГ-изменения.

Таблица 34. Результаты клинико-неврологического и ЭЭГ исследований у пациентов с ОНМК и тяжелой ЧМТ при поступлении в отделение

ОЦН (генез)	ШКГ (баллы)	СШИ (баллы)	Тип ЭЭГ*	Среднее групп ЭЭГ*, 95% ДИ	Состояние сознания
ИИ БПСМА	9–12	6–12	IV	15,8; 15,4–16	Сопор, кома I
ИИ БЛСМА	9–12	6–12	IV–V	16,7; 15,9–17,4	Сопор, кома I
ИИ ВББ	7–11	2–8	V	17,8; 17–18,6	Кома I–II
ЧМТ	4–9	–	V	18,6; 17,4–19,6	Сопор, кома I–II

Примечания: * — по классификации Жирмунской — Лосева.

Наиболее выраженные отличия уровней интегральных коэффициентов от значений контрольной группы (идеальная норма) определялись у пациентов с ЧМТ (рис. 24г). Выявлен максимальный ($p < 0,05$) рост уровней — в 12–15 раз — 9-го kfc (δ/α), в 7,8–8,6 раза — 7-го kfc (θ/α), в 5,8–5,9 раза — 1-го kfc ($(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$), при снижении ($p < 0,05$) на 36,2–47,9 % показателей 6-го kfc (θ/δ) в обеих гемисферах. У больных с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне (рис. 24в) также определялись значительный рост ($p < 0,05$) 9-го kfc — в 4–6 раз, 1-го и 2-го kfc ($(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$) — в 2,6–3,3 раза, больше в левом полушарии, и билатеральное уменьшение ($p < 0,05$) 6-го kfc на 34–40 %. У пациентов с ИИ в бассейнах правой и левой СМА (рис. 24а, б) максимальное увеличение

($p < 0,05$) — в 3,6–5,9 раза — уровней 9-го кfc (δ/α) и 7-го кfc (θ/α) зафиксировано в интактных полушариях, в пораженной гемисфере выявлен умеренный рост ($p < 0,05$) в 2,5–2,9 раза 1-го кfc при снижении на 38–43 % 6-го кfc.

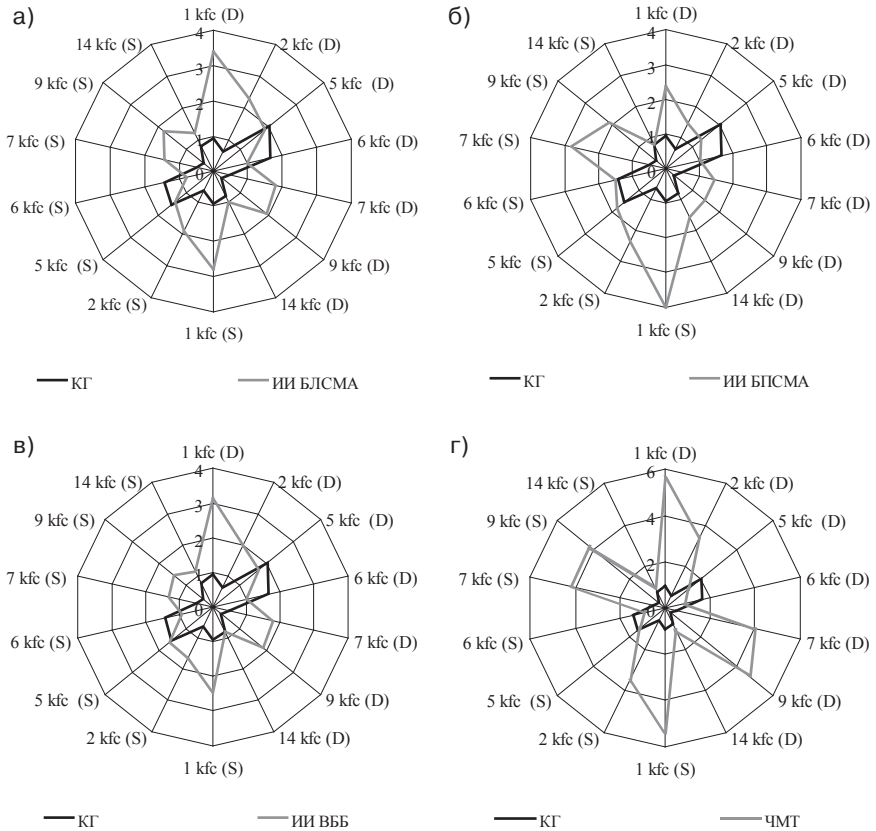


Рисунок 24. Уровни интегральных коэффициентов (кfc) в правом (D) и левом (S) полушариях в группах с ишемическими (а) левополушарным инсультом (ИИ БЛСМА), (б) правополушарным инсультом (ИИ БПСМА), (в) вертебробазиллярным инсультом (ИИ ВББ), (г) черепно-мозговой травмой (ЧМТ)

На основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие у данной категории больных выявлено 11 подгрупп реакций (ПГР) ЦНС, относящихся к 3 основным типам.

Таблица 35. Изменения ЭЭГ-показателей — типы реакций ЦНС — у пациентов с ОЦН в ответ на введение препарата актовегин

Варианты реакции ЦНС	Симметричные, n = 31 (62 реакции)	Асимметричные, n = 24 (48 реакций)	Всего исследований, n = 55 (110 реакций)
Отсутствие изменений	–	I тип 6/48 (12,5 %)	I тип 6/110 (5,5 %)
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	III 1a 12/62 (19,3 %)	II 1a 10/48 (20,8 %) II 1б 8/48 (16,7 %) III 1a 3/48 (6,3 %) III 1б 1/48 (2,1 %)	II 1a 10/110 (9 %) II 1б 8/110 (7,2 %) III 1a 15/110 (13,6 %) III 1б 1/110 (0,9 %)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	III 2a 20/62 (32,3 %) III 3a 10/62 (16,1 %)	III 2a 5/48 (10,4 %)	III 2a 25/110 (22,7 %) III 3a 10/110 (9 %)
Гипореактивные изменения	III 3б 20/62 (32,3 %)	III 3б 15/48 (31,3 %)	III 3б 35/110 (31,8 %)

Введение актовегина характеризовалось формированием двух вариантов ответа ЦНС (табл. 35). У 31 пациента — 1-я подгруппа (14 пациентов с ОНМК и 17 больных с ЧМТ), получавших актовегин, симметрично, в обеих гемисферах, определялись реакции III типа, с перераспределением ЭЭГ-мощности. Преобладали реакции подгрупп III 2a (22,7 % всех ЭЭГ-изменений), с активацией мощности альфа- и бета-2-диапазонов (нормальных ритмов ЭЭГ) за счет редукции дельта-активности, и III 3б (31,8 % всех ЭЭГ-изменений), с увеличением бета-2-мощности за счет редукции патологического дельта-ритма.

У 24 пациентов — 2-я подгруппа (13 пациентов с ОНМК и 11 больных с ЧМТ) в ответ на введение актовегина выявлены асимметричные реакции ЦНС (табл. 35). Интересно, что у этих пациентов преобладали реакции II типа (37,5 % всех реакций в данной подгруппе) — подгрупп II 1a (рост СМ преимущественно за счет увеличения АСМ медленноволновых патологических дельта- и тета-диапазонов с умеренной активацией альфа-ритма) и II 1б (увеличение СМ за счет повышения АСМ дельта-, тета- и бета-2-активности при стабильности показателей альфа-диапазона), отражающие снижение активирующих подкорковых влияний на кору головного мозга.

У двоих пациентов с ИИ ВББ и у четверых с ЧМТ асимметрично зафиксирована реакция ЦНС I типа, т.е. отсутствие достоверных изменений АСМ и ИК в ответ на введение актовегина. Доминирующим вариантом ответа ЦНС на введение актовегина являлась так называемая гипоэргическая реакция III 3б, выявляемая в 31,8 % случаев как билатерально, так и асимметрично.

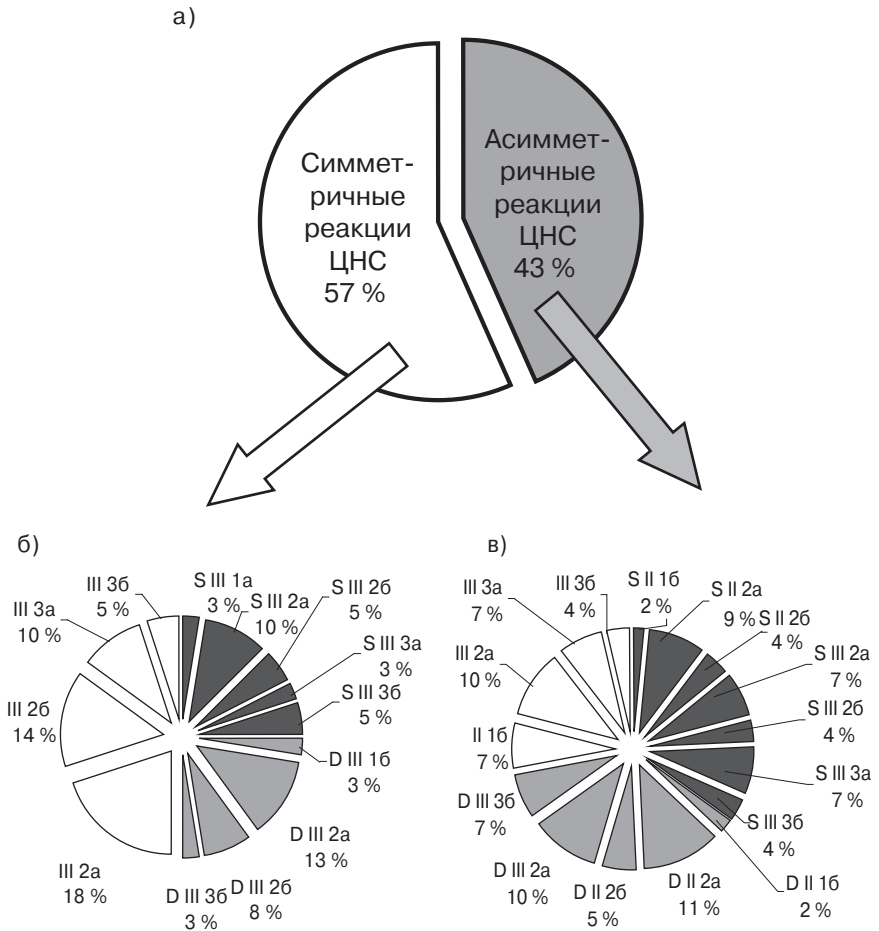


Рисунок 25. Варианты асимметричных реакций в левой (S) и правой (D) гемисферах головного мозга и симметричных реакций ЦНС (а) при введении цераксона (на фоне актовегина) в 1-й (б) и 2-й (в) подгруппах пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза

Таблица 36. Изменения ЭЭГ-показателей — типы реакций ЦНС — у пациентов с ОЦН в ответ на введение препарата цераксон

Варианты реакции ЦНС	1-я подгруппа (актовегин + цераксон) n = 31 (62 реакции)	2-я подгруппа (актовегин + цераксон) n = 24 (48 реакций)	Цераксон n = 36 (72 реакции)
Отсутствие изменений	–	–	–
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	III 1a 4/62 (6,5 %) III 1b 4/62 (6,5 %)	II 1b 4/48 (8,3 %)	II 1a 4/72 (5,5 %) II 1b 3/72 (4,2 %) III 1a 7/72 (9,7 %) III 1b 5/72 (6,9 %)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	III 2a 22/62 (35,5 %) III 2b 15/62 (24,2 %) III 3a 9/62 (14,5 %)	II 2a 11/48 (22,9 %) II 2b 2/48 (4,2 %) III 2a 14/48 (29,2 %) III 2b 2/48 (4,2 %) III 3a 8/48 (16,6 %)	III 2a 14/72 (19,4 %) III 2b 6/72 (8,3 %) III 3a 12/72 (16,6 %)
Гипореактивные изменения	III 3b 8/62 (12,9 %)	III 3b 7/48 (14,6 %)	III 3b 21/72 (29,2 %)

Применение цераксона через 30 минут после актовегина у 31 пациента 1-й подгруппы вызвало следующие варианты ответа. Почти 47 % реакций ЦНС, выявленных у 15 пациентов (рис. 25б), были симметричными и относились к реакциям перераспределения мощности. Среди асимметричных реакций (рис. 25б) также определялись только изменения ЭЭГ, относящиеся к III типу. Преобладающими вариантами фармакоответа являлись реакция III 2a подгруппы (35,5 %) со снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет активации α - и высокочастотного β -ритмов, снижение уровней kfc 1, 2, 5 (β_1/β_2), 7-го, и наиболее выраженное — kfc 9-го ИК одновременно с ростом 14-го, и реакция III 2b (24,2 %) — перераспределение ЭЭГ-мощности с увеличением α -активности за счет синхронной редукции высокочастотного β_2 - и патологического дельта-ритмов, умеренное снижение kfc 7–10-го ИК, тенденция к росту kfc 5-го и значительное увеличение уровня 15-го (α/β_2). Такие варианты фармакоответа свидетельствуют о том, что доза вводимого нейропротектора была оптимальной, эффективной. Только у четверых пациентов данной подгруппы последовательное применение актовегина и цераксона вызвало так называемые условно благоприятные реакции ЦНС, характеризующиеся активацией медленноволновых, патологических ЭЭГ-ритмов: левополушарные III 1a (6,5 % всех реакций) и правосторонние III 1a (6,5 %) ПГ. Такие варианты фармакоответа являются показанием для коррекции дозы применяемого нейропротектора.

У 24 пациентов 2-й подгруппы после последовательного применения актовегина и цераксона (рис. 25в, табл. 35) симметричные реакции

ЦНС отмечались только в 28 % случаев, наиболее часто встречающимися среди них были прогностически благоприятные III 2a (10 %) и III 3a (7 %) подгруппы изменений ЭЭГ. У 13 пациентов данной подгруппы асимметричные реакции относились к II 2a (20 % всех изменений ЭЭГ) и II 2b (9 %) ПГ. Они характеризовались уменьшением СМ за счет: а) угнетения медленноволновых δ - и θ -ритмов с умеренной редукцией α -активности, с уменьшением уровней 1–4-го и увеличением 6-го ИК (II 2a подгруппа); б) снижения мощности всех частотных ЭЭГ-диапазонов с максимальным угнетением β 2-активности и ростом 5-го и 15-го ИК (II 2b ПГ). Такие варианты фармакоответа свидетельствуют об активации подкорковых влияний на кору, о реализации фармакологической реакции на стволовом уровне и относятся к благоприятным реакциям ЦНС. Из реакций перераспределения мощности (III типа) доминировали реакции III 2a подгруппы — 29,2 % всех ЭЭГ-изменений.

У 36 пациентов введение цераксона без актовегина (табл. 36) характеризовалось вариабельностью фармакологических ответов: выявлены реакции ЦНС, относящиеся к 8 подгруппам, в то время как сочетанное введение актовегина и цераксона характеризовалось формированием 4–6 подгрупп реакций ЦНС. Преобладали асимметричные реакции, преимущественно III типа, среди которых доминировали гипореактивные III 3b реакции — 29,2 % всех ЭЭГ-изменений. Такие ЭЭГ-изменения являются показанием для увеличения дозы применяемого нейротропного препарата.

Суммируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что сочетанное применение актовегина и цераксона вызывало преимущественно изменения ЭЭГ-паттерна, которые мы относим к благоприятным реакциям ЦНС. У 31 исследуемого 1-й подгруппы такие варианты фармакоответа определялись в 74,2 %, у 24 пациентов 2-й подгруппы — в 77,1 % случаев. Реакции III 2a подгруппы были доминирующими и выявлялись в 1-й и 2-й подгруппах (табл. 36) в 35,5 и 29,2 % случаев соответственно. Если цераксон применялся отдельно (табл. 36), то реакции ЦНС со снижением дезорганизации ЭЭГ-паттерна составляли 44,3 % всех ЭЭГ-изменений.

Как при сочетанном применении с актовегином, так и при изолированном применении цераксона не выявлен I тип реакции ЦНС, то есть отсутствие достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов. Протекающие на мембранах и внутриклеточно биохимические реакции, которые лежат в основе главных эффектов цераксона, являются энергопотребляющими, то есть для их реализации необходимо достаточное количество прежде всего высокоэнергетических фосфатов — внутриклеточных энергоносителей. Актовегин в силу своих возможностей стимулировать образование молекул АТФ и ак-

тивизировать проникновение в клетку и утилизацию глюкозы — основного энергетического субстрата клеток ЦНС — обеспечивает необходимое количество внутриклеточной энергии для полноценной реализации эффектов цитиколина (цераксона). Таким образом, более эффективным является применение цераксона вместе с актовегином у пациентов с церебральной недостаточностью различной этиологии. Но включение нейропротекторов в комплекс интенсивной терапии в острой фазе ОНМК и ЧМТ предусматривает обязательное проведение мониторинга неврологического статуса, мозгового кровообращения и фармакомониторирования с помощью количественного анализа ЭЭГ. На основании результатов исследования рекомендуются оптимальные дозировки актовегина и цераксона при их совместном (последовательном) применении у пациентов с ОЦН в зависимости от степени нарушения сознания (табл. 37).

Таблица 37. Рекомендуемая коррекция доз актовегина и цераксона у пациентов с ОЦН

Оптимальная доза препарата	Степень дезорганизации ЭЭГ	Уровень сознания	Исходная доза препарата	Степень дезорганизации ЭЭГ	Оптимальная доза препарата
1000 мг ^А + 500 мг ^Ц	Возрастает	Умеренное оглушение	1000 мг ^А + 500 мг ^Ц	Снижается или стабильна	1000 мг ^А + 1000 мг ^Ц
1000 мг ^А + 500 мг ^Ц	Возрастает	Глубокое оглушение	1000 мг ^А + 1000 мг ^Ц	Снижается или стабильна	1000 мг ^А + 2000 мг ^Ц
2000 мг ^А + 500 мг ^Ц	Возрастает	Сопор	2000 мг ^А + 1000 мг ^Ц	Снижается или стабильна	2000 мг ^А + 2000 мг ^Ц
2000 мг ^А + 1000 мг ^Ц	Возрастает	Кома I	2000 мг ^А + 2000 мг ^Ц	Снижается или стабильна	2000 мг ^А + 2000 мг ^Ц
1000 мг ^А + 500 мг ^Ц или отмена	Возрастает	Кома II	2000 мг ^А + 2000 мг ^Ц	Снижается или стабильна	2000 мг ^А + 2000 мг ^Ц
1000 мг ^А + 500 мг ^Ц или отмена	Возрастает	Кома III	2000 мг ^А + 2000 мг ^Ц	Стабильна	2000 мг ^А + 2000 мг ^Ц

Примечания: ^А — доза препарата актовегин; ^Ц — доза препарата цераксон.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении мозговых инсультов, эта проблема остается все еще достаточно актуальной. Арсенал современных средств церебропротекции не удовлетворяет требованиям современной медицины. Если говорить конкретно о современных церебропротекторах, то они не всегда проявляют терапевтическую эффективность в условиях клиники, имеют ряд побочных эффектов при длительном применении.

Нейропептиды

В последнее время активно ведется поиск высокоэффективных нейропротекторов среди нейропептидов [313, 314]. Новым направлением в исследовании нейропептидов стало определение их роли в регуляции нейроапоптоза, а также их влияния на экспрессию генов раннего реагирования. Наряду с данными, свидетельствующими об участии вазоактивного пептида эндотелина-1 и его рецепторов (ETA) в ишемической патологии мозга, получена информация об антиапоптотической активности этого пептида. На ряде моделей нейроапоптоза было также продемонстрировано защитное действие кальцитонинового нейропептида (CGRP) и пептидного фрагмента ангиотензина IV. В то же время было установлено, что сам ангиотензин II, также как и пептид кальцийнейрин, напротив, способствует индукции проапоптотического каскада. Эти факты, демонстрирующие значимость нейропептидов и ростовых факторов в нормальной и патологической деятельности мозга, отражают организацию поливариантной системы химической регуляции, обеспечивающей как жизнеспособность и защиту нейронов от неблагоприятных влияний, так и программируемую гибель определенной части клеточной популяции в случае повреждения мозга [316]. Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии — пептидергической, или нейротрофной, терапии нейродегенеративных патологий. Исходная идеология связывает нейродегенеративные патологии, включая болезнь Альцгеймера, с активностью различных нейротрофических факторов мозга и нейропептидов. На этой основе был разработан ряд препаратов, успешно применяемых в терапии большого спектра неврологических расстройств. С наибольшим успехом уже в течение десятка лет используются в клинике неврологических и психиатрических заболеваний Цереброкурин[®], кортексин, семакс. Нейропептиды свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее влияние на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме. Кроме того, нейропептиды могут применяться как для первичной, так и для вторичной нейропротекции, что обуславливает их особое место среди других нейропротективных средств [315]. Тесная взаимосвязь всех отдаленных последствий ишемии, а также общность их триггерных механизмов позволяют наряду с локальным воздействием на них использовать модулирующие влияния через системы регуляторов, осуществляющих контроль за экспрессией вторичных

клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также за запуском генетических программ апоптоза, антиапоптозной защиты, усиления нейротрофического обеспечения. Такие регуляторные (модуляторные) влияния устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Особо важную роль играют эндогенные регуляторы функций ЦНС — нейропептиды [316]. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, «нарезаются» из более крупных белковых молекул-предшественников ферментами протеолиза («процессинг») лишь в нужном месте и в нужное время, в зависимости от потребностей организма. Нейропептиды существуют всего несколько секунд, но длительность их действия может измеряться часами. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленно, эффект будет суммированным и продолжительным. Выход пептида может регулироваться несколькими регуляторными пептидами предыдущего каскада. Таким образом, эффекторная последовательность совокупности пептидов образует так называемый пептидный регуляторный континуум, особенность которого заключается в том, что каждый из регуляторных пептидов способен индуцировать или ингибировать выход ряда других пептидов. В результате первичные эффекты того или иного пептида могут развиваться во времени в виде цепных и каскадных процессов [317].

Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, предназначенных для разных клеточных рецепторов. Это одно из «молекулярных объяснений» присущей им полифункциональности. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает аналогичное действие непептидных соединений. В зависимости от места их высвобождения нейропептиды могут осуществлять медиаторную функцию (передачу сигнала от одной клетки к другой); модулировать реактивность определенных групп нейронов; стимулировать или тормозить выброс гормонов; регулировать тканевой метаболизм или выполнять функцию эффекторных физиологически активных агентов (вазомоторная, Na^+ -уретическая и другие виды регуляции). Известно, что нейропептиды способны регулировать активность про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов. При этом восстановление нормального баланса цитокинов происходит более эффективно, чем при воздействии на отдельные цитокиновые системы.

Как правило, «цитокиновые» эффекты нейропептидов сопровождаются их влиянием на генерацию оксида азота и другие оксидантные процессы [11, 19, 22, 318–320]. Многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства, а также проявляют способность регулировать экспрессию ранних генов. С учетом того, что нейропептиды легко проникают через гематоэнцефалический барьер (в отличие от полипептидных цепей факторов роста), трудно переоценить их потенциальную терапевтическую значимость.

Одним из первых препаратов нейропептидной природы является **кортексин**, который содержит комплекс нейропептидов (адекватное, гармонично сбалансированное соотношение L-аминокислот, витаминов и микроэлементов для нормального функционирования нейронов). Молекулярная масса (в среднем 7 кДа) позволяет препарату проникать через гематоэнцефалический барьер и исключает любую возможность попадания в организм прионовой инфекции [321]. Микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь, магний и др.), содержащиеся в препарате, играют важную роль в жизни нейронов и формировании механизмов нейропротекции, участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и нейроаптоза (табл. 38, 39). Так, цинк — эссенциальный микроэлемент, влияющий на стабилизацию функции ряда рецепторов (NMDA, GABA, DOPA, ацетилхолиновых). Его дефицит или избыток вызывает преждевременный дефицит нейронов. Вместе с тем цинк может выступать кофактором многочисленных нейропротекторов, облегчая их проникновение через гематоэнцефалический барьер и аффинитет связывания с рецепторами-мишенями. Литий способствует торможению высвобождения эксайтотоксичных аминокислот глутамата и аспартата. Нейрохимические эффекты селена связаны с торможением апоптоза, активацией синтеза селензависимой глутаминопероксидазы и стимуляцией ангиогенеза. Терапевтическая концентрация марганца в ЦНС стимулирует синтез митохондриальной марганецзависимой супероксиддисмутазы, участвующей в инактивации супероксид-аниона. Активность многих транспортных и ферментативных систем нейрона связана с магнием, кроме того, он стабилизирует клеточные мембраны нейронов, оказывает седативный эффект на ЦНС.

Наряду с эффектами, обусловленными непосредственным влиянием нейропептидов и L-аминокислот, входящих в состав кортексина, препарат участвует в регуляции металлолигандного гомеостаза в ЦНС.

Таблица 38. Аминокислотный (нмоль/мг) и витаминный (мкг/10 мг) состав кортексина

L-аминокислоты	
Аспарагиновая кислота	446
Треонин	212
Серин	268
Глутаминовая кислота	581
Пролин	187
Глицин	298
Аланин	346
Валин	240
Метионин	0
Изолейцин	356
Тирозин	109
Фенилаланин	162
Гистидин	116
Лизин	253
Аргинин	202
Витамины	
Тиамин (В ₁)	0,08
Рибофлавин (В ₂)	0,03
Ниацин (РР)	0,05
Ретинол (А)	0,011
α-токоферол (Е)	0,007

Таблица 39. Минеральные вещества кортексина (мкг/10 мг)

Медь	0,2129
Железо	2,26
Кальций	22,93
Магний	8,5
Калий	19,83
Натрий	643,2
Сера	152,65
Фосфор	91,95
Цинк	4,73
Молибден	0,0203
Кобальт	0,0044
Марганец	0,0061
Селен	0,0745
Алюминий	0,3104
Литий	0,0340

Аминокислотный спектр препарата представлен глутаминовой, аспарагиновой кислотами, глицином и др., которые являются L-формами, то есть левовращающимися молекулярными структурами, чем отличаются от аминокислот, синтезированных химическим путем (правовращающихся). Указанные особенности пространственного поведения аминокислот кортексина позволяют им легче встраиваться в общий ритм метаболизма нейрона (что и обеспечивает биодоступность препарата). Баланс, существующий в кортексине между возбуждающими аминокислотами-нейромедиаторами (глутаминовая кислота, глутамин, аспартат) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин), определяет эффект снижения мышечного тонуса при патологии верхнего мотонейрона.

Препарат обладает высокой тропностью для всех отделов головного мозга, эффективен в комплексе лечебных мероприятий, применяемых при нарушениях периферической нервной системы. Нейрометаболитотропные, нейропротективные, ноотропные и противосудорожные свойства кортексина позволили широко использовать его как в неврологии, нейрохирургии, психиатрии, так и в офтальмологии, особенно в тех случаях, когда имеющиеся патологические состояния сетчатки и других отделов глаза оказывают негативное воздействие на функцию зрительного нерва [321–323].

Мощное многофункциональное органотропное и регулирующее воздействие кортексина на важнейшие структуры головного мозга и нервной системы при минимальной фармакологической нагрузке (пациент получает за 10-дневный курс всего 100 мг пептидов) проявляется при лечении как новорожденных, детских контингентов, взрослых, пожилых и пациентов старческого возраста, так и практически здоровых лиц в осложненных условиях и в стрессовых ситуациях, связанных с высокоэмоциональной и напряженной деятельностью нервной системы [322, 323].

Достаточно высокую ноотропную и церебропротективную активность продемонстрировал нейропептидный препарат **семакс** (АКТГ 4–10), представляющий собой гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и являющийся первым российским ноотропным препаратом неистощающего типа активности [324, 325]. При интраназальном введении семакс через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер; период его полураспада в организме составляет несколько минут, а терапевтическое действие при однократном введении продолжается 20–24 ч.

Пролонгирование действия семакса связано с его последовательной деградацией, при которой большая часть эффектов нейропептида сохраняется у его фрагментов ЕНFPGP (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и НFPGP (His-Phe-Pro-Gly-Pro), также являющихся стабильными нейропепти-

дами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота. В экспериментах на культуре ткани продемонстрировано мощное трофотропное действие препарата на нейроны холинергической группы как в полной среде, так и в неблагоприятных условиях, обусловленных депривацией глюкозы и кислорода. При добавлении семакса в дозе 100 нМ и 10 мкМ выживаемость нейронов достоверно повышалась примерно в 2 раза, что было сопоставимо с аналогичным эффектом NGF. Предварительные экспериментальные данные показывают, что рецепторы к семаксу очень близки меланокортиновым рецепторам MC3-, MC4- и MC5-типов. Поскольку меланокортин является производным проопиомеланокортина, имеющего идентичную АКГГ последовательность 13 аминокислот, такое предположение представляется реальным [30]. В экспериментах на животных установлено, что даже в очень малых дозах (3 мкг/кг) семакс обладает выраженным ноотропным эффектом, увеличивает адаптационные возможности мозга, повышая его устойчивость к стрессорным повреждениям, гипоксии и ишемии. Более высокие дозы семакса (150–300 мкг/кг), не являясь токсичными и сохраняя ноотропные свойства малых доз, оказывают выраженное антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое действие [326, 327].

Клинико-иммунологический анализ показал иммуномодулирующую и нейротрофическую активность препарата: отмечалось повышение уровня противовоспалительных цитокинов, трофических факторов (IL-10, TNF- α , TGF- β 1, BDNF, NGF), снижение экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*, антиапоптического белка Bcl-2, а также повышение активности СОД в цереброспинальной жидкости. Противовоспалительные, антиоксидантные, нейротрофические и антиапоптические эффекты семакса могут быть связаны с его влиянием на молекулярные триггерные механизмы отдаленных последствий ишемии [328, 329].

Одним из наиболее перспективных препаратов нейротрофического ряда является **Цереброкурин**[®], который содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота. Механизм действия и точки приложения Цереброкурина[®] принципиально отличаются от других препаратов нейропептидной природы, в частности от церебролизина. Цереброкурин[®] содержит пептиды, несущие в себе программу анализа состояния и строительства ЦНС. Таким образом, конечный эффект различается из-за качественно отличного механизма действия [330].

Защитные эффекты Цереброкурина[®] на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и

202

гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлена способность Цереброкурина® повышать экспрессию гена транспортера глюкозы (GLUT-1) через гематоэнцефалический барьер и таким образом увеличивать ее транспорт к головному мозгу в условиях экспериментальной ишемии [316, 331].

Показано также, что нейротрофические свойства Цереброкурина® связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальцийзависимых протеаз, в том числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина 2 (MAP2). Наряду с этим Цереброкурин® увеличивает аффинность связывания BDNF с его рецепторами. Влияние препарата на *trk-B*-рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста. В экспериментальных исследованиях выявлена способность Цереброкурина® предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию IL-1 α и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса в ишемизированной зоне мозга. Нашими работами показано, что применение Цереброкурина® при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [330, 331].

В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность Цереброкурина® при различных патологиях ЦНС. Так, О.С. Евтушенко и соавт. была изучена эффективность применения Цереброкурина® у детей с речевыми нарушениями и умственной отсталостью на фоне органического поражения ЦНС [332].

Больные были разделены на 4 группы: 1) с речевыми нарушениями без интеллектуальных расстройств (дизартрии, дислалии, моторные алалии); 2) с задержкой психоречевого развития вследствие перинатального гипоксически-ишемического повреждения головного мозга (снижение когнитивных функций с нарушениями речи и двигательных функций); 3) с умственной отсталостью (легкая, умеренная и выраженная умственная отсталость); 4) с расстройствами психики при наследственных и хромосомных болезнях (болезнь Дауна, синдром Мартина — Белла, Франческетти и Клайнфелтера).

Курс лечения Цереброкурином® прошли 84 ребенка. Первая группа детей с речевыми расстройствами составляла 20 человек: 10 детей с дизартрией, 10 — с моторной алалией. Вторая группа — дети с задержкой

психоречевого развития (20 человек). Третья группа — дети с умственной отсталостью (32 ребенка): 18 человек с легкой умственной отсталостью, 10 — с умеренной и 4 — с выраженной умственной отсталостью. Четвертую группу составили дети с наследственными и хромосомными болезнями: болезнь Дауна — 7 человек, синдром Мартина — Белла — 3 человека, синдром Франческетти — 1 человек и синдром Клайнфельтера — 1 человек.

После проведенного лечения во всех четырех группах детей отмечалась положительная динамика. В речевой сфере увеличилась речевая активность у 60 % детей, появились новые слова (70 %), фразовая речь (65 %), увеличился словарный запас, улучшилось звукопроизношение, понимание обращенной речи у 80 % детей. В интеллектуальной сфере улучшилась концентрация и устойчивость внимания (70 %), зрительная и слуховая память (75 %), увеличился темп мышления, появилось логическое и абстрактное мышление (65 %), контакт стал более стабильным, появился интерес к обучению. Улучшилась социальная адаптация — появились навыки самообслуживания и опрятности, интерес к общению со сверстниками и обучению у 80 % детей.

При изучении церебрального кровотока в процессе курсового лечения уменьшение дефицита артериального кровотока в каротидном бассейне и в бассейне позвоночных артерий зарегистрировано у 76,9 % детей и составило в среднем 10–15 %. Внутричерепная гипертензия и дистония вен были купированы у 70,0 % больных.

Со стороны биоэлектрической активности головного мозга отмечено нарастание амплитуды альфа- и бета-ритма, что отражает повышение уровня функционального состояния коры головного мозга. Клиническими проявлениями подобных изменений на ЭЭГ является улучшение речевой и психической деятельности, улучшение концентрации внимания и когнитивных функций.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что Цереброкурин® является эффективным препаратом в лечении у детей органических заболеваний нервной системы, сопровождающихся речевыми нарушениями, задержкой психоречевого развития, умственной отсталостью, а также при наследственных и хромосомных болезнях.

Клинические испытания препарата Цереброкурин® проводил и Институт геронтологии АМН Украины [333].

В результате клинических наблюдений за больными, получавшими Цереброкурин®, было отмечено, что у всех пациентов произошло субъективное улучшение состояния. Оно выражалось в улучшении общего состояния больных, увеличении общей двигательной активности, уменьшении и исчезновении головных болей и головокружения, уменьшении эмоциональных нарушений (табл. 40).

Таблица 40. Эффективность курсового лечения Цереброкурином® в зависимости от выраженности церебральной сосудистой патологии

Обследуемые группы больных	Количество больных	Динамика симптомов							
		Субъективные				Органические			
		1	2	3	4	1	2	3	4
Больные с остаточными явлениями ОНМК	49	6	18	25	–	–	9	34	6
Дисциркуляторная энцефалопатия	17	8	9				7	10	

Примечание: 1 — полное исчезновение симптома; 2 — значительное уменьшение; 3 — незначительное уменьшение; 4 — отсутствие эффекта.

Как видно из табл. 40, у всех больных как первой, так и второй группы наблюдалось отчетливое улучшение со стороны субъективной симптоматики — не было ни одного больного, у которого бы полностью отсутствовал эффект от лечения. Однако если при дисциркуляторной энцефалопатии у больных наблюдалось полное исчезновение симптомов либо их значительное улучшение, то при грубой очаговой патологии, имеющейся у больных второй группы, наиболее частой реакцией было незначительное уменьшение жалоб. Подобные же тенденции отмечены и со стороны объективных симптомов. Однако уже у 6 больных I-й группы отсутствовало клинически распознаваемое улучшение патологической симптоматики, а превалирующее большинство больных реагировало незначительным улучшением. Во второй группе отсутствовали больные, которые бы не отреагировали положительной динамикой клинических симптомов на фоне проводимого лечения.

Данные реоэнцефалографических исследований свидетельствовали о благоприятных сдвигах со стороны как артериального притока, так и венозного оттока (табл. 41).

Таблица 41. Динамика частоты реоэнцефалографических симптомов на фоне курсового приема Цереброкурина®, %

Показатели	До лечения	После лечения	P
<i>Повышение тонуса мозговых сосудов</i>			
I группа	85,6	62,3	< 0,1
II группа	48,3	17,2	< 0,05
<i>Затруднение венозного оттока</i>			
I группа	33,3	11,1	< 0,05
II группа	28,3	7,8	< 0,05

Таким образом, Цереброкурин® оказывал вазоактивное влияние. На основании реоэнцефалографического исследования видно, что у части

пациентов уменьшался исходно повышенный тонус артериальных сосудов, нормализовался венозный отток.

Кроме того, было показано влияние Цереброкурина® на биоэлектрическую активность мозга. Изменения отдельных ритмов ЭЭГ и перестройка ее структуры у лиц, перенесших ОНМК, имеют качественные и количественные различия при локализации патологии в правом и левом полушарии. Левое полушарие при инсульте перестраивается преимущественно в частотных характеристиках спектра, а правое — преимущественно в мощностных. Это положение подтверждается и данными, полученными в настоящих исследованиях. Асимметрия нарушений электрогенеза мозга при формировании устойчивого патологического очага после перенесенного ОНМК распространяется и на их реакцию на фармакологические воздействия (табл. 42).

Таблица 42. Амплитуда (мкВ) основных ритмов головного мозга у больных с остаточными явлениями ОНМК до (1) и после (2) курсового лечения Цереброкурином® (M ± m)

Ритмы	Правая гемисфера				Левая гемисфера			
	1	2	Сдвиг	P	1	2	Сдвиг	P
<i>ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии</i>								
Альфа-ритм	24,8 ± 4,7	25,5 ± 3,1	+0,5 ± 0,3	NS	25,9 ± 4,1	27,4 ± 2,9	+2,5 ± 1,0	< 0,05
Бета-ритм	21,8 ± 3,9	24,2 ± 3,7	+3,6 ± 1,3	< 0,05	21,9 ± 4,5	23,9 ± 4,1	+2,0 ± 1,0	< 0,1
Дельта-ритм	19,7 ± 2,8	17,4 ± 3,0	-2,6 ± 1,2	< 0,05	18,9 ± 3,1	18,8 ± 3,1	-0,1 ± 0,9	NS
<i>ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии</i>								
Альфа-ритм	22,6 ± 3,3	25,2 ± 2,9	+2,6 ± 1,2	< 0,05	25,7 ± 3,5	27,8 ± 3,3	+2,1 ± 1,0	< 0,05
Бета-ритм	22,1 ± 3,4	22,0 ± 1,9	-0,1 ± 1,5	NS	24,2 ± 2,3	29,1 ± 2,2	+4,9 ± 1,7	< 0,01
Дельта-ритм	23,8 ± 2,1	23,3 ± 2,2	-0,6 ± 0,6	NS	22,6 ± 3,0	15,3 ± 2,7	-3,3 ± 1,5	< 0,05
Тета-ритм	12,9 ± 3,6	13,1 ± 2,7	+0,2 ± 0,9	NS	11,3 ± 2,1	11,4 ± 2,2	+0,1 ± 0,6	NS

Примечание: NS — отсутствие достоверных сдвигов.

Анализ наиболее общих тенденций в реакции биоэлектрической активности мозга можно свести к следующему:

1. Наиболее отчетливая положительная динамика в сложной перестройке ритмов мозга вне зависимости от очага поражения регистрируется в левом доминантном полушарии.

2. Мозаика изменений мощности ритмов, вызванных Цереброкурином®, в здоровом правом полушарии при левосторонней локализации ишемического очага выражается в нарастании мощности бета- и дельта-ритмов.

При ОНМК в правой гемисфере увеличивается мощность основного альфа-ритма. В целом меньший диапазон изменений ритмов мозга в правом полушарии можно связать с тем обстоятельством, что филогенетически оно более старо и более ригидно в отношении фармакологических влияний. Далее правосторонние инсульты, как правило, реализуются на фоне генетической предрасположенности и в относительно молодом возрасте, что не может не отразиться на механизмах их развития и специфике протекания сонологических процессов. В пользу этого может говорить и тот факт, что наиболее низкие мощности альфа-ритма были зарегистрированы именно в правом полушарии при правостороннем поражении мозга.

Таким образом, проведенные клинические исследования отечественного препарата Цереброкурин® показали у больных, перенесших ОНМК, на фоне приема Цереброкурина® улучшение общего состояния, увеличение общей двигательной активности, уменьшение эмоциональных нарушений, головных болей и головокружений. В неврологической симптоматике отмечалось снижение мышечной гипертонии, увеличение мышечной силы и объема движений в паретичной конечности, уменьшение анизокории, улучшение выполнения координационных проб. У пациентов с афатическими нарушениями наблюдалось улучшение спонтанной, диалоговой, автоматизированной повторной речи, появлялась способность к пересказу текста, увеличивался объем слухоречевой памяти. РЭГ-исследование показало вазоактивное действие препарата с уменьшением исходно повышенного тонуса артериальных сосудов и нормализацией венозного оттока. Анализ ЭЭГ отразил наиболее отчетливую положительную динамику в сложной перестройке ритмов мозга вне зависимости от очага поражения в левом доминантном полушарии; при ОНМК в правой гемисфере увеличивается мощность основного α -ритма.

При клинико-лабораторной оценке Цереброкурина® у пациентов с ОНМК определяется гиполлипидемический эффект со снижением концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности крови, уменьшением коэффициента атерогенности. Препарат не оказывает сколько-нибудь заметного отрицательного влияния на процессы кроветворения, гемостаз, азотвыделительную функцию почек и пигментобразующую функцию печени.

У больных с психическими расстройствами резидуально-органического генеза на фоне Цереброкурина® отмечалось значительное улучшение внимания, памяти, общей психомоторной активности. Изучено действие Цереброкурина® при различной психиатрической патологии и по результатам полученного эффекта сделан вывод о показан-

ности Цереброкурина® при психоорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью, специфических задержках интеллектуального и речевого развития, умственной отсталости, церебральной астении эндогенного, органического, сосудистого генеза, болезни Альцгеймера, старческом и атеросклеротическом слабоумии, постинсультном слабоумии, эпилептическом слабоумии, амнестическом корсаковском синдроме в рамках интоксикационных и инфекционных психозов, церебрастенических и астенодепрессивных состояниях, при резистентных депрессиях в комплексной терапии в сочетании с антидепрессантами.

В случае лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки Цереброкурин® приводил к повышению остроты зрения у пациентов, страдающих влажными формами макулодистрофий, а также у лиц, оперированных по поводу отслойки сетчатки. Пациенты с выраженными органическими поражениями сетчатки при высокой осложненной близорукости и диабетической макулопатии в результате лечения отмечали улучшение социальной адаптации, повышение памяти и больший комфорт при чтении [335].

В детской неврологии Цереброкурин® широко применяется при детских церебральных параличах, синдроме Дауна, задержках психоречевого развития, алалии, афазии, когнитивных нарушениях [332, 334, 335].

Данные исследования биологической активности головного мозга отражают повышение уровня функционального состояния коры, которое определяется улучшением церебральной гемодинамики. Клиническими проявлениями подобных изменений на ЭЭГ являются: увеличение моторной и психической активности, улучшение концентрации внимания и интеллектуальных функций, уменьшение интеллектуального недоразвития, улучшение когнитивных функций и более высокий уровень социальной адаптации.

У детей с моторной афазией после курса лечения Цереброкурином® повышается концентрация внимания и речевой активности, оптимизируется самостоятельная речь, понимание речи, фонематический анализ, а также уменьшается количество парафразий.

При моторной алалии препарат способствует увеличению словарного запаса, повышению речевой активности, улучшению концентрации внимания.

В случае дизартрии у детей в результате лечения отмечено улучшение артикуляции звуков, уменьшение кинетической диспраксии, увеличение скорости артикуляционных движений и темпа дифференцированных движений мышц кончика языка, уменьшение инертности и искажения слоговой структуры слова (пропуски, персеверации, перестановки слогов), уменьшение дистонических явлений мышц языка.

Первые результаты во время курса лечения Цереброкурином® у детей с церебральным параличом выражаются в улучшении психофизического состояния, повышении эмоциональной и двигательной активности, в том числе и речевой. Причем этот эффект не короткий, а стойкий, отмечается не по окончании лечения, а во время него — с 4–6-й инъекции.

Клинические исследования препарата Цереброкурин® у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза также проводились в Донецком национальном медицинском университете сотрудниками кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии ФИПО на базе нейрореанимационного отделения Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. Член-корреспондент АМНУ, д.м.н., профессор В.И. Черный и соавт. для оценки эффективности применения Цереброкурина® у пациентов с различной степенью тяжести ОЦН использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов с определением реактивности ЦНС [336, 337].

ЭЭГ-исследования проводились за 0,5 часа до и через 0,5 часа после внутримышечного введения Цереброкурина® в дозе 2 мл в сутки. Изучались количественные показатели электроэнцефалограмм: абсолютная спектральная мощность ($\text{мкВ}/\sqrt{\text{Гц}}$) для δ - (1–4 Гц), θ - (5–7 Гц), α - (8–12 Гц), α_1 - (9–11 Гц), β_1 - (13–20 Гц), β_2 - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ и показатели когерентности (межполушарная когерентность (%), внутрислошарная когерентность (ВПКГ, %)). Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с вычислением интегральных коэффициентов, позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ. Реактивность ЦНС оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие.

32 пациента (15 женщин и 17 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет), с первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО получавшие препарат Цереброкурин® в дополнение к стандартному протоколу лечения, были разделены на 2 группы (табл. 43).

1-я группа состояла из 13 пациентов в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы, 2-я группа — из 19 больных с острым нарушением мозгового кровообращения. В качестве контрольной группы использовали результаты ЭЭГ-исследования 12 соматически и неврологически здоровых добровольцев.

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит (у пациентов с ОНМК — 6–9 баллов по шкале комы Глазго, сопор — кома I степени, у больных с ЧМТ — 3–7 баллов по ШКГ, кома I–II степени) предопределял резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна. При визуальной оценке в обеих группах преобладали ЭЭГ-кривые V типа по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием δ - и θ -активности.

Таблица 43. Результаты клинико-неврологического и ЭЭГ исследований у пациентов с ОНМК и тяжелой ЧМТ при поступлении в отделение

Группы	1-я группа (ОНМК)	2-я группа (ЧМТ)
Число исследуемых	19	13
ШКГ (баллы)	6–9	3–7
Тип ЭЭГ*	V	V
Группы ЭЭГ*	16–19	16–20
Состояние сознания	Сопор — кома I	Кома I–II

Примечания: * — по классификации Жирмунской — Лосева.

При проведении интегрального количественного анализа исходных ЭЭГ-паттернов пациентов было выявлено, что уровни 1-го ($(\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$) ИК (рис. 26) превышали ($p < 0,05$) показатели КГ: у пациентов 1-й группы — в 3,9–4,02 раза и 2-й группы — в 4,6–5 раз. Отмечался симметричный рост ($p < 0,05$) значений 5-го (β_1/β_2) коэффициента на 26–34 % у больных 2-й группы за счет активации низкочастотного компонента бета-ритма.

Значения 9-го (δ/α) и 11-го (δ/θ) ИК (рис. 26) в исследуемых группах были выше ($p < 0,05$) показателей КГ на 60–80 %. Показатели 15-го (α/β_2) и 17-го (α_1/β_2) ИК были в 1,5–3,8 раза ниже ($p < 0,05$) уровней контрольной группы, уровни 16-го (α/β_1) коэффициента также были снижены ($p < 0,05$) на 22,8–68 %. Однако достоверных различий между значениями этих коэффициентов в обеих исследуемых группах не выявлено.

Изменения интегральных коэффициентов сочетались у пациентов обеих исследуемых групп с выраженными изменениями показателей межполушарной когерентности. Наиболее типичным было снижение ($p < 0,05$) относительно значений КГ уровней МПКГ альфа-диапазона между симметричными центральными (C_3C_4) отделами головного мозга: в 1-й группе — на 35,7 %, во 2-й — на 37,5 %. Было зафиксировано менее выраженное уменьшение по сравнению с КГ показателей альфа-МПКГ в симметричных окципитальных (O_1O_2 — на 22,4–25,6 %) и фронтальных (Fp_1Fp_2 — на 20,4–21,8 %) областях полушарий.

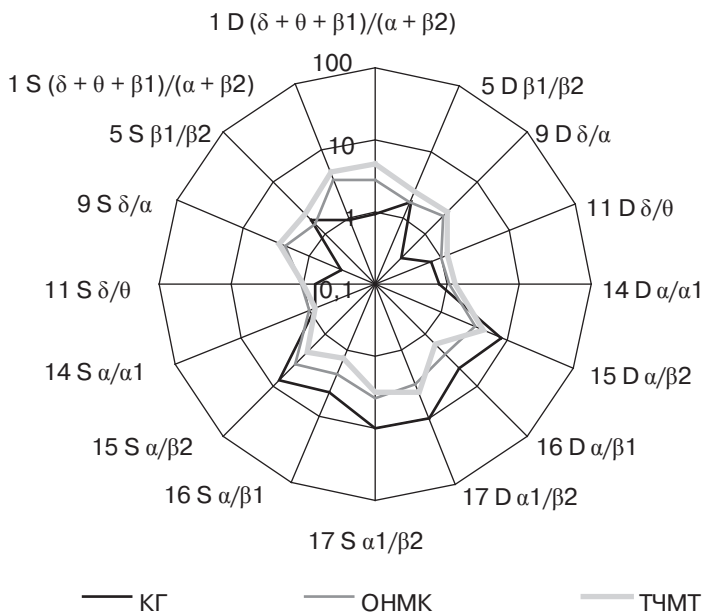


Рисунок 26. Исходные уровни интегральных коэффициентов в правом (D) и левом (S) полушариях у больных 1-й (ОНМК) и 2-й (ТЧМТ) групп*

Примечание: * – логарифмическая шкала (ln).

У пациентов обеих групп средние значения МПКГ в центральных (C_3C_4) и затылочных (O_1O_2) отделах были снижены ($p < 0,05$) на 18,2–19,9 % за счет уменьшения когерентности альфа-, дельта- и бета-частотных компонентов, что являлось отражением диэнцефальной недостаточности, т.к. динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных областей преимущественно свидетельствует о функциональном состоянии диэнцефальных образований.

Различия между 1-й и 2-й группами заключались в тенденциях к росту на 8,3–10,3 % МПКГ височных областей (T_3T_4) α -диапазона и $\alpha 1$ -поддиапазона у пациентов с ЧМТ.

Также отличались в обеих группах уровни МПКГ высокочастотного бета-2-волнового диапазона. Рост ($p < 0,05$) показателей $\beta 2$ -когерентности на 20–24,4 % относительно значений в КГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2), височных (T_3T_4) и центральных (C_3C_4) областях был выявлен у пациентов 1-й группы, во 2-й группе данные показатели имели только тенденцию к увеличению ($p > 0,05$) на 12,2–16,8 %.

Избыточный уровень межполушарной интеграции, проявляющийся ростом показателей когерентности, типичен для нарушения

сознания на уровне сопора (О.М. Гриндель, 1980), который отмечался более чем у 40 % пациентов 1-й группы (ОНМК) (табл. 43). Кроме того, увеличение интеграции «быстрого» бета-ритма свидетельствовало о степени активации ретикулярной формацией ствола головного мозга (А.Я. Могилевский, 1971), выраженной при ОНМК и умеренной (либо недостаточной) в условиях тяжелой ЧМТ.

Наряду с изменениями МПКГ у исследуемых обеих групп были выявлены отличия уровней внутриполушарной когерентности от соответствующих показателей КГ

У пациентов обеих групп в левом полушарии было выявлено значительное снижение — ($p < 0,05$) на 22–24,7 % — уровней ВПКГ альфа-диапазона и $\alpha 1$ -поддиапазона в коротких внутриполушарных парах Fp_1C_3 , Fp_1T_3 и T_3C_3 , то есть в передних и центральных отделах полушария, и тенденции к уменьшению α - и $\alpha 1$ -ВПКГ в паре C_3O_1 , то есть в задних отделах. Было отмечено снижение ($p < 0,05$) уровней ВПКГ всех частотных диапазонов между центральной и височной областью левой гемисферы (T_3C_3), т.е. моторно-речевой зоны коры. В передней области коры левого полушария (пары Fp_1C_3 и Fp_1T_3) были зафиксированы: снижение ($p < 0,05$) интеграции дельта-активности (уменьшение показателей δ -ВПКГ на 19,2–21,4 % относительно данных КГ), рост ($p < 0,05$) когерентности «быстрой» $\beta 2$ -активности (до 20 %) и тенденции к снижению ($p > 0,05$) когерентности «медленного» бета-1-ритма (14,7–19,2 %).

Наиболее выраженные отличия показателей левосторонней ВПКГ между 1-й и 2-й группами пациентов были выявлены в центрально-окципитальной паре (C_3O_1), то есть в заднем отделе полушария, проекции стволовых структур мозга. Так, у пациентов 1-й группы (ОНМК) был отмечен рост ($p < 0,05$) на 18,2–23,4 % среднего значения ВПКГ C_3O_1 за счет увеличения интеграции ритмов δ -, θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -частотных диапазонов. У больных 2-й группы (ЧМТ) была выявлена тенденция к снижению ($p > 0,05$) показателя средней C_3O_1 внутриполушарной когерентности за счет дезинтеграции θ -, α - и $\beta 2$ -ритмов.

У пациентов обеих групп в правой гемисфере так же, как слева, отмечалось снижение ($p < 0,05$) на 16,9–23,8 % уровней ВПКГ альфа-диапазона и $\alpha 1$ -поддиапазона в передних (Fp_2C_4 , Fp_2T_4), переднецентральных (T_4C_4) и задних (C_4O_2) отделах коры. Было отмечено снижение ($p < 0,05$) на 21,4–22,6 % уровней средней ВПКГ между височной и центральной (T_4C_4) областями за счет уменьшения δ -, θ -, α - и $\beta 1$ -ВПКГ.

В лобной и височной областях коры правого полушария (пара Fp_2T_4) было зафиксировано снижение ($p < 0,05$) интеграции дельта-активности (показатели δ -ВПКГ) — на 18,4–21,5 % по сравнению с данными КГ. В центрально-окципитальной паре (C_4O_2) был отмечен рост ($p < 0,05$)

уровня ВПКГ тета-диапазона, на уровне тенденций проявлялись усиления интеграции $\beta 2$ -ритма и ослабление интеграции δ -активности.

Отличия показателей правосторонней ВПКГ в 1-й и 2-й группах пациентов были выявлены преимущественно в передних отделах коры.

В лобно-центральной паре (Fp_2C_4) у пациентов 1-й группы был выявлен рост ($p < 0,05$) на 19,7–22,4 % показателей ВПКГ θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -частотных диапазонов и тенденции к увеличению ($p > 0,05$) ВПКГ дельта-активности.

У больных 2-й группы было зафиксировано снижение ($p < 0,05$) уровней δ - и θ -ВПКГ и тенденции к уменьшению уровней $\beta 1$ - и $\beta 2$ -ВПКГ между лобной и центральной областями (Fp_2C_4) правого полушария. Неспецифические, т.е. зависящие от состояния срединных и подкорковых образований (М.Н. Ливанов, 1981; О.М. Гриндель, 1983), Fp -С-когерентности обеих гемисфер, таким образом, отражали различную степень дисфункции подкорковых образований у пациентов с ОНМК и ЧМТ. Кроме того, значительное снижение когерентности в лобных и центральных отделах коры билатерально в диапазонах тета- и бета-ритма интерпретируется авторами как проявление нейрональной и неокортикальной дезинтеграции (С. Vesthorm).

В лобно-височной паре (Fp_2T_4) снижение ($p < 0,05$) интеграции θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -частотных диапазонов было характерно для 2-й группы, тогда как для первой типичным было увеличение ($p < 0,05$) уровней интеграции тета-ритма и всего бета-частотного спектра ЭЭГ-активности.

С использованием классификации типов реакций ЦНС у пациентов обеих групп были зафиксированы значимые изменения количественных и интегральных показателей ЭЭГ в ответ на фармакологическое воздействие Цереброкурина® (табл. 44).

Таблица 44. Типы реакций ЦНС у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Варианты реакции ЦНС	1-я группа (ОНМК), n = 19 (38 реакций)	2-я группа (ЧМТ), n = 13 (26 реакций)
Отсутствие изменений	I тип 2/38 (5 %)	I тип 1/26 (4 %)
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1a 3/38 (8 %) II 1b 5/38 (13 %) III 1a 4/38 (11 %) III 1a 2/38 (5 %)	II 1a 3/26 (12 %)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 2a 9/38 (24 %) II 2b 10/38 (26 %)	II 2a 3/26 (12 %) II 2b 5/26 (19 %) III 2b 8/26 (30 %) III 3a 2/26 (8 %)
Гипореактивные изменения	III 3b 3/38 (8 %)	III 3b 4/26 (15 %)

Выявлено небольшое количество реакций I типа (отсутствие достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов) у пациентов обеих групп: от 4 % (2-я группа) до 5 % (1-я группа) (табл. 44). Подобные реакции были зафиксированы всегда асимметрично, чаще в правом полушарии.

У пациентов 1-й группы только 37 % всех выявленных реакций характеризовались ростом ЭЭГ-дезорганизации. Преобладающей была реакция П 1б подгруппы (13 %), чаще билатеральная, с увеличением суммарной мощности за счет повышения АСМ дельта-, тета- и β 2-активности при стабильности показателя АСМ α -диапазона, с выраженным ростом уровней 1-го, снижением 5-го и вариабельностью изменений 15-го ИК, что связано в большей мере с активацией «быстрого» бета-ритма.

Во 2-й группе преобладающими реакциями с нарастанием дезорганизации ЭЭГ были изменения П 1а подгруппы (12 %) — рост СМ за счет ($p < 0,05$) увеличения АСМ патологических дельта- и тета-диапазонов с умеренной активацией α -ритма и перераспределением мощности в бета-частотном диапазоне в пользу «медленного» β 1-ритма, увеличением уровней 1-го, 9-го ИК и максимальным ростом показателей 5-го и 15-го ИК.

Снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (табл. 44) чаще наблюдалось во 2-й группе пациентов с ЧМТ. Подобные реакции ЦНС составляли 69 % всех изменений ЭЭГ. Среди них преобладали реакции перераспределения мощности П 2б ПГ (30 %), для которых типичны «частотные перестройки» на электроэнцефалограмме — увеличение α -мощности за счет синхронной редукции высокочастотного бета-2- и патологического дельта-ритмов, умеренное снижение 9-го ИК, тенденция к росту 5-го и значительное увеличение уровня 15-го ИК.

В 31 % случаев изменений ЭЭГ во 2-й группе были зафиксированы реакции П типа, характеризующиеся уменьшением ($p < 0,05$) СМ за счет угнетения медленноволновых δ - и θ -ритмов с умеренной редукцией α -активности, с уменьшением уровней 1-го и 11-го ИК (П 2а подгруппа — 12 %) или за счет снижения АСМ всех частотных ЭЭГ-диапазонов и максимальным угнетением β 2-активности при стабильности показателей ИК (П 2б ПГ — 19 %). У пациентов 1-й группы (табл. 44) реакции П группы 2а и 2б ПГ составляли 50 % всех ЭЭГ-изменений. Следует отметить, что реакции П типа отражали изменения степени активирующих воздействий на кору со стороны подкорковых структур (ретикулярной формации), когда достоверное ($p < 0,05$) увеличение суммарной мощности (1-я группа реакций) свидетельствовало о снижении активирующих подкорковых процессов, а снижение (2-я группа реакций) — об активации подкорковых влияний. То есть реакция ЦНС П типа косвенно сви-

детельствует о реализации фармакологической реакции на стволовом уровне.

Так называемая гипореактивная реакция ЦНС III 36 ПГ с умеренным увеличением β 2-мощности за счет редукции δ -ритма, свидетельствующая о необходимости увеличения дозы препарата, чаще была зафиксирована во 2-й группе исследуемых (15 %), реже — в 1-й группе (8 %), преимущественно в правом полушарии.

В 1-й группе пациентов реакции, отражающие неэффективность Цереброкурина®, встречались в 37 %, благоприятные реакции ЦНС (2а, 2б ПГ II группы), свидетельствующие об адекватности проводимой терапии, составляли 50 %.

У больных 2-й группы 69 % реакций ЦНС относились к прогностически благоприятным, неблагоприятные реакции составляли только 16 %.

Исследование динамики показателей межполушарной когерентности в ответ на введение Цереброкурина® в обеих группах пациентов выявило следующие особенности (табл. 45).

У пациентов 1-й и 2-й групп отмечался рост ($p < 0,05$) показателей МПКГ альфа- и особенно альфа-1-частотного диапазона в симметричных центральных отделах коры (до 42,1 % в 1-й группе и до 61,5 % — во второй), что являлось отражением роста функциональной активности диэнцефальных образований.

В проекционных стволовых зонах — симметричных окципитальных (O_1O_2) отведениях — у пациентов с ОНМК был выявлен рост ($p < 0,05$) уровней δ -, β 1- и в меньшей степени β 2-когерентности (в 52,6 % и 31,6–47,4 % случаев соответственно), что являлось ЭЭГ-коррелятом активации отделов ствола, преимущественно каудальных.

Для больных с ЧМТ более характерным было снижение дельта- и бета-2-частотной межполушарной (O_1O_2) интеграции (в 66,7 % и 83,3 % случаев соответственно), что свидетельствовало о частичном снятии чрезмерных восходящих влияний ретикулярной формации ствола и усилении влияний на кору со стороны диэнцефальных и базальных корковых регулирующих систем. ЭЭГ-коррелятами подобных изменений регуляции корковой активности у пациентов 2-й группы являлись также увеличения уровней δ - и β 1-МПКГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отделах (в 66,7 % и 38,5 % случаев соответственно), так как изменения показателей когерентности биоритмов симметричных лобных отделов отражают состояние базальных структур мозга.

Для пациентов 1-й группы в симметричных фронтальных (Fp_1Fp_2) областях полушарий, напротив, было характерно снижение МПКГ в тета-диапазоне и альфа-1-поддиапазоне (более чем в 50 % случаев), что характеризовало уменьшение напряженности в регулирующей системе

диэнцефального уровня за счет активации вышележащих медиобазальных отделов лобной коры и полюса лобной доли, которые также являются регуляторами активности неспецифической системы мозга.

Интересны разнонаправленные изменения межполушарной когерентности симметричных височных отделов (T_3T_4), выявленные у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение препарата Цереброкурин®. В 1-й группе пациентов было зафиксировано снижение ($p < 0,05$) показателей θ -, β_1 - и β_2 -МПКГ (в 52,6; 83,3 и 52,6 % случаев соответственно), что свидетельствовало об уменьшении активности лимбических образований. У больных 2-й группы, напротив, были отмечены тенденции к нарастанию сочетанности темпоральных областей — увеличение ($p < 0,05$) показателей δ -, β_1 - и β_2 -МПКГ (в 46,2; 55 и 83,3 % случаев соответственно), что традиционно трактуется как результат активации гиппокампальных структур и большего их синхронизирующего влияния на формирование межполушарного взаимодействия (А.В. Семенович с соавт., 1995).

У больных 1-й группы в сравнении до и после введения препарата Цереброкурин® были определены высокие прямые корреляционные связи ($r \geq 0,85$) между изменениями следующих показателей МПКГ: в симметричных затылочных (O_1O_2) областях — θ - и α_1 -, β_1 - и β_2 -, θ - и β_1 -когерентности, в соответствующих центральных (C_3C_4) — α - и β_2 -, β_1 - и β_2 -, θ - и β_1 -, θ - и β_2 -когерентности, в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) — α_1 - и β_2 -когерентности, в соответствующих височных (T_3T_4) — θ - и α -, δ - и θ_2 -когерентности.

Такая сочетанность изменений показателей когерентности различных частотных диапазонов в симметричных точках обеих гемисфер свидетельствует о глобальном влиянии на формирование пространственно-временной структуры ЭЭГ неспецифических регулирующих структур мозга, что характерно для гипоталамических отделов.

У пациентов 2-й группы высокие прямые корреляционные связи ($r \geq 0,85$) между изменениями показателей МПКГ были выявлены только в центральных и окципитальных отделах: β_1 - и β_2 -, α_1 - и β_1 -когерентности в отведениях C_3C_4 и δ - и β_2 -, δ - и β_1 -когерентности в отведениях O_1O_2 . В симметричных центральных областях были зафиксированы сильные обратные корреляционные связи ($r \leq -0,85$) между динамикой показателей МПКГ δ - и α_1 -частотных диапазонов, α - и α_1 -ритмов, α - и β -волновых активностей. Такое «разобшение» изменений показателей межполушарной когерентности ЭЭГ отражает, возможно, одновременную активацию различных «этажей» регулирующих систем мозга — от нижележащих стволовых до корковых медиобазальных — при введении Цереброкурина® пациентам с ТЧМТ.

Таблица 45. Изменения МПКГ у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Левое полушарие	1-я группа (ОНМК), n = 19		2-я группа (ЧМТ), n = 13	
	Увеличение МПКГ (p < 0,05)	Снижение МПКГ (p < 0,05)	Увеличение МПКГ (p < 0,05)	Снижение МПКГ (p < 0,05)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) средняя	–	3/19 (15,9 %)	–	–
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) δ	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	9/13 (66,7 %)	–
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) θ	3/19 (15,9 %)	10/19 (52,6 %)	7/13 (53 %)	2/13 (16,7 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) α	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	–	2/13 (16,7 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) α1	3/19 (15,9 %)	10/19 (52,6 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) β1	5/19 (26,3 %)	5/19 (26,3 %)	5/13 (38,5 %)	5/13 (38,5 %)
KG (Fp ₁ ,Fp ₂) β2	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	2/13 (16,7 %)	4/13 (33,3 %)
KG (C ₃ ,C ₄) средняя	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (C ₃ ,C ₄) δ	3/19 (15,9 %)	5/19 (26,3 %)	3/13 (23,1 %)	5/13 (38,5 %)
KG (C ₃ ,C ₄) θ	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	2/13 (16,7 %)
KG (C ₃ ,C ₄) α	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	9/13 (66,7 %)
KG (C ₃ ,C ₄) α1	8/19 (42,1 %)	–	8/13 (61,5 %)	–
KG (C ₃ ,C ₄) β1	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,9 %)	4/13 (33,3 %)	9/13 (66,7 %)
KG (C ₃ ,C ₄) β2	3/19 (15,9 %)	8/19 (42,1 %)	3/13 (23,1 %)	8/13 (61,5 %)
KG (O ₁ ,O ₂) средняя	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	–	7/13 (55 %)
KG (O ₁ ,O ₂) δ	10/19 (52,6 %)	3/19 (15,9 %)	–	9/13 (66,7 %)
KG (O ₁ ,O ₂) θ	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	4/13 (33,3 %)	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) α	3/19 (15,9 %)	6/19 (31,6 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) α1	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	3/13 (23,1 %)	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) β1	9/19 (47,4 %)	3/19 (15,9 %)	–	4/13 (33,3 %)
KG (O ₁ ,O ₂) β2	6/19 (31,6 %)	6/19 (31,6 %)	–	11/13 (83,3 %)
KG (T ₃ ,T ₄) средняя	–	3/19 (15,9 %)	4/13 (33,3 %)	–
KG (T ₃ ,T ₄) δ	6/19 (31,6 %)	4/19 (21,1 %)	6/13 (46,2 %)	4/13 (30,8 %)
KG (T ₃ ,T ₄) θ	3/19 (15,9 %)	10/19 (52,6 %)	4/13 (33,3 %)	2/13 (16,7 %)
KG (T ₃ ,T ₄) α	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	–	7/13 (55 %)
KG (T ₃ ,T ₄) α1	3/19 (15,9 %)	3/19 (15,9 %)	2/13 (16,7 %)	–
KG (T ₃ ,T ₄) β1	3/19 (15,9 %)	16/19 (83,3 %)	7/13 (55 %)	–
KG (T ₃ ,T ₄) β2	6/19 (31,6 %)	10/19 (52,6 %)	11/13 (83,3 %)	–

Примечание: KG – когерентность.

Также для пациентов 1-й группы были характерны множественные сильные обратные корреляционные взаимосвязи ($r \geq 0,85$) между изменениями показателей МПКГ одного частотного диапазона в передних ($F_p, F_{p2}, T_3, T_4, C_3, C_4$) и задних (O_1, O_2) областях коры. Такой характер связей был выявлен между динамикой МПКГ альфа-диапазона в лобных и центральных, лобных и височных отделах, МПКГ дельта-диапазона — в лобных и затылочных, центральных и затылочных областях, МПКГ тета-частотного диапазона — в центральных и окципитальных областях, МПКГ высокочастотного бета-ритма — в центральных и затылочных областях и в лобных и затылочных отделах. Возможно, это свидетельствует о тенденциях к восстановлению характерной для нормы реципрокности изменений в картине пространственно-временной организации биопотенциалов — признака сохранности и развития компенсаторных аппаратов ЦНС (И.С. Добронравова, 1989).

У больных 2-й группы обратные корреляционные зависимости изменений МПКГ в переднезадних отделах не были выявлены, а прямые высокие корреляционные зависимости ($r \geq 0,85$) были характерны для МПКГ показателей лобных и височных областей в альфа-1-, бета-1- и тета-частотных диапазонах, что следует рассматривать как проявление активации передних отделов мозга — лобных долей, усиления тормозных влияний лобных отделов на остальные области коры при введении Цереброкурина® больным с ЧМТ.

Так как при первом ЭЭГ-исследовании у пациентов обеих групп в левом полушарии преобладало снижение уровней когерентности в коротких внутрислошарных парах $F_{p1}C_3$, $F_{p1}T_3$ и T_3C_3 , рост ($p < 0,05$) значений ВПКГ, выявленный после применения препарата Цереброкурин® (табл. 46), отражает восстановление типичной для нормы пространственно-временной организации биопотенциалов.

Прежде всего следует отметить обязательные, но противоположно направленные изменения уровней ВПКГ бета-1- и бета-2-ритма, выявленные во всех исследуемых парах. Так, у пациентов 1-й группы в лобных и центральных областях интеграция низкочастотного β -ритма была отмечена в 52,6 %, дезинтеграция — в 36,8 % случаев, рост ($p < 0,05$) ВПКГ «быстрого» бета-ритма — в 31,6 %, снижение — в 52,6 % случаев. Аналогичные тенденции изменений бета-когерентности были выявлены в парах $F_{p1}T_3$, T_3C_3 и C_3O_1 . У больных 2-й группы преобладали процессы интеграции бета-частотной активности, наиболее выраженными они были в центрально-окципитальной области (C_3O_1) — рост β_1 -ВПКГ у 61,5 % исследуемых, увеличение β_2 -ВПКГ — у 84,6 % пациентов, во фронтально-темпоральной ($F_{p1}T_3$) — увеличение β_1 -ВПКГ у 76,9 % пациентов, рост β_2 -ВПКГ — у 84,6 % исследуемых, во фронтально-

Таблица 46. Изменения ВПКГ у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Левое полушарие	1-я группа (ОНМК), n = 19		2-я группа (ЧМТ), n = 13	
	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)
KG (Fp ₁ C ₃) средняя	4/19 (21,05 %)	4/19 (21,05 %)	0	0
KG (Fp ₁ C ₃) δ	6/19 (31,57 %)	10/19 (52,6 %)	2/13 (15,38 %)	2/13 (15,38 %)
KG (Fp ₁ C ₃) θ	0	0	7/13 (53,84 %)	0
KG (Fp ₁ C ₃) α	3/19 (15,78 %)	7/19 (36,8 %)	0	0
KG (Fp ₁ C ₃) α1	3/19 (15,78 %)	0	0	4/13 (30,76 %)
KG (Fp ₁ C ₃) β1	10/19 (52,6 %)	7/19 (36,8 %)	5/13 (38,46 %)	0
KG (Fp ₁ C ₃) β2	6/19 (31,57 %)	10/19 (52,6 %)	7/13 (53,84 %)	2/13 (15,38 %)
KG (Fp ₁ T ₃) средняя	0	3/19 (15,78 %)	0	0
KG (Fp ₁ T ₃) δ	6/19 (31,57 %)	7/19 (36,8 %)	0	11/13 (84,61 %)
KG (Fp ₁ T ₃) θ	10/19 (52,6 %)	3/19 (15,78 %)	0	8/13 (61,53 %)
KG (Fp ₁ T ₃) α	7/19 (36,8 %)	2/19 (10,5 %)	3/13 (23,07 %)	2/13 (15,38 %)
KG (Fp ₁ T ₃) α1	0	0	2/13 (15,38 %)	5/13 (38,46 %)
KG (Fp ₁ T ₃) β1	0	9/19 (47,36 %)	10/13 (76,92 %)	0
KG (Fp ₁ T ₃) β2	10/19 (52,6 %)	9/19 (47,36 %)	11/13 (84,61 %)	2/13 (15,38 %)
KG (T ₃ C ₃) средняя	3/19 (15,78 %)	4/19 (21,05 %)	0	0
KG (T ₃ C ₃) δ	11/19 (57,89 %)	0	4/13 (30,76 %)	4/13 (30,76 %)
KG (T ₃ C ₃) θ	5/19 (26,3 %)	2/19 (10,5 %)	5/13 (38,46 %)	7/13 (53,84 %)
KG (T ₃ C ₃) α	7/19 (36,8 %)	6/19 (31,57 %)	0	0
KG (T ₃ C ₃) α1	3/19 (15,78 %)	7/19 (36,8 %)	0	4/13 (30,76 %)
KG (T ₃ C ₃) β1	16/19 (84,2 %)	3/19 (15,78 %)	9/13 (69,23 %)	0
KG (T ₃ C ₃) β2	6/19 (31,57 %)	9/19 (47,36 %)	0	9/13 (69,23 %)
KG (C ₃ O ₁) средняя	11/19 (57,89 %)	0	4/13 (30,76 %)	0
KG (C ₃ O ₁) δ	10/19 (52,6 %)	6/19 (31,57 %)	7/13 (53,84 %)	3/13 (23,07 %)
KG (C ₃ O ₁) θ	7/19 (36,8 %)	2/19 (10,5 %)	5/13 (38,46 %)	4/13 (30,76 %)
KG (C ₃ O ₁) α	10/19 (52,6 %)	4/19 (21,05 %)	5/13 (38,46 %)	5/13 (38,46 %)
KG (C ₃ O ₁) α1	2/19 (10,5 %)	9/19 (47,36 %)	0	9/13 (69,23 %)
KG (C ₃ O ₁) β1	5/19 (26,3 %)	4/19 (21,05 %)	8/13 (61,53 %)	3/13 (23,07 %)
KG (C ₃ O ₁) β2	6/19 (31,57 %)	12/19 (63,15 %)	11/13 (84,61 %)	0

центральной (Fp_1C_3) — рост $\beta 1$ -ВПКГ у 38,5 % исследуемых, увеличение $\beta 2$ -ВПКГ — у 53,8 % пациентов. Снижение уровня $\beta 2$ -когерентности у 69,2 % пациентов с ЧМТ было выявлено только между центральной и височной областью левой гемисферы (T_3C_3).

Такая разнонаправленность изменений ВПКГ бета-ритма прежде всего была связана с активацией или угнетением спектральной мощности бета-диапазона и отражала раздражение или снижение неокортикального тонуса. Учитывая то, что характеристики бета-активности зависят от сохранности моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии (Н. Vlodavce и соавт., 1997), причем рост мощности бета-частотного диапазона коррелирует с усилением глутаматергических возбуждающих влияний в структурах мозга, подобные тенденции изменений ВПКГ после введения Церebroкурин® следует рассматривать как признаки симпатико- или парасимпатикотонии (Т. Marczyński, L. Burns, 1976; А.Ф. Изнак и соавт., 1999).

Было отмечено характерное для группы пациентов с ЧМТ нарастание дезинтеграции только «медленных» дельта- и тета-ритмов в лобно-височной (Fp_1T_3) и центрально-височной парах (T_3C_3) (табл. 46). Поскольку кора средних отделов височной области обладает тесными связями как со слуховыми и зрительными отделами коры, так и с медиобазальными отделами, имеющими прямое отношение к специфическим, тонизирующим механизмам и аффективным процессам (А.Р. Лурия, 1969), подобные тенденции изменений ВПКГ, возможно, характеризовали специфические процессы высшей нервной деятельности. О.М. Гриндель (1985) отмечала триггерную роль восстановления сочетанности активности височных и центральных отделов доминирующего полушария, т.е. моторно-речевой зоны коры. В левом полушарии рост ВПКГ в данной паре (T_3C_3) чаще отмечался у пациентов 1-й группы (табл. 46).

В правом полушарии (табл. 47) более выраженные процессы интеграции ритмов были типичны для пациентов 2-й группы. Прежде всего это относилось к показателям ВПКГ в лобно-центральной (Fp_2C_4) паре, где рост ($p < 0,05$) уровня средней когерентности в 84,5 % случаев был связан с синхронной интеграцией дельта- (76,9 % случаев), тета- (53,7 % случаев), альфа- (38,5 % случаев), бета-1- (у всех исследуемых) и бета-2-ритмов (76,9 % случаев). Аналогичные тенденции были выявлены и в лобно-височной и височно-центральной парах у пациентов данной группы.

В задних отделах правой гемисферы — в центрально-окципитальной паре (C_4O_2) — у пациентов 2-й группы преобладали снижение ($p < 0,05$) когерентности «медленных» частотных ритмов и рост ($p < 0,05$) сочетан-

ности «быстрых» — альфа- и бета-волновых ритмов. У пациентов 1-й группы в задних отделах правого полушария (C_4O_2), наоборот, чаще было выявлено увеличение ($p < 0,05$) когерентности дельта- (84,2 % случаев) и тета-ритмов (89,5 % случаев).

Интересны изменения ВПКГ в ответ на введение препарата Цереброкурин[®], зафиксированные у пациентов с ОНМК в лобно-височной (Fp_2T_4) паре (табл. 47). Здесь отмечались обязательные и противоположные изменения уровней α -ВПКГ — рост ($p < 0,05$) в 52,6 % и снижение ($p < 0,05$) в 47,4 % случаев.

Выраженная динамика показателей ВПКГ в правой гемисфере по сравнению с левым полушарием, выявленная у пациентов обеих исследуемых групп, во-первых, связана с более тесным функциональным взаимодействием правого полушария с диэнцефальными структурами (Н.Н. Брагина и Т.А. Доброхотова) и активацией именно данных подкорковых образований у больных с ОНМК и ЧМТ под влиянием препарата Цереброкурин[®].

Кроме того, одним из неспецифических стресс-механизмов мозга является смена при стрессе доминирования полушарий (Л→П). Поэтому значимая «правополушарная» реакция на введение Цереброкурина[®], одним из компонентов которой было выраженное повышение внутрислоушарной интеграции ЭЭГ-ритмов, стала проявлением адекватных саногенетических процессов в условиях стресса при ОЦН различного генеза.

Таким образом, грубые изменения ЭЭГ-паттернов, выявленные у пациентов с ОНМК и ЧМТ при поступлении в нейрореанимационное отделение, в первую очередь были обусловлены значительными морфоструктурными изменениями коры больших полушарий, о чем свидетельствовало резкое увеличение, относительно нормальных значений, показателей интегральных коэффициентов — 1-го ($(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$), 9-го (δ/α) и 11-го (δ/θ). Однако при тяжелой ЧМТ уровень морфоструктурных корковых нарушений был выше, чем при мозговом инсульте, об этом свидетельствовали не только достоверные различия уровней интегральных коэффициентов в обеих группах пациентов, но и различия показателей внутрислоушарной когерентности, в частности неспецифической. Например, выявленное у больных с ЧМТ билатеральное снижение Fp - C -интеграции (в лобных и центральных отделах) в диапазонах бета- и тета-ритма являлось ЭЭГ-коррелятом нейрональной и неокортикальной дезинтеграции, в то время как противоположно направленные изменения лобно-центральной ВПКГ — рост справа и снижение слева, зафиксированные у пациентов с ОНМК, отражали дисфункцию подкорковых образований, преимущественно диэнцефального уровня.

Таблица 47. Изменения ВПКГ у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина®

Правое полушарие	1-я группа (ОНМК), n = 19		2-я группа (ЧМТ), n = 13	
	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)	Увеличение ВПКГ (p < 0,05)	Снижение ВПКГ (p < 0,05)
KG (Fp ₂ C ₄) средняя	–	3 (15,8 %)	11 (84,5 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) δ	7 (36,8 %)	3 (15,8 %)	10 (76,9 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ C ₄) θ	–	5 (26,3 %)	7 (53,7 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ C ₄) α	3 (15,8 %)	10 (52,6 %)	5 (38,5 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) α1	6 (31,6 %)	3 (15,8 %)	–	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ C ₄) β1	2 (10,5 %)	8 (42,1 %)	13 (100 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) β2	2 (10,5 %)	2 (10,5 %)	10 (76,9 %)	–
KG (Fp ₂ C ₄) средняя	10 (52,6 %)	9 (47,4 %)	–	–
KG (Fp ₂ T ₄) δ	7 (36,8 %)	7 (36,8 %)	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)
KG (Fp ₂ T ₄) θ	11 (57,9 %)	4 (21,1 %)	4 (30,8 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ T ₄) α	10 (52,6 %)	9 (47,4 %)	–	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ T ₄) α1	10 (52,6 %)	4 (21,1 %)	–	5 (38,5 %)
KG (Fp ₂ T ₄) β1	5 (26,3 %)	11 (57,9 %)	5 (38,5 %)	2 (15,4 %)
KG (Fp ₂ T ₄) β2	7 (36,8 %)	7 (36,8 %)	4 (30,8 %)	7 (53,7 %)
KG (Fp ₂ T ₄) средняя	4 (21,1 %)	5 (26,3 %)	6 (46,2 %)	2 (15,4 %)
KG (T ₄ C ₄) δ	9 (47,4 %)	3 (15,8 %)	9 (69,2 %)	3 (23,1 %)
KG (T ₄ C ₄) θ	10 (52,6 %)	4 (21,1 %)	7 (53,7 %)	0
KG (T ₄ C ₄) α	3 (15,8 %)	3 (15,8 %)	4 (30,8 %)	2 (15,4 %)
KG (T ₄ C ₄) α1	7 (36,8 %)	–	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)
KG (T ₄ C ₄) β1	3 (15,8 %)	14 (73,7 %)	–	6 (46,2 %)
KG (T ₄ C ₄) β2	10 (52,6 %)	9 (47,4 %)	7 (53,7 %)	5 (38,5 %)
KG (T ₄ C ₄) средняя	10 (52,6 %)	–	4 (30,8 %)	0
KG (C ₄ O ₂) δ	16 (84,2 %)	–	2 (15,4 %)	9 (69,2 %)
KG (C ₄ O ₂) θ	17 (89,5 %)	–	2 (15,4 %)	4 (30,8 %)
KG (C ₄ O ₂) α	7 (36,8 %)	4 (21,1 %)	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)
KG (C ₄ O ₂) α1	–	8 (42,1 %)	0	0
KG (C ₄ O ₂) β1	4 (21,1 %)	–	9 (69,2 %)	0
KG (C ₄ O ₂) β2	11 (57,9 %)	7 (36,8 %)	8 (61,5 %)	2 (15,4 %)

Помимо корковых деструктивных процессов, особенности ЭЭГ были обусловлены вовлечением в патологический процесс при ОЦН различного генеза подкорковых структур лимбико-гиппокампального, диэнцефального, стволового уровней, но степень дисфункции данных образований у пациентов обеих групп была различной. Очень показательными в этом отношении были различия межполушарной интеграции тета-волновой ЭЭГ-активности, выявленные в 1-й и 2-й группах. У больных с ОНМК рост МПКГ тета-диапазона в симметричных лобных, окципитальных, темпоральных и (на уровне тенденций) в центральных областях свидетельствовал, согласно идеологии системных взаимоотношений (А.В. Завьялов, 1990), о возрастании напряженности с ограничением функциональных резервов в системах, генерирующих θ -ритм в условиях патологии, то есть лимбических системах главным образом гиппокампе (Е.А. Жирмунская, 1991). У пациентов с ЧМТ снижение межполушарной интеграции тета-ритма отражало функциональную недостаточность лимбических структур. Не менее информативными являлись различия характеристик МПКГ «быстрого» бета-ритма в лобных и центральных отделах коры, выявленные в обеих группах. Значительный рост интеграции β_2 -активности, характерный для пациентов 1-й группы, и тенденции к росту уровня β_2 -МПКГ у больных 2-й группы отражали разную степень активации ретикулярной формации стволовых структур мозга: выраженную при ОНМК и недостаточную — при ЧМТ.

Различия морфоструктурных и функциональных нарушений корковых и подкорковых образований головного мозга при мозговом инсульте и тяжелой ЧМТ предопределяли различия фармакореспонсивности, формирующихся у пациентов обеих исследуемых групп в ответ на введение препарата Цереброкурин®. Для больных с ЧМТ было характерным: а) снижение дельта- и бета-2-частотной межполушарной (O_1O_2) интеграции, что свидетельствовало о частичном снятии чрезмерных восходящих влияний ретикулярной формации ствола; б) рост показателей МПКГ альфа- и особенно альфа-1-частотного диапазона в симметричных центральных (C_3C_4) отделах коры, что являлось отражением роста функциональной активности диэнцефальных образований; в) увеличение уровней δ - и β_1 -МПКГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отделах, что являлось отражением усиления влияний на кору со стороны базальных корковых регулирующих систем; г) тенденции к нарастанию сочетанности темпоральных областей — рост показателей δ -, β_1 - и β_2 -МПКГ, что традиционно трактуется как результат активации гиппокампальных структур и большего их синхронизирующего влияния на формирование межполушарного взаимодействия; д) в симметричных центральных областях были зафиксированы сильные обратные корреляционные связи

($r \leq -0,85$) между динамикой показателей МПКГ δ - и $\alpha 1$ -частотных диапазонов, α - и $\alpha 1$ -ритмов, α - и β -волновых активностей. Такое «разобшение» изменений показателей межполушарной когерентности ЭЭГ отражает, возможно, одновременную активацию различных «этажей» регулирующих систем мозга — от нижележащих стволовых до корковых медиобазальных.

В 1-й группе преобладали симметричные реакции II типа, при которых достоверное ($p < 0,05$) увеличение суммарной мощности (1-я группа реакций — 21 % всех ЭЭГ-изменений у пациентов с ОНМК) свидетельствовало о снижении активирующих подкорковых влияний на кору, а уменьшение СМ (2-я группа реакций — 50 % всех ЭЭГ-реакций у больных с ОНМК) — об активации восходящих влияний ретикулярной формации. У пациентов с ЧМТ реакции II типа 1-й группы, отражающие снижение уровня активности ретикулярной формации, отмечались только у троих исследуемых, всегда асимметрично, в то время как ЭЭГ-изменения II типа 2-й группы, характеризующие усиление подкорковых влияний на кору, составляли более 30 % всех реакций. Но доминировали у пациентов с ЧМТ ЭЭГ-изменения III типа (более 50 % ЭЭГ-изменений) с преимущественной активацией α -ритма (III тип, 2-я группа) и с ростом уровня мощности β -диапазона (III тип, 3-я группа), которые отражали корковые процессы пространственно-временной реорганизации ЭЭГ в ответ на воздействие Цереброкурина®. Можно сказать, что максимальный ЭЭГ-эффект применения данного препарата был зафиксирован на том уровне регуляторных мозговых систем, которые изначально отличались наиболее выраженной степенью дисфункции.

Для пациентов с ОНМК типичными были: а) снижение «межлобной» ($Fp_1 Fp_2$) когерентности θ - и $\alpha 1$ -диапазонов, что отражало уменьшение напряженности в регуляторной системе диэнцефального уровня; б) рост уровня «межцентральной» ($C_3 C_4$) когерентности альфа-диапазона, отражающий достаточный уровень функциональной активности диэнцефальных образований; в) увеличение «межокципитальной» ($O_1 O_2$) когерентности δ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -диапазонов, что является ЭЭГ-коррелятом активации стволовых отделов, преимущественно каудальных; г) снижение ($p < 0,05$) показателей θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -МПКГ симметричных височных отделов ($T_3 T_4$), что свидетельствовало об уменьшении активности лимбических образований; д) сочетанность (высокие прямые корреляционные связи) изменений показателей когерентности различных частотных диапазонов в симметричных точках обеих гемисфер, что свидетельствует о глобальном влиянии на формирование пространственно-временной структуры ЭЭГ неспецифических регулирующих структур мозга, что характерно для гипоталамических отделов.

1. Грубые изменения ЭЭГ-паттернов, выявленные у пациентов с ОНМК и ЧМТ, были обусловлены значительными морфоструктурными изменениями коры больших полушарий, о чем свидетельствовало резкое увеличение коэффициентов — 1-го $((\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2))$, 9-го (δ/α) и 11-го (δ/θ) .

2. При тяжелой ЧМТ уровень морфоструктурных корковых нарушений был выше, чем при мозговом инсульте, о чем свидетельствуют различия уровней интегральных коэффициентов в обеих группах пациентов и различия показателей внутрислоушарной когерентности, в частности неспецифической.

3. У пациентов обеих групп в левом полушарии преобладало снижение уровней когерентности в коротких внутрислоушарных парах Fp_1C_3 , Fp_1T_3 и T_3C_3 .

4. Рост значений ВПКГ, выявленный после применения препарата Цереброкурин[®], отражает восстановление типичной для нормы пространственно-временной организации биопотенциалов.

5. Разнонаправленность изменений ВПКГ бета-ритма связана с активацией или угнетением спектральной мощности бета-диапазона и отражает раздражение или снижение неокортикального тонуса. Причем рост мощности бета-частотного диапазона коррелирует с усилением глутаматергических возбуждающих влияний в структурах мозга. Подобные тенденции изменений ВПКГ после введения Цереброкурина[®] следует рассматривать как признаки симпатико- или парасимпатикотонии.

6. Для пациентов с ЧМТ установлено нарастание дезинтеграции только «медленных» дельта- и тета-ритмов в лобно-височной (Fp_1T_3) и центрально-височной парах (T_3C_3). Подобные тенденции изменений ВПКГ характеризуют триггерную роль восстановления сочетанности активности височных и центральных отделов доминирующего полушария, т.е. моторно-речевой зоны коры.

7. В задних отделах правой гемисферы — в центрально-окципитальной паре (C_4O_2) — у исследуемых 2-й группы преобладали снижение когерентности медленных частотных ритмов и рост сочетанности быстрых — альфа- и бета-волновых ритмов. У пациентов 1-й группы в задних отделах правого полушария (C_4O_2), наоборот, чаще было выявлено увеличение когерентности дельта- и тета-ритмов.

8. Изменения ВПКГ в ответ на введение препарата Цереброкурин[®] зафиксированы у пациентов с ОНМК в лобно-височной (Fp_2T_4) паре, где отмечались обязательные и противоположные изменения уровней α -ВПКГ — рост и снижение.

9. Выраженная динамика показателей ВПКГ в правой гемисфере по сравнению с левым полушарием, выявленная у пациентов обеих иссле-

дующих групп, связана с более тесным функциональным взаимодействием правого полушария с дизэнцефальными структурами и активацией именно этих подкорковых образований у больных с ОНМК и ЧМТ под влиянием препарата Цереброкурин®.

10. Одним из неспецифических стресс-механизмов мозга является смена при стрессе доминирования полушарий (Л→П). Поэтому значимая «правополушарная» реакция на введение Цереброкурина®, одним из компонентов которой было выраженное повышение внутриполушарной интеграции ЭЭГ-ритмов, являлась признаком адекватных саногенетических процессов в условиях стресса при ОЦН различного генеза.

11. Различия фармакореакций, формирующихся у пациентов в ответ на введение препарата Цереброкурин®, обусловлены различиями морфоструктурных и функциональных нарушений корковых и подкорковых образований головного мозга при мозговом инсульте и тяжелой ЧМТ. Максимальный ЭЭГ-эффект применения Цереброкурина® был зафиксирован на том уровне регуляторных мозговых систем, которые изначально отличались наиболее выраженной степенью дисфункции.

Таким образом, отечественный препарат Цереброкурин® занимает достойное место в лечении органической патологии центральной нервной системы детей и взрослых, имеет ряд преимуществ перед медикаментозной ноотропной терапией, в том числе выработку стойкого клинического эффекта.

В отношении Цереброкурина® в настоящее время исследователи выделяют следующие аспекты его механизма действия [338–340]:

1. Нейротрофическая стимуляция — этот механизм обеспечивает жизнеспособность, дифференцировку нервной клетки, повышает ее устойчивость к повреждению. В связи с этим снижается смертность в острый период инсульта; препарат препятствует развитию цитотоксического отека мозга, защищает высокоспециализированные пирамидные клетки гиппокампа, ограничивает образование свободных радикалов после церебральной ишемии, улучшает микроциркуляцию головного мозга.

2. Нейромодуляторный эффект — проявляется в улучшении поведенческих реакций, памяти, обучаемости.

3. Метаболическая регуляция — оказывает протективное действие, защищая нервную клетку от молочнокислого ацидоза и улучшая утилизацию ею кислорода.

С учетом того, что в патогенезе нейродегенеративных заболеваний значительная роль принадлежит митохондриальной дисфункции, гиперэкспрессии генов раннего реагирования, инициации нейроапоптоза (см. выше), нами была предпринята попытка в условиях эксперимента

изучить влияние Цереброкурина® на данные изменения и сопоставить эффект данного препарата с другими нейропептидными лекарственными средствами (кортексин, семакс).

Экспериментальные исследования были выполнены на 100 половозрелых самцах монгольских песчанок. Острое нарушение мозгового кровообращения моделировали путем односторонней перевязки сонной артерии. Характер экспрессии гена *c-fos* исследовали не только на модели ОНМК, но и на моделях хронического иммобилизационного стресса, алкоголизма.

Проведенные нами экспериментальные исследования также показали достаточно высокую эффективность Цереброкурина® в условиях моделирования ишемии головного мозга на монгольских песчанках. Курсовое назначение Цереброкурина® крысам линии Вистар с двусторонней перевязкой общих сонных артерий (моделирование ОНМК) приводило к значительному снижению (в среднем на 67 %) процессов окислительной деструкции белков в суспензии митохондрий нейронов сенсомоторной зоны коры мозга. Подобное антиоксидантное действие Цереброкурина® объясняет и его позитивное влияние на процессы митохондриальной дисфункции в условиях моделирования ОНМК. Так, была выявлена способность Цереброкурина® тормозить открытие митохондриальной циклоспорин-А-зависимой поры на 4-е сутки модельной патологии (рис. 27). Важно отметить, что данный эффект Цереброкурина® продемонстрировал и в опытах *in vitro* при введении в инкубационную смесь, содержащую митохондрии нейронов гиппокампа, ионов Ca^{++} (0,6 мМ) и нейротоксина — метилфенилпиридиния (МФП) (0,4 мМ) (рис. 28). Как видно на рис. 27, Цереброкурин® по своему влиянию на исследуемые показатели статистически достоверно превышал таковые показатели кортексина, семакса.

Позитивное действие Цереброкурина® в отношении функциональной активности митохондрий мозга выражалось и в нормализации энергетического обмена. Так, при введении Цереброкурина® в головном мозге животных с ОНМК наблюдалось увеличение продукции АТФ в окислительных реакциях, о чем свидетельствовало увеличение содержания малата, повышение активности митохондриальной малатдегидрогеназы и цитохром-С-оксидазы. Цереброкурин® влиял не только на продукцию энергии, но и на ее транспорт и утилизацию, о чем свидетельствовало повышение активности митохондриальной и цитоплазматической креатинфосфокиназы. Важным моментом в действии Цереброкурина® на энергетический обмен в условиях ишемии мозга было значительное снижение продукции лактата и, возможно, лактат-ацидоза (табл. 48).

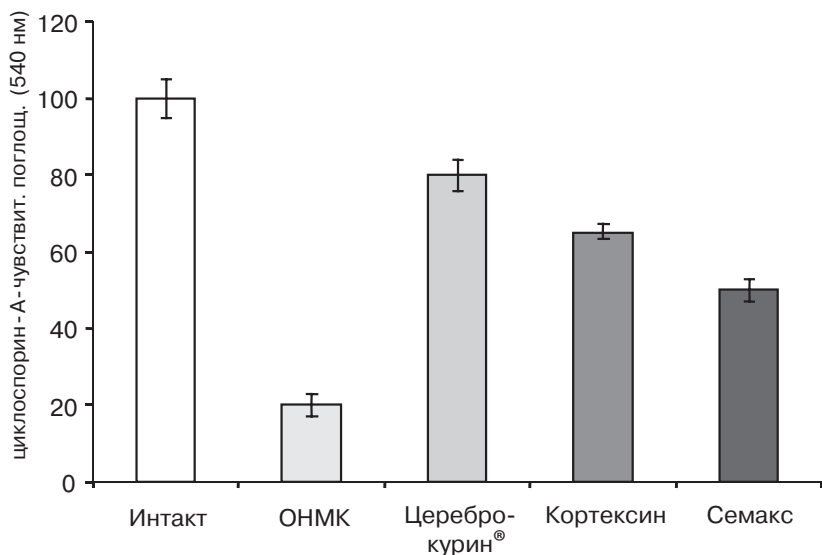


Рисунок 27. Влияние Цереброкурина® (0,0050 мл/кг) на открытие митохондриальной поры нейроцитов крыс с ОНМК (4-е сутки)

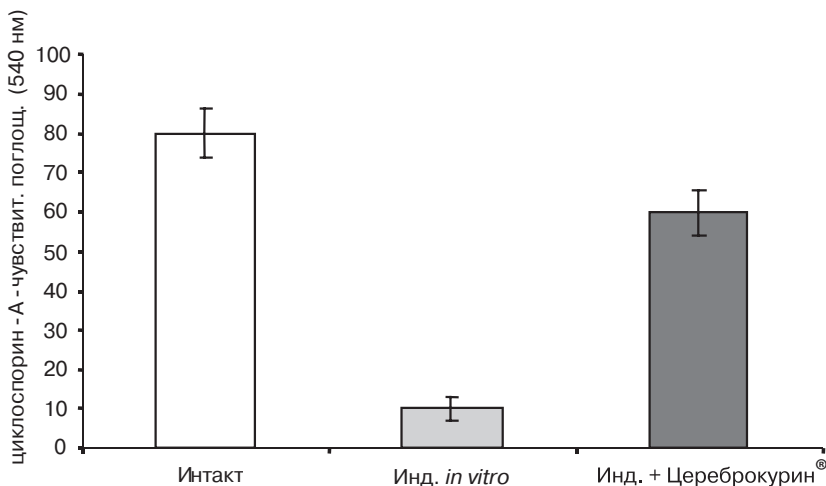


Рисунок 28. Влияние Цереброкурина® (0,400 мл) на индуцированное Ca^{++} (0,6 мМ) и МФП (0,4 мМ) открытие митохондриальной поры нейроцитов *in vitro*

Таблица 48. Показатели окислительной продукции энергии в головном мозге на 4-е сутки ОНМК

Исследуемые показатели	ОНМК (контроль)	ОНМК + Цереброкурин®	Интакт
АТФ, мкм/г	1,00 ± 0,05	1,89 ± 0,07 P _{ST} < 0,05	2,77 ± 0,11
Лактат, мкм/г	7,45 ± 0,11	4,87 ± 0,11 P _{ST} < 0,05	2,61 ± 0,12
Малат, мкм/г	0,18 ± 0,01	0,45 ± 0,01 P _{ST} < 0,05	0,38 ± 0,02
Малатдегидрогеназа, мкм/г/мин	5,34 ± 0,12	7,64 ± 0,10 P _{ST} < 0,05	8,17 ± 0,08
цКФК, мкм/мг/мин	0,801 ± 0,010	1,117 ± 0,03	1,347 ± 0,020
мКФК, мкм/мг/мин	0,412 ± 0,020	0,775 ± 0,010 P _{ST} < 0,05	0,845 ± 0,05
Цитохром-С-оксидаза, мкм/мг/мин	3,11 ± 0,20	4,932 ± 0,100	5,89 ± 0,10

Примечания: цКФК — цитоплазматическая креатинфосфокиназа; мКФК — митохондриальная креатинфосфокиназа.

Одним из ключевых моментов в нейропротективном эффекте Цереброкурина®, кортексина, семакса оказалась их способность нормализовать экспрессию гена *c-fos* в условиях моделирования ОНМК, хронического иммобилизационного стресса, алкоголизма.

Проведенные нами экспериментальные исследования показали достаточно высокую способность нейропептидов влиять на экспрессию генов раннего реагирования *c-fos* и связанные с ней процессы апоптической гибели нейроцитов на различных модельных патологиях.

Так, лечебно-профилактическое введение Цереброкурина®, кортексина и семакса животным при моделировании хронического иммобилизационного стресса приводило к достоверному снижению ($p < 0,01$) числа *fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа по сравнению с контрольной группой животных. Как видно на рис. 29 и 30, наиболее активным нейропептидом оказался Цереброкурин®, который снижает количество *fos*-позитивных нейронов более чем на 70 % по отношению к контролю.

За счет подавления экспрессии генов раннего реагирования *c-fos* Цереброкурин®, кортексин и семакс способны в определенной степени влиять на процессы апоптической гибели нейрона, в условиях стресса. Это подтверждается нашим исследованием содержания антиапоптического белка Bcl-2 в СА1 зоне гиппокампа. Введение нейропептидов увеличивало количество белка Bcl-2 в СА1 зоне гиппокампа по сравнению с контрольной группой животных ($p \leq 0,01$), при этом эффект Цереброкурина® статистически достоверно ($p \leq 0,01$) превышал показатели кортексина и семакса [108].

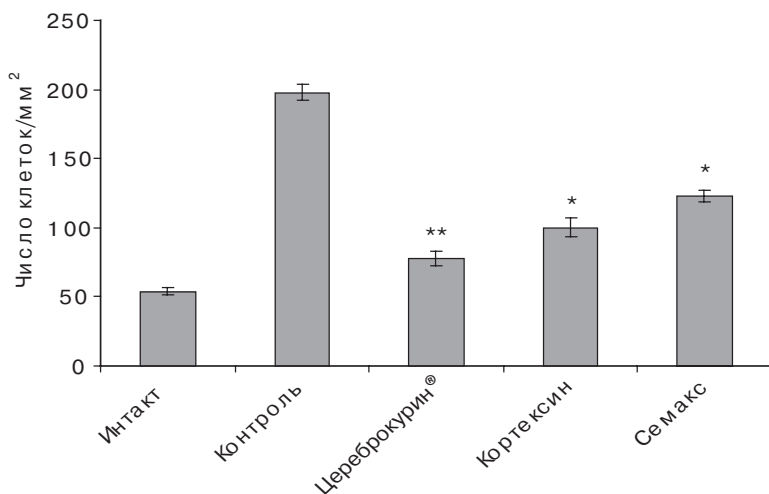
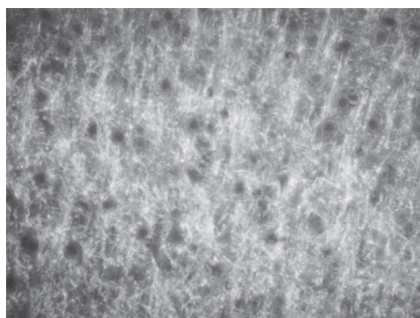
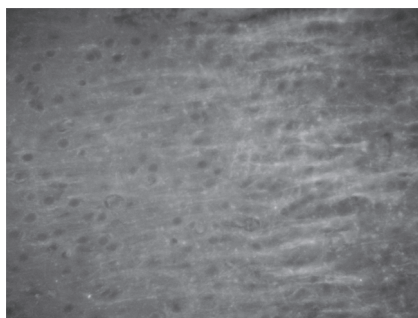


Рисунок 29. Влияние нейропептидов на гиперэкспрессию генов раннего реагирования *c-fos* в условиях хронического иммобилизационного стресса

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.



а



б

Рисунок 30. Экспрессия белка *c-fos* в нейронах CA1 зоны гиппокампа у животных с ХИС. Реакция непрямой иммуофлюоресценции (первичные антитела *c-fos* (Sigma Chemical, USA), вторичные антитела — флуоресцент, конъюгированный с козьими Ig (Sigma Chemical, USA). Изображение флуоресцентного микроскопа Axioskop (Zeiss, Германия), видеокамера СОНУ-4922 (США)

Примечания: а) экспрессия белка *c-fos* в нейронах CA1 зоны гиппокампа контрольной группы животных; б) экспрессия белка *c-fos* в нейронах CA1 зоны гиппокампа крыс с введением Цереброкурина®.

Защитное действие Цереброкурина[®], кортексина, семакса проявлялось в восстановлении когнитивных функций животных, что выражалось увеличением латентного времени захода животных в темный отсек (рис. 31).

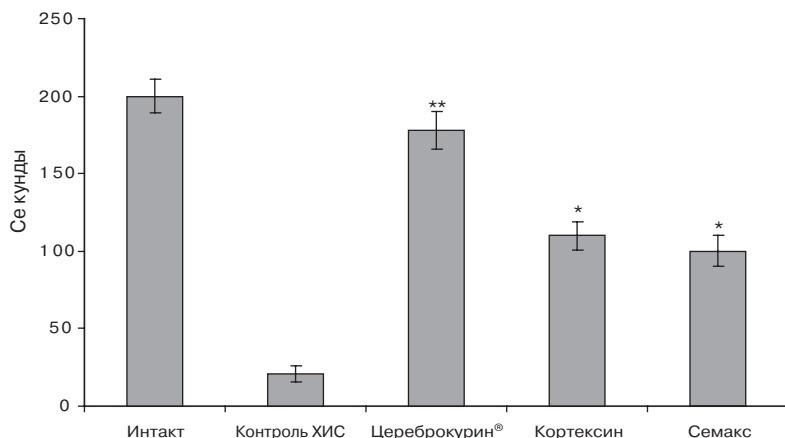


Рисунок 31. Влияние нейропептидов на воспроизведение УРПИ у крыс, перенесших ХИС

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

Как нами было описано выше, 30-дневное введение крысам алкоголя вызывало снижение экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*, приводя при этом к нарушению процессов обучения и памяти. Курсовое назначение нейропептидов приводило к увеличению количества *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа по отношению к контрольной группе (рис. 32). Важно отметить, что увеличение экспрессии гена *c-fos* под влиянием Цереброкурина[®] протекало на фоне восстановления когнитивных функций алкоголизованных животных (рис. 33).

В условиях моделирования ишемического повреждения головного мозга (ОНМК) нейропептиды также продемонстрировали способность на 21-е сутки (восстановительный период) нормализовать экспрессию гена *c-fos*. Данный эффект нейропептидов является одним из главных звеньев их церебропротективного действия — за счет усиления экспрессии гена *c-fos* изменялся морфологический тип гибели нейронов, переключаясь на более «мягкий» апоптотический путь. Апоптотическая гибель нейронов является оптимальным, упорядоченным процессом прекращения жизнедеятельности деструктивно измененных нейронов, при котором стабилизируются клеточные мембраны, содержимое клеток утилизируется путем образования апоптотических телец и их фагоцитоза,

без развития воспалительной реакции. На рис. 34 видно, что наиболее активным оказался Цереброкурин®, увеличивая количество c-fos белка в нейронах на 50 % по отношению к контролю. Следует отметить, что при ишемическом повреждении головного мозга введение нейропептидов приводило не к гиперэкспрессии генов, а к их нормализации [117].

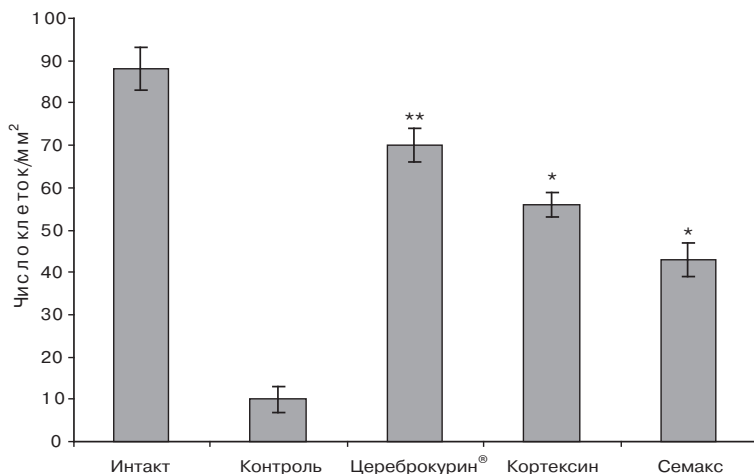


Рисунок 32. Влияние нейропептидов на экспрессию генов раннего реагирования c-fos у крыс в условиях 30-дневного введения этанола

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

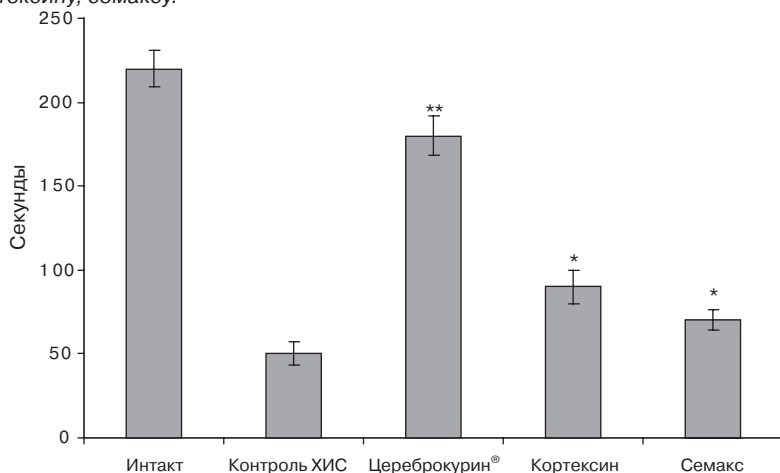


Рисунок 33. Влияние нейропептидов на воспроизведение УРПИ у крыс с 1-месячным введением этанола

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

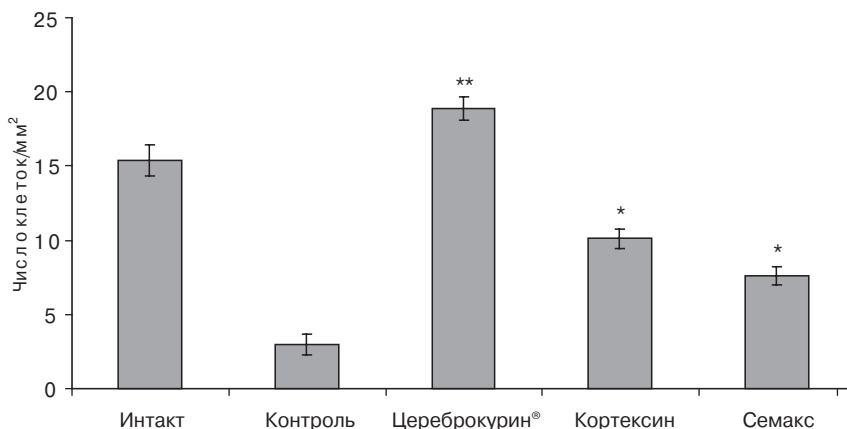


Рисунок 34. Содержание c-fos белка в нейрочитах крыс с моделированием ишемии головного мозга на 21-е сутки эксперимента

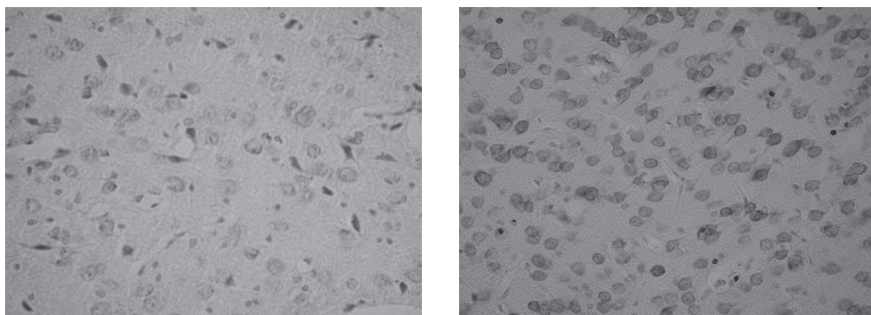
Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** — $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу.

Вопрос о значении апоптоза в условиях ишемии головного мозга остается спорным, однако все больше фактов свидетельствует в его пользу [108]. В отличие от апоптоза некроз клетки — более грубое разрушение, которое сопровождается вакуолизацией, резким набуханием клетки, лизисом мембран, выходом клеточного содержимого в межклеточное пространство. Это сопровождается усилением синтеза воспалительных интерлейкинов и цитокинов, развитием воспаления. В зависимости от степени экспрессии ген c-fos регулирует процессы апоптоза/некроза. Нормализация экспрессии данного гена под влиянием нейропептидов при ишемическом повреждении нейронов на 21-е сутки приводила к увеличению количества глиальных клеток и нейронов в коре головного мозга, а также к повышению их морфофункциональной активности (увеличение содержания РНК) (табл. 49; рис. 35).

Таблица 49. Влияние нейропептидов на нейроны коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией на 21-е сутки

Экспериментальные группы животных	Плотность нейронов, число клеток/мм ²	Площадь тел нейронов, мкм ²	Содержание РНК в нейронах, ЕОП
Интакт	1292 ± 34	74,87 ± 1,32	9,72 ± 0,14
Контроль (ишемия)	980 ± 19	51,70 ± 1,08	5,1 ± 0,3
Ишемия + Цереброкурин®	1307 ± 22*	70,82 ± 0,72*	9,17 ± 0,17*
Ишемия + кортексин	1100 ± 11*	65,12 ± 0,94*	7,49 ± 0,28*
Ишемия + семакс	1112 ± 10*	66,87 ± 1,08*	7,10 ± 0,15*

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.



а

б

Рисунок 35. Морфофункциональное состояние нейронов коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией на 21-е сутки. Окраска галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Увеличение в 100 раз

Примечания: а) контрольная группа животных (ишемия, 21-е сутки); б) Цереброкурин® + ишемия (21-е сутки).

Нейропротективное действие Цереброкурина® в условиях эксперимента проявлялось восстановлением когнитивных функций экспериментальных животных, что выражалось в увеличении латентного времени захода животных в темный отсек, а также в снижении неврологической симптоматики по шкале McGrow (рис. 36).

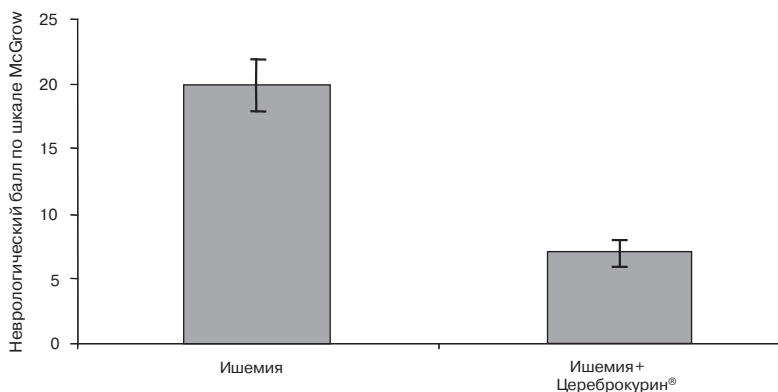


Рисунок 36. Влияние Цереброкурина® на неврологическую симптоматику животных с ОНМК

Таким образом, отечественный препарат Цереброкурин®, как показал ряд клинических исследований, занимает достойное место

в лечении органической патологии центральной нервной системы детей и взрослых, имеет ряд преимуществ перед медикаментозной ноотропной терапией, в том числе выработку стойкого клинического эффекта.

Кроме того, проведенные экспериментальные исследования показали явное преимущество данного препарата перед другими нейропептидами относительно влияния на процессы нейроапоптоза, митохондриальной дисфункции, регуляцию экспрессии гена *c-fos*. По нашему мнению, именно данные эффекты Цереброкурина® определяют его сильный и стойкий нейротрофический и нейропротективный эффекты.

Резюмируя имеющиеся данные, можно рассматривать новый оригинальный препарат Цереброкурин® как высокоактивный ноотроп, первичный и вторичный нейропротектор, ярко подтверждающий пептидергическую концепцию нейропротективного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сковрцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вестник РАМН. — 2003. — № 11. — С. 74-81.
2. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта // Лік. справа. — 1998. — № 1. — С. 58-65.
3. Жулев Н.М., Яковлев Н.А., Кандыба Д.В., Сокуренок Г.Ю. Инсульт экстракраниального генеза. Руководство для врачей. — СПб.: МАПО, 2004. — 587 с.
4. Гусев Е.И., Сковрцова В.И., Журавлева Е.Ю. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии и нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. — 1999. — № 1. — С. 54-51.
5. Зозуля І.С., Боброва В.І. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології // Укр. неврологічний журнал. — 2006. — № 1. — С. 5-8.
6. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
7. Hartman A., Yatsu F., Kushinsky E. Cerebral ischemia and basic therapy. — Berlin: Spriger-Verlag, 2000. — 514 p.
8. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage / Cerebral ischemia. — New Jersey: Humana Press, 1999. — P. 3-33.
9. Kriegelstein J., Oberpichler-Schwenk H. Pharmacology of cerebral ischemia. — Stuttgart: Medpharm Scientific, 2000. — 548 p.
10. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Бібік О.Ю. Окисний гомеостаз мозку при ішемії мозку і досвід експериментальної фармакотерапії // Журнал АМН України. — 2001.— Т. 7, № 4. — С. 647-659.
11. Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Стець В.Р. та ін. Функціональні і патобіохімічні зміни мозкової тканини за умов експериментальної ішемії та їх корекції сумішшю тіотриазоліну та пірацетаму // Фізіол. журн. — 1998. — Т. 44, № 3. — С. 16-19.
12. Yanagitani S., Miyazaki H., Nakahashi Y. Ischemia induces metallothionin III expression neurons of rat brain // J. Life Sci. Article. — 1999. — V. 64, № 8. — P. 707-715.
13. Dhar-Mascareno M., Sacramo J.M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // Free Radic. Biol. Med. — 2005. — V. 38, № 10. — P. 1548-1554.
14. Pearce W.J. Mechanisms of hypoxic cerebral vasodilatation // Pharmacol. Ther. — 1995. — V. 65, № 1. — P. 9-12.
15. Yoshida S., Abe K. Influence of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain // Brain Res. — 2002. — V. 245, № 5. — P.307-316.
16. Cao W., Carney J.M. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain // Neurosci. Lett. — 2000. — V. 88, № 4. — P. 233-238.

17. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция активности генов (обзор) // Биохимия. — 2002. — Т. 67, № 3. — С. 339-352.
18. Болдырев А.А., Куклей М.Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. — 1996. — Т. 13. — С. 271-278.
19. Колесник Ю.М., Беленичев И.Ф., Ганчева О.В. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций // Патология. — 2005. — Т. 2, № 1. — С. 4-10.
20. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. та ін. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — № 2. — С. 8-16.
21. Биленко М.В., Тельпухов В.И., Чуракова Т.О. и др. Влияние ишемии и реперфузии головного мозга крыс на процессы перекисного окисления липидов и защитный эффект антиоксидантов // Бюл. экспертн. биол. — 1988. — № 4. — С. 394-396.
22. Дунаев В.В., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф. и др. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, связанных с токсическим действием кислородных радикалов // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — № 1. — С. 33-39.
23. Witko-Sarsat V., Friedlander M. Advanced oxidation protein products as novel markers of oxidative stress in ischemia // J. Neurochem. — 2000. — V. 22, № 6. — P. 342-350.
24. Беленічев І.Ф., Губський Ю.І., Левицький Є.Л. та ін. Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури) // Совр. пробл. токсикол. — 2002. — № 3. — С. 24-31.
25. Halliwell B., Auroma O. Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases. — London: OICA Intl (St. Lucia), 1999. — 352 p.
26. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — № 4. — С. 21-28.
27. Paul V.N., Chopra K., Kulkarni S.K. Prooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe³⁺-induced lipid peroxidation // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2000. — V. 22, № 7. — P. 551-555.
28. Савченкова Л.В. Взаимосвязь между перекисным окислением липидов, антиоксидантной системой и содержанием цАМФ и цГМФ в организме животных при гипоксическом синдроме с гипертермией // Укр. биохим. журн. — 1995. — № 6. — С. 102-105.
29. Grabb M.C., Choi D.W. Ischemic tolerance in murine cortical cell culture: critical role for NMDA receptors // J. Neurosci. — 1999. — V. 19, № 5. — P. 1657-1662.
30. Akaike N. Distribution of different types of calcium channels in the brain structures // Neurophysiology. — 1997. — V. 29, № 4-5. — P. 297-306.
31. Губський Ю.І. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагн. — 2001. — № 4. — С. 8-11.
32. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Павлов С.В. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — № 3. — С. 20-26.

33. Giulivi C., Davies V.J. Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red blood cell hemoglobin by protease // *J. Biol. Chem.* — 1998. — V. 12, № 11. — P. 8759-8762.
34. Heinecke J., Li W. Dityrosine a specific marker of oxidation, is synthesized by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide system of human neutrophils and macrophages // *J. Biol. Chem.* — 1999. — V. 25, № 11. — P. 4069-4079.
35. Дубинина Е.Е., Гавровская С.В., Кузьмич Е.В. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона // *Биохимия.* — 2002. — Т. 67, № 3. — С. 413-421.
36. Дубинина Е.И., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Портов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // *Вопр. мед. химии.* — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24-26.
37. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. — М.: Высшая школа, 1986. — С. 77-78.
38. Синицкая Н.С., Хавинсон В.Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма // *Успехи совр. биол.* — 2002. — Т. 122, № 6. — С. 557-568.
39. Флеров М.А., Герасимова И.А., Раицкая В.В. Перекисное окисление липидов в стриатуме крыс при стрессе после введения кортизола // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 7. — С. 881-885.
40. Cao W., Carney J.M. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain // *Neurosci. Lett.* — 2000. — V. 88, № 4. — P. 233-238.
41. Соколовский В.В. Тиолдисульфидные соотношения крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. — СПб., 1996. — 30 с.
42. Davies M.J., Fu S., Wang H., Dean R.T. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — V. 27, № 11-12. — P. 1151-1163.
43. Вьюшина А.В., Герасимова И.Г., Флеров М.А. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селективированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания в норме и при стрессе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 286-288.
44. Дубініна О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // *Мед. хімія.* — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 5-11.
45. Sinner C., Kaehler S.T., Philippu A., Singewald N. Nitric oxide is involved in the modulation of serotonin release in rat locus coeruleus in vivo // *N. Pharmacol.* — 2000. — V. 61, № 4. — P. 276.
46. Максимович Н.Е., Зинчук В.В., Маслаков Д.А. Системный анализ эффектов различных модуляторов L-аргинин — NO системы на состояние окислительного стресса у крыс с ишемией головного мозга // *Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине: Материалы*

- конференции с межд. участием. — Мн.: ПЧУП «Бизнесофсет». — 2004. — С. 231-232.
47. Максимович Н.Е., Зинчук В.В., Маслаков Д.А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в плазме крови крыс с ишемией-реперфузией головного мозга при введении L-аргинина и различных ингибиторов NO-синтаз // *Белорусский медицинский журнал*. — 2004. — № 4. — С. 67-69.
48. Дубинина Е.Е., Гавровская С.В., Кузьмич Е.В. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона // *Биохимия*. — 2002. — Т. 67, № 3. — С. 413-421.
49. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В. Окислительная модификация белков в плазме крови больных с психическими нарушениями // *Вопр. мед. химии*. — 2000. — № 4. — С. 52-57.
50. Дубинина Е.Е., Ковругина С.В., Солитернова И.Б. и др. Окислительный стресс — одна из возможных причин развития сосудистой деменции у пожилых людей // *Успехи геронтол.* — 2000. — № 4. — С. 97-101.
51. Флеров М.А., Вьюшина А.В., Герасимова И.Г. Перекисное окисление белков новорожденных крыс, подвергшихся пренатальному стрессу // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2004. — Т. 13, № 7. — С. 42-45.
52. Вьюшина А.В., Вайдо А.И., Герасимова И.Г. и др. Различия в процессах перекисного окисления белков у беременных крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2002. — Т. 133, № 2. — С. 292-294.
53. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // *Лікування та діагн.* — 2001. — № 4. — С. 8-11.
54. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК (обзор) // *Биохимия*. — 1997. — Т. 62, вып.12. — С. 1571-1578.
55. Губський Ю.І., Левицький Е.Л. Перекисно-антиоксидантний механізм регуляції активності хроматину // *Журн. АМН України*. — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 275-281.
56. Хватова Е.М., Сидоркина А.Н. Нуклеотиды мозга. — М.: Медицина, 1987. — 260 с.
57. Vemuganti R., Dempsey R.I., Bowen K.K. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat // *Stroke*. — 2004. — V. 35, № 1. — P. 179-184.
58. Paul V.N., Chopra K., Kulkarni S.K. Prooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe³⁺-induced lipid peroxidation // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2000. — V. 22, № 7. — P. 551-555.
59. Самойлов М.О. Реакция нейронов мозга на гипоксию. — Л.: Наука, 1985. — 185 с.
60. Dhar-Mascareno M., Sacramo J.M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* — 2005. — V. 38, № 10. — P. 1548-1554.

61. Buttini M., Sauter A. Induction of interleukin-1 beta m RNA after cerebral ischemia in the rat // *Mol. Brain Res.* — 2003. — V. 23, № 7. — P. 126-134.
62. Glenberg A.M. Component-level theory of effects of spacing of repetitions on recall and recognition // *Memory Cognition.* — 1999. — V. 15, № 12. — P. 92-112.
63. Cadenas E., Davies K.J.A. Mitochondrial Free Radical Generation Oxidative Stress and Aging // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — V. 29, № 3-4. — P. 222-230.
64. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3 т.: Пер. с англ. — 2-е изд. — М.: Мир, 1994. — Т. 1. — 517 с.
65. Buttke T.M., Sadstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // *Immunol. Today.* — 1994. — 15. — P. 7-14.
66. Stoian I., Oros A., Moldoveanu E. Apoptosis and free radicals // *Biochem. Mol. Med.* — 1996. — 59. — P. 93-97.
67. Панасенко О.О., Ким М.В., Гусев Н.Б. Структура и свойства малых белков теплового шока // *Успехи биол. химии.* — 2003. — Т. 43. — С. 59-98.
68. Carmody R.J., Cotter T.G. Signalling apoptosis a radical approach // *Redox Rep.* — 2001. — 6. — P. 77-90.
69. Cornford P.A., Dodson A.R., Parsons K.F., Desmond A.D. et al. // *Cancer Res.* — 2000. — № 60. — P. 7099-7105.
70. De Jong W.W., Leunissen J.A., Voorter C.E // *Mol. Biol. Evol.* — 1993. — № 10. — P. 103-126.
71. Deretic D., Aebersold R.H., Morrison H.D., Papermaster D.S // *J. Biol. Chem.* — 1994. — № 269. — P. 16853-16861.
72. Feil I.K., Malfois M., Hendle J., van Der Zandt H. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — № 276. — P. 12024-12029.
73. Онуфриев В.В., Степаничев М.Ю., Митрохина О.С. и др. Влияние окислительного стресса на активность синтазы оксида азота мозга *in vitro* и *in vivo* // *Рос. физиол. журн.* — 1999. — Т. 85, № 4. — С. 531-537.
74. Беленічев І.Ф., Дмитряков В.О., Беляєва О.О. та ін. Роль оксиду азоту в регулюванні фізіологічних функцій у нормі та при ішемічній патології // *Військова медицина України.* — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 48-59.
75. Atlante A. Glutamate neurotoxicity in rat cerebellar granule cells: a major role for xanthine oxidase in oxygen radical formation // *J. Neurochem.* — 1997. — V. 68, № 4. — P. 2038-2045.
76. Dimatteo M.A., Loweth A.C., Thomas S. Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphological changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by different mechanisms // *Apoptosis.* — 1997. — № 2. — P. 164-169.
77. Lin K.T., Xue J.Y., Sun F.F. Reactive oxygen species participate in peroxynitrite-induced apoptosis in HL-60 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1997. — № 230. — P. 115-121.

78. Kehrer J.P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis // *Teratology*. — 2000. — 62. — P. 235-246.
79. Strick A.T., Hogg N., Thomas J.P. Nitric oxide donor compounds inhibit the toxicity of oxidized low-density lipoprotein to endothelial cells // *FEBS Lett.* — 1995. — 361. — P. 291-294.
80. Escargueilbane I., Meilhac O., Pieraggi M.T. Oxidized LIOLS induced massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway prevention by aurointricalboxylic acid // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — 17. — P. 331-339.
81. Richter C., Frei B. Ca^{2+} release from mitochondria induced by pro-oxidants // *Free Radic. Biol. Med.* — 1988. — 4. — P. 365-375.
82. Carmody R.J., Cotter T.G. Signalling apoptosis a radical approach // *Redox Rep.* — 2001. — 6. — P. 77-90.
83. Лю Б.Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // *Усп. совр. биологии.* — 2001. — Т. 121, № 5. — С. 488-501.
84. Estevez A.G., Spear N., Manuel S.M. Nitric oxide and superoxide contribute to motor neuron apoptosis induced by trophic factor deprivation // *J. Neurosci.* — 1998. — 18. — P. 923-931.
85. Sandstrom P.A., Tobbey P.W. Lipid hydroperoxides induce apoptosis in T cell displaying a HIV-associated glutathione peroxidase deficiency // *J. Biol. Chem.* — 1994. — 269. — P. 798-804.
86. Um H.D., Orenstein J.M., Wahl S.M. Fas mediated apoptosis in human monocytes by a reactive oxygen intermediate dependent pathway // *J. Immunol.* — 1996. — 156, № 9. — P. 3469-3477.
87. Gopalakrishna R., Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — 28. — P. 1349-1361.
88. Lo Y.Y., Cruz T.F. Involvement of reactive oxygen species in cytokine and growth factor induction of C-fos expression of chondrocytes // *J. Biol. Chem.* — 1995. — 270, № 2. — P. 11727-11730.
89. Kohno T., Yamada Y., Hata T. Relation of oxidative stress and glutathione to CD 95 (FAS/APO-1)-mediated apoptosis of adult T cell leukemia cells // *J. Immunol.* — 1996. — 156, № 12. — P. 4722-4728.
90. Bjorkerud B. Contrary effects of lighting and strongly oxidized LDL with potent promotion of growth versus apoptosis on arterial smooth muscle cells // *Arterioscl. Thrombosis Vasc. Biol.* — 1996. — 16. — P. 416-424.
91. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // *Биохимия.* — 1999. — Т. 64, № 12. — С. 1679-1688.
92. Maulik N., Yoshida T., Das D.K. Oxidative stress developed during the reperfusion of ischemic myocardium induces apoptosis // *Free Radic. Biol. Med.* — 1998. — 24. — P. 869-875.
93. Fulda S., Susin S.A., Kroemer G. Molecular aspects of apoptosis induced by anticancer drugs in neuroblastoma cells // *Cancer Res.* — 1998. — 58. — P. 4453-4460.
94. Xie Y.W., Wolin M.A. Role of nitric oxide and its interaction with superoxide in the suppression of cardiac muscle mitochondrial respiration. Involvement in response to hypoxia/reoxygenation // *Circulation.* — 1996. — 94. — P. 2580-2586.

95. Zoratti M., Szabo I. The mitochondrial permeability transition // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1995. — 1241, № 2. — P. 139-176.
96. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. — СПб., 2000 — Часть 2: Основы патохимии. — 384 с.
97. Галкин М.А., Сыроешкин А.В. Кинетический механизм реакции синтеза АТФ, катализируемый митохондриальной F₀-F₁-АТФазой // *Биохимия.* — 1999 — Т. 64, вып. 10. — С. 1393-1403.
98. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2 т.: Пер с англ.: — М.: Мир, 1993. — Т. 1. — 384 с.
99. Скулачев В.П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии // *Соросовский образовательный журнал.* — 1997. — № 5. — С. 11-19.
100. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью // *Вестн. РАМН.* — 2007. — № 2. — С. 3-13.
101. Залесский В.Н., Великая Н.В. Методы ранней диагностики апоптоза in vitro, in vivo для оценки хронических токсикантов // *Совр. пробл. токсикол.* — 2006. — № 1. — С. 78-82.
102. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мягкова Г.И. Методы диагностики апоптоз-зависимых состояний // *Биохимия.* — 1999. — № 64. — С. 869-882.
103. Herdegen F., Skene P., Bauhr M. The c-Jun transcription factor-bipotential mediator of neuronal death, survival and regeneration // *TINS.* — 1997. — V. 20. — P. 373-376.
104. Erdtmann-Vourliotis M., Mayer P., Linke R. et al. // *Mol. Brain Res.* — 1999. — V. 72, № 1. — P. 1-16.
105. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях центральной нервной системы // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1996. — № 2. — С. 111-114.
106. Agrawal S., Agrawal A., Doughty B., Gerwitz A., Blenis J. Cutting Edge: different toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos // *J. Immunol.* — 2003. — V. 171. — P. 4984-4989.
107. Janknecht R. Regulation of the c-fos promoter // *Immunobiology.* — 1995. — V. 193. — P. 137.
108. Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Павлов С.В., Абрамов А.В., Бухтиярова Н.В. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция Цереброкурином // *Международный неврологический журнал.* — 2008. — № 4(20). — С. 23-29.
109. Okazaki K., Sagata N. The Mos/MAP kinase pathway stabilize c-Fos by phosphorylation and augments its transforming activity in NIH 3T3 cells // *EMBO J.* — 1995. — V. 14. — P. 5048.
110. Colotta F., Polentarutti N., Sironi M., Mantovani A. Expression and involvement of c-fos and c-jun protooncogenes in programmed cell death by growth factor deprivation in lymphoid cell lines // *J. Biol. Chem.* — 1992. — V. 267. — P. 18278-18283.

111. Tulchinsky E. Fos family members: regulation, structure and role in oncogenic transformation // *Histol. Histopathol.* — 2000. — V. 15. — № 3. — P. 921-928.
112. Wagner B., Hayes T., Hoban C., Cochran B. The SIF binding element confers sis/PDGF inducibility onto the c-fos promoter // *EMBO J.* — 1990. — V. 9. — № 13. — P. 4477-4484.
113. Roffler-Tarlov S., Gibson J., Tarlov E., Stolarov J., Chapman D., Alexiou M., Papaioannou V. Programmed cell death in the absence of c-Fos and c-Jun // *Development.* — 1996. — V. 122. — P. 1-9.
114. Schorpp-Kistner M., Herrlich P. The AP-1 family of transcription factors: structure, regulation and functional analysis in mice // *Oncogene.* — 2001. — V. 20. — P. 29-52.
115. Sheng M., Greenberg M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // *Neuron.* — 1990. — 4(4). P. 477-485.
116. Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // *ЖВНД.* — 1997. — Т. 47, вып. 2. — С. 262-286.
117. Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В. и др. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // *ЖВНД.* — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 34-45.
118. Erdtmann-Vourliotis M., Mayer P., Riechert U. et al. // *Mol. Brain Res.* — 1998. — V. 61, № 1-2. — P. 51-61.
119. Hartbauer M., HutterPaier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // *J. Neural. Transm.* — 2001. — 108. — P. 459-473.
120. Jariel-Encontre I., Salvat C., Steff A., Pariat M., Acquaviva C., Furstoss O., Piechaczyk M. Complex mechanisms for c-fos and c-jun degradation // *Mol. Biol. Rep.* — 1997. — V. 24. — P. 51.
121. Holtzman D.M., Deshmukh M. Caspases: a treatment target for neurogenerative disease // *Nature Medicine.* — 1997. — V. 3. — P. 954-955.
122. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Губский Ю.И., Левицкий Е.Л., Бабенко Л.П. Влияние производного хиназолина на экспрессию генов раннего реагирования, процессы свободнорадикального окисления в тканях головного мозга при хроническом иммобилизационном стрессе // *Современные проблемы токсикологии.* — 2007. — № 2. — С. 41-44.
123. Беленичев И.Ф., Горбачева С.В., Дунаев В.В., Бухтиярова Н.В. Фармакологическая коррекция поврежденных нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // *Эксперим. и клинич. фармакол.* — 2007. — Т. 70, № 6. — С. 13-16.
124. Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.А. та ін. Магнієвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування. — Запоріжжя; Київ: Вид-во ЗДМУ, 2007. — 124 с.
125. Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2000. — Т. 86, № 10. — С. 1283-1291.

126. Бондаренко О.Н. Роль оксида азота в центральных дофаминергических механизмах эмоционального стресса: Автореф. дис... канд. биол. наук / НИИ общ. патол. и патофизиол. РАМН. — М., 2002. — 24 с.
127. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессовым повреждениям и адаптационной защиты // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2001. — Т. 132, № 11. — С. 510-513.
128. Sinner C., Kaehler S.T., Philippu A., Singewald N. Nitric oxide is involved in the modulation of serotonin release in rat locus coeruleus in vivo // N. Pharmacol. — 2000. — V. 61, № 4. — P. 276.
129. Kishimoto J., Tsuchiya T., Emson P.C., Nakayama Y. Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats // Brain Res. — 1996. — № 720. — P. 159-171.
130. Leza J.C., Salas E., Sawicki G. The effect of stress on homeostasis in JCR-*LA-cp* rats: the role of nitric oxide // Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — № 286. — P. 1397-1403.
131. Rivier C. Role of nitric oxide and carbon monoxide in modulating the ACTH response to immune and nonimmune signals // Neuroimmunomodulation. — 1998. — № 5. — P. 203-213.
132. Ignarro L.G. Endothelium-derived oxide: actions and properties // FASEB. — 1989. — № 3. — P. 31-36.
133. Rivier C., Shen G.H. In the rat, endogenous nitric oxide modulates the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-1 beta, vasopressin, and oxytocin // J. Neurosci. — 1994. — № 14. — P. 1985-1993.
134. Hu Shu-fang, Liu Guang-xiong, Wang Hui-li. Xibei guofang yixue zazhi // Med. J. Nat. Def. Forces Northwest China. — 2003. — № 2. — P. 127-128.
135. Wang Xiao-yin, Li Cai-lian, Liu Ping-fa. Xinxiang yixueyan xuebao // J. Xinxiang Med. Coll. — 2002. — V. 19, № 2. — P. 90-91.
136. Armstead W.M. Nitric oxide contributes to opioid release from glia during hypoxia // Brain Res. — 1998. — № 813. — P. 398-401.
137. Malyshev I.Yu., Malugin A.V., Golubeva L.Yu. et al. Nitric oxide donor induces HSP70 accumulation in the heart and in cultured cells // FEBS Letters. — 1996. — № 391. — P. 167-170.
138. Ховряков А.В., Кругляков П.П., Айрапетянц М.Г., Сосунов С.А. Влияние NO-синтазы на поведенческие и структурные изменения головного мозга при хроническом стрессе // Морфология. — 2002. — Т. 121, № 2-3. — С. 167.
139. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Мойбенко О.О. Патологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази // Фізіол. журнал. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 86-101.
140. Dobashi K., Pahan K., Chahal A., Singh I. Modulation of endogenous antioxidant enzymes by nitric oxide in rat C-6 glial cells // J. Neurochem. — 1997. — № 68. — P. 1806-1903.

141. Pataki I., Telegdey G. Further evidence that nitric oxide modifies acute and chronic morphine actions in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — № 51. — P. 157-162.
142. Brann D.W., Bhat G.K., Lamar C.A., Mahesh V.B. Gaseous Transmitters and neuroendocrine regulation // *Neuroendocrinology.* — 1997. — № 65. — P. 385-395.
143. Маленюк Е.Б., Аймашев Н.П., Манухина Е.Б. и др. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1998. — Т. 126, № 9. — С. 274-277.
144. Paul V., Jayakumar A.R. A role of nitric oxide as an inhibitor of gamma-aminobutyric acid transaminase in rat brain // *Brain Res. Bull.* — 2000. — № 51. — P. 43-46.
145. Зозуля И.С., Мартынюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. — К., 2005. — 130 с.
146. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Острая церебральная недостаточность. — Донецк, 2007. — 511 с.
147. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
148. Беленичев И.Ф. Особенности патохимических изменений и активности свободно-радикальных процессов в тканях головного мозга при моделировании острых нарушений мозгового кровообращения // *Акт. питания фармац. та мед. науки і практ.* — 1998. — 2(2). — С. 16-19.
149. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 9. — С. 531-537.
150. Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта: состояние проблемы // *Вестник РАМН.* — 2003. — № 12. — С. 68-70.
151. Chapman C.A., Olanov C.W. Neuroprotective approaches to the treatment of neurodegenerative disorders. — London: Academic Press Limited, 2002. — 360 p.
152. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2000. — Т. 100, № 10. — С. 34-38.
153. Скворцова В.И., Гудкова В.В., Иванова Г.Е. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом // *Инсульт.* — 2002. — № 7. — С. 28-33.
154. Громова О.В., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2002. — Т. 102, № 12. — С. 62-66.
155. Беленічев І.Ф., Горбачова С.В., Головкін В.В., Бухтіярова Н.В. Вплив композиції «Магнелонг», гліцину, емоксипіну та пірацетаму на розвиток оксидативного стресу в мозку шурів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ішемічний інсульт) // *Мед. хімія.* — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 107-110.

156. Горбачева С.В., Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И., Бухтиярова Н.В., Ткаченко Г.И. Сравнительная оценка нейропротективного действия глицина, солей магния, тиотриазолина в некоторых их комбинациях в условиях моделирования ишемического инсульта // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2007. — № 11. — С. 757-758.
157. Астахов А. Гліцисед КМП: просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу? // Ліки України. — 2004. — № 1. — С. 35-36.
158. Гарибова Т.Л., Галаева И.П., Воронина Т.А. и др. Эффект нооглютилы у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой (гемморагическим инсультом) // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2003. — № 3. — С. 18-22.
159. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. и др. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинаций на ответ генома и показатели антиоксидантной активности в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией // Современные проблемы токсикологии. — 2007. — № 3. — С. 61-65.
160. Diener H.C., Cortens M., Ford G. et al. Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo // Stroke. — 2000. — № 31(11). — P. 2543-2551.
161. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 8. — С. 21-29.
162. Ritola L., Malinen E. A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome // Acta Psychiat. Scand. — 1981. — № 64. — P. 254-259.
163. Boldyrev A.A. Carnosine as a modulator of endogenous Zn²⁺ effects // TRENDS in Pharmacological Sciences. — 2001. — V. 22, № 3. — P. 112-113.
164. Сергеев В.П., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. — Волгоград: Семь Ветров, 1999. — 640 с.
165. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта // Лік. справа. — 1998. — № 1. — С. 58-65.
166. Бельенкий М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Гос. издательство мед. литературы, 1963. — 152 с.
167. Jinsferg M.D. New strategies to prevent neural damage from ischemic stroke. — New York: MA, 1996. — 440 p.
168. Kreglstein J., Oberpichler-Schwenk H. Pharmacology of cerebral ischemia. — Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlags gesellschaft, 2002. — 585 p.
169. Davenport R., Dennis M. Neurological emergencies: acute stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 2000. — V. 68, № 3. — P. 277-288.
170. Ciani E. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons // Brain Res. — 1996. — V. 728, № 11. — P. 1-6.

171. Von Lubitz D.K., Lin R.C., McKenzie R.J. et al. A novel treatment of global cerebral ischaemia with a glycine partial agonist // Eur. J. of Pharmacol. — 1992. — V. 219, № 1. — P. 153-158.
172. Corney J.M., Tatsuno T., Floyd R.A. The role of oxygen radicals in ischemic brain damage: Free radical production, protein oxidation, and tissue dysfunction // Kriglstein J., Oberprichler-Schwenk H. Pharmacology of cerebral ischemia. — Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1998. — P. 321-337.
173. Березин Б.Д., Ениколопян Н.С. Металлопорфирины. — М.: Наука, 1988. — 160 с.
174. Буров Ю.В., Косой М.Ю., Ганьшина Т.С. Изменение поведенческих и электрофизиологических показателей у крыс при нарушении мозгового кровообращения // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1987. — № 8. — С. 144-146.
175. Совченкова Л. В. Деякі аспекти енергетичного обміну в тканині мозку при гіпоксичному синдромі та фармакокорекції // Ліки. — 1999. — № 3-4. — С. 59-62.
176. Луценко Р.В. Пірацетам, мексидол та церебролізин у корекції порушень обміну глюкози за умов гострого стресу // Ліки. — 2001. — № 5-6. — С. 97-100.
177. Ярош О.К., Дудко О.Т. Комбінована дія аміналону та пірацетаму на процеси пам'яті й інші функції ЦНС // Ліки. — 2003. — № 1-2. — С. 59-65.
178. Середенин С.Б., Мелкумян Д.С., Вальдман Е.А. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2006. — Т. 69, № 3. — С. 3-6.
179. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19-23 апреля 2004. — Москва. — С. 70.
180. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила // Фарматека. — 2005. — № 13. — С. 19-25.
181. Момолов С.Н. Современные тенденции развития психофармакологии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1998. — № 5. — С. 12-19.
182. Антонова М.И., Прокопов А.А., Берлянд А.С. Количественный анализ фенотропила в биологических объектах методом газожидкостной хроматографии // Химико-фармацевт. журн. — 2003. — Т. 11, № 37. — С. 7-8.
183. Ахапкина В.И. Адаптогенное действие ноотропных лекарственных средств в экспериментальном стрессе у животных // Фарматека. — 2005. — № 13. — С. 19-25.
184. Ахапкина В.И. Адаптогенное действие ноотропных препаратов // Рос. мед. журн. — 2005. — № 3. — С. 40-43.
185. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил // Тезисы докладов XI

- Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 70.
186. Краснов В.Н., Коханов В.П., Ахапкина В.И. Фенотропил как адаптогенное и ноотропное средство // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 615.
187. Вахов В.П., Ахапкина В.И. Использование фенотропила у лиц, работающих в напряженных экстремальных условиях // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 603.
188. Малюгин В.Н., Черпанов Е.Г., Ахапкина В.И. Изучение влияния препарата фенотропил на функциональное состояние и работоспособность в процессе учебно-тренировочной деятельности // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 617.
189. Разолов Н.А., Чижов А.Я., Потиевский Б.Г., Потиевская В.И. Нормобарическая гипокситерапия. Методические рекомендации для авиационных врачей. — М., 2002.
190. Португалов С.Н., Ахапкина В.И. Результаты применения фенотропила в практике спортивной медицины // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 621.
191. Бельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д., Крылова Л.Г., Попов В.Д. Опыт применения фенотропила у больных в остром периоде инфаркта головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — № 1. — С. 25-28.
192. Герасимова О.А., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 5. — С. 63-64.
193. Савченко А.Ю., Захарова Н.С., Степанов И.Н. Лечение последствий органического поражения головного мозга фенотропилом // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 12. — С. 22-26.
194. Густов А.В., Смирнов А.А., Коршунова Ю.А., Андриянова Е.В. Фенотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 5. — С. 34-38.
195. Спасенков Б.А., Ахапкина В.И., Спасенков М.Г. Применение ноотропного препарата фенотропил в комплексной дисциркуляторной энцефалопатии // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 349.
196. Калинин П.П., Соловьев А.П. Опыт применения фенотропила при лечении астенического синдрома и вегетативных нарушений острого периода закрытой черепно-мозговой травмы. Отчет об апробации препарата в Главном клиническом госпитале Тихоокеанского флота. — Владивосток, 2005.

197. Чикина Е.С., Левин В.В. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии // *Врач.* — 2005. — № 11. — С. 53-58.
198. Одинак М.М., Емельянов А.Ю., Ахапкина В.И. Применение фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 278.
199. Алешина Н.В., Степанов В.П., Филипова С.Ю. Применение препарата фенотропил для лечения астенодепрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм // *Трудный пациент.* — 2005. — № 5. — С. 15-18.
200. Селянина Н.В., Шутов А.А. Опыт применения фенотропила у больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровоснабжения мозга // *Атмосфера. Нервные болезни.* — 2005. — № 4. — С. 30-32.
201. Ахапкина В.Н., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома хронической усталости // *Атмосфера. Нервные болезни.* — 2004. — № 3. — С. 28-31.
202. Колосова С.А., Воробьева О.В., Ахапкина В.И. Результаты клинических исследований применения фенотропила при лечении астенических расстройств психогенного генеза // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 194.
203. Волошин В.М., Ахапкина В.И. Эффективность малых доз фенотропила в общесоматической практике // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 112.
204. Иванец Н.Н., Ахапкина В.И. Применение Фенотропила у больных хроническим алкоголизмом // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 169.
205. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Ахапкина В.И. Клинико-физиологическая оценка эффективности ноотропного препарата фенотропил в психиатрической практике // *Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, 19–23 апреля 2004. — Москва. — С. 59.
206. Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення // *Ліки.* — 2002. — № 1. — С. 25-29.
207. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
208. Floyd R.A. Interaction of α -phenyl-N-tert-butyl nitron and alternative electron acceptors with complex I indicates a substrate reduction site upstream from the rotenone binding site // *J. Neurochem.* — 2000. — V. 71, № 11. — P. 2549-2557.

209. Allan S.M., Parker L.C., Collins B. Cortical cell death induced by IL-1 is mediated via actions in the hypothalamus of the rat // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — V. 97. — P. 5580-5585.
210. Янишевский С.Н., Одинак М.М., Вознюк И.А., Онищенко Л.С. Клиническая и морфологическая оценка эффективности препаратов с метаболической активностью при острой церебральной ишемии // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. — СПб., 2000. — 458 с.
211. Xue D., Slivka A., Vuchan A.M. // Stroke. — 1998. — № 29. — P. 12-17.
212. Полевик И. В. Церебропротективные эффекты эмоксипина при моделировании мозговых сосудистых расстройств // Фармакол. вісн. — 1999. — № 5. — С. 29-33.
213. Поварова О.В., Гаритова Т.Л., Каленикова Е.И. Влияние фенил-*t*-бутилнитрона, мексидола и нооглютилы на зону поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2004. — Т. 67, № 1. — С. 3-6.
214. Веселинский И.Ш., Сонник А.В. Применение корректоров ПОЛ и гемостаза в комплексном лечении больных с цереброваскулярными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии. — 1997. — Т. 97, № 2. — С. 51-54.
215. Vemuganti R., Dempsey R.J., Bowen K.K. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat // Stroke. — 2004. — V. 35, № 1. — P. 179-184.
216. Лавлинский А.Д. Реамберин (пострегистрационные клинические исследования 1999–2005 гг.). — СПб., 2005. — 143 с.
217. Левицкий Е.Л. Пути и механизмы реализации антиоксидантного эффекта в клетке // Фармакол. вісн. — 1998. — № 2. — С. 68-71.
218. Floyd R.A. Free radicals damage to protein and DNA: Mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress // Ann. Neurol. — 2002. — V. 32, № 2. — P. 22-37.
219. Островская Р.У., Гудашева А.В., Воронина Т.А. Стратегия создания дипептидных нейропсихотропных лекарственных препаратов // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 15-19.
220. Беленічев І.Ф. Дослідження антиоксидантної та протиішемічної активності похідних 1-алкіл(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду в умовах експериментальної ішемії головного мозку // Вісн. Запорізького держ. ун-ту. — 2002. — № 3. — С. 88-94.
221. Беленічев І.Ф. Дослідження церебропротективних властивостей деяких похідних 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонових кислот за умов моделювання ішемічного пошкодження головного мозку // Одеський мед. журн. — 1998. — № 4(48). — С. 5-9.
222. Беленічев І.Ф. Фармакокоррекция патобиохимических нарушений мозговой ткани в период моделирования острой ишемии и реперфузии мозговой ткани некоторыми производными 1,2,4-триазола // Акт. питання фармац. та мед. науки і практи. — Запоріжжя. — 1998. — Т. 2, вип. 2. — С. 10-16.

223. Болгов Д.М., Савченкова Л.В. Вплив тіотріазоліну на перебіг вільнорадикальних реакцій у структурах мозку щурів з компресійною травмою // Ліки. — 2001. — № 5–6. — С. 18-24.
224. Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Мазур И.А. и др. Классификация, механизмы действия и перспективы создания антиоксидантных средств (обзор) // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. — Запоріжжя. — 1999. — Вип. 4. — С. 61-75.
225. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксантаы: состояние и перспективы // Эксперим. и клинич. фармакол. — 1998. — № 4. — С. 72-79.
226. Павлов С.В., Беленичев И.Ф., Шабельник К.П., Коваленко С.И. Сравнительная оценка антиоксидантного и церебропротективного действия производного хиनाзолина (ПК-37), тиотриазолина и эмоксипина в условиях моделирования иммобилизационного стресса // Эксперим. та клінічна фізіол. і біохімія. — 2006. — № 2. — С. 25-32.
227. Павлов С.В., Беленічев І.Ф., Шабельник К.П., Коваленко С.І. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл) алкіл (арил) карбонових кислот в умовах гострого іммобілізаційного стресу // Ліки. — 2005. — № 5–6. — С. 51-55.
228. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Коваленко С.И. Некоторые аспекты противоишемического действия тиотризолина в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. — Запоріжжя. — 2002. — Вип. 8. — С. 43-48.
229. Омелянчик Л.О., Беленічев І.Ф., Бражко О.А. Вивчення антиоксидантної та протиішемічної дії 4-тіо похідних хінальдину на моделі гострого порушення мозкового кровообігу // Ліки. — 2000. — № 1–2. — С. 36-40.
230. Беленичев И.Ф., Дунаев В.В., Мазур И.А. и др. Состояние гематоэнцефалического барьера при инсультах у больных с артериальной гипертензией в условиях фармакокоррекции // Врач. дело. — 1995. — № 5–6. — С. 124-126.
231. Шабельник К.П., Коваленко С.І., Беленічев І.Ф. та ін. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-R-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл (арил) карбонових кислот // Фармац. журн. — 2005. — № 6. — С. 38-45.
232. Kolesnik Y.M., Abramov A.V. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement // Microscopy and Analysis. — 2002. — № 5. — P. 12-16.
233. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Чекман И.С. Влияние тиотриазолина на развитие нейроиммуноэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга // Аллергология и иммунология. — 2006. — Т. 7, № 33. — С. 272-274.
234. Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Чекман И.С., Волошин Н.А. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 304 с.
235. Беленічев І.Ф., Мазур І.А. Порівняльна оцінка антиоксидантної і протиішемічної дії тіотріазоліну і пірацетаму та їх комбінації за умов

- експериментальної ішемії головного мозку // Експерим. фізіологія та біохімія. — 2001. — № 4. — С. 59-65.
236. Резніченко Г.І. Ефективність застосування тіотриазоліну та пірацетаму в терапії хронічної плацентарної недостатності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2004. — № 1. — С. 110-116.
237. Сапегин И.Д. Влияние тиотриазолина на кровоснабжение и кислородный режим мозга при моделировании действия общей вибрации // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2001. — № 2. — С. 35-37.
238. Черний В.И., Городник Г.А., Островая Т.А. Применение тиоцетама при острой церебральной недостаточности различной этиологии // Запорож. мед. журн. — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 123-126.
239. Чекман І.С. Метаболічні препарати в сучасній експериментальній та клінічній фармакології // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. — С. 11-17.
240. Дзяк Л.А. и др. Отчет НИР: «О проведении открытого исследования по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата «Тиоцетам», раствор для инъекций по 5 мл в ампулах производства АО «Галичфарм» в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга» (Представлен в Фармакологический центр МЗ Украины). — Днепропетровск, 2004. — 37 с.
241. Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Анин Е.А., Серета Д.А. Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. С. 146-152.
242. Дзяк Г.В. Антитромболітична терапія при пароксизмальних порушеннях серцевого ритму // Доказова медицина та огляд консенсусів у лікуванні хвороб органів кровообігу: Вибрані лекції Української кардіологічної школи ім. М.Д. Стражеска. — К.: Максимов, 2003. — С. 76-92.
243. Дзяк Л.А., Сирко А.Г. Дозозависимая эффективность тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 1-3. — С. 13-14.
244. Куцик Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (Аналитические обзоры) // Провизор. — 2002. — № 4-7.
245. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Воробей М.В. Влияние тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // Здоров'я України. — 2005. — № 6. — С. 1-7.
246. Спасиченко П.В., Чайка Л.А. Эсцинат лизина — новый отечественный препарат для лечения отека мозга при острой черепно-мозговой травме // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. Матеріали III Національного конгресу анестезіологів України. — 2000. — № 1(Д). — С. 147-149.

247. Спасіченко П.В. Клінічні аспекти застосування L-лізину есцинату при черепно-мозкових травмах // Ліки України. — 2001. — № 7–8. — С. 33–36.
248. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Воротилицев С.М. Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии // Новости медицины и фармации. — 2002. — № 7–8. — С. 3.
249. Черний В.И. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии. — К., 2004. — 33 с.
250. Кардаш А.М., Черний В.И., Городник Г.А., Островой Е.Л. Лечение отека и набухания головного мозга L-лизином эсцинатом у пациентов с опухолями головного мозга // Український нейрохірургічний журнал. — 2003. — № 3(23). — С. 37–41.
251. Егоров А.А. Эндотелиотропные свойства L-лизина эсцината при моделировании ОНМК // Тезисы докладов II Международного молодежного медицинского конгресса. Санкт-Петербург, 5–7 декабря 2007 г. — С. 180.
252. Черний В.И. Острая энцефалопатия: причины, механизмы развития, принципы лечения // Лікування та діагностика. — 2004. — № 2. — С. 10–17.
253. ОАО «Киевмедпрепарат», Корпорация «Артериум». Сборник информационных материалов по лекарственным препаратам промоционной группы. — К., 2005. — Т. 2. — 32 с.
254. Стефанишин В.М. Клинические аспекты применения L-лизина эсцината: Сборник статей. — Львов: Сполом, 2002. — 24 с.
255. Рыбачук О.И., Калашников А.В. Применение L-лизина эсцината для лечения больных в клинике травматологии и ортопедии // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2001. — № 3. — С. 3.
256. Поворознюк В.В., Шеремет О.Б. Использование L-лизина эсцината в реабилитации больных с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2003. — № 3. — С. 25–29.
257. Никонов В.В. и др. Патогенетические аспекты комбинированного применения L-лизина эсцината и мексидола при травматическом отеке мозга // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4(5). — С. 71–72.
258. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Плющенко Ю.А. Новые возможности лечения отечного синдрома в клинике интенсивной терапии // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. — 2004. — № 2(Д). — С. 512–514.
259. Слива В.И., Твердохлеб И.В., Плющенко Ю.А. и др. Эндотелиотропный эффект L-лизина эсцината в интенсивной терапии черепно-мозговой травмы у детей // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. — 2005. — № 2(Д). — С. 46–47.
260. Усенко Л.В. и др. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 1(2). — С. 21–26.

261. Горидова Л. Застосування L-лізину есцинату в гострій фазі пост-травматичного періоду при закритій травмі опорно-рухового апарату // Ваше здоров'я. — 2001. — № 51. — С. 4.
262. Усенко Л.В. Интенсивная терапия отечного синдрома в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии (методические рекомендации). — Днепропетровск, 2006. — 46 с.
263. Подмедичев Д.А., Бондаренко Н.А., Малышев И.Ю. и др. Оценка возможности избирательного ингибирования индуцибельной NO-синтазы с помощью неселективного ингибитора // Рос. физиол. журн. — 1998. — Т. 84, № 12. — С. 220-228.
264. Поскрипко Ю.А. Антирадикальна та антиокислювальна активність структурно модифікованих аналогів α -токоферолу // Ліки. — 1998. — № 2. — С. 76-80.
265. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук — 1996. — Т. 27. — С. 31-50.
266. Слепушкин В.Д., Савина Е.В., Золоев Г.К. Эпифиз и резистентность организма к экстремальным воздействиям // Патол. физиол. — 1983. — Т. 8. — С. 15-19.
267. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. — London: Chapman and Hall, 1994. — 214 p.
268. Reiter R.J. The pineal gland: An important link to the environment // Int. Union. Physiol. Sci. — 1986. — V. 1. — P. 202-205.
269. Reiter R.J., Tan D.X., Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke // Exp. Biol. Med. — 2005. — V. 230. — P. 104-117.
270. Kilic E., Ozdemir Y.G., Bolay H. Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia // J. Cereb. Blood Flow Metabol. — 1999. — V. 19. — P. 511-516.
271. Manev H., Uz T., Kharlamov A. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats // FASEB J. — 1996. — V. 10. — P. 1546-1551.
272. Fiorina P., Lattuada G., Silvestrini C. et al. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients // Scand. J. Immunol. — 1999. — V. 50. — P. 228-231.
273. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в действии психотропных средств // Эксперим. и клинич. фармакол. — 1994. — Т. 57. — С. 3-7.
274. Pei Z., Pang S.F., Cheung T.F. Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model // Stroke. — 2003. — V. 34. — P. 770-775.
275. Beni S.M., Kohen R., Reiter R.J. et al. Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidant and attenuated late phase activation of NF-kappaB and AP-1 // FASEB J. — 2004. — V. 18. — P. 149-151.
276. Messenge C., Margaill I., Verrecchia C. et al. Protective effect of melatonin in a model of traumatic brain injury in mice // J. Pineal Res. — 1998. — V. 25. — P. 41-46.

277. Bordet R., Devos D., Brique S. et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* — 2003. — V. 26. — P. 65-72.
278. Catala M.D., Canete-Nicolas C., Iradi A. et al. Melatonin levels in Parkinson's disease: drug therapy versus electrical stimulation of the internal globus pallidus // *Exp. Gerontol.* — 1997. — V. 32. — P. 553-558.
279. Vaughan G.M., Bell R.D., Bovar R.M. Melatonin rhythm in parkinsonism treated with a dopamine agonist // Matthew C.D., Seamark R.S. (eds.). *Pineal Function.* — Amsterdam, 1981. — P. 19-25.
280. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Роль эпифиза в патогенезе депрессий // *Журн. высш. нервн. деят.* — 1991. — Т. 41. — С. 822-827.
281. Bradbury A.J., Kelly M.E., Smith J.A. Melatonin action in the midbrain can regulate forebrain dopamine function behaviorally and biochemically // *J. Steroid. Biochem.* — 1984. — V. 20. — P. 2-6.
282. Lynch Y., Wang P., Wurtman R.J. Increase in rat pineal melatonin content following L-DOPA administration // *Life Sci.* — 1973. — V. 12. — P. 145-151.
283. Wetzel H., Szegedi A., Benkert O. et al. Effects of dopamine receptor inhibition on the nocturnal secretion of melatonin and prolactin in man // *Acta endocrinol.* — 1990. — V. 122 (Suppl.). — P. 46.
284. Jin B.K., Shin D.J., Jeong M.J. et al. Melatonin protects nigral dopaminergic neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP) neurotoxicity in rats // *Neurosci. Lett.* — 1998. — V. 245. — P. 61-64.
285. Kim Y.S., Joo W.S., Meang S.H. et al. Protective effect of melatonin on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rat // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1998. — V. 358, Suppl. 1. — P. R45.
286. Willis G.F., Robertson A.D. Recovery of experimental Parkinson's disease with the melatonin analogues ML-23 and S-20928 in a chronic bilateral 6-OHDA model: a new mechanism involving antagonism of the melatonin receptor // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2004. — V. 79. — P. 413-429.
287. Willis G.F., Armstrong S.M. A therapeutic role for melatonin antagonism in experimental models of Parkinson's disease // *Physiol. Behav.* — 1999. — V. 66. — P. 785-795.
288. Acuna-Castroviejo D., Coto-Montes A., Gaia Monti M. et al. Melatonin is protective against MPTP-induced striatal and hippocampal lesions // *Life Sci.* — 1997. — V. 60. — P. 23-29.
289. Bindoni M., Rizzo R. Hippocampal evoked potentials and convulsive activity after electrolytic lesions of the pineal body in chronic experiments in rabbits // *Arch. Sci. Biol.* — 1965. — V. 49. — P. 223-233.
290. Chen L.J., Gao Y.Q., Li X.Y. et al. Melatonin protects against MPTP/MPP-induced mitochondrial DNA oxidative damage in vivo and in vitro // *J. Pineal Res.* — 2005. — V. 39. — P. 34-42.
291. Alam Z.I., Daniel S.E., Lees A.J. et al. A generalized increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's but not incidental Lewy body disease // *J. Neurochem.* — 1997. — V. 69. — P. 1326-1329.
292. Izumi K., Donaldson J., Minnich J. Oubain-induced seizures in rats: modification by melatonin and melanocyte-stimulating hormone // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1973. — V. 51. — P. 572-578.

293. Sugden D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1983. — V. 207. — P. 387-391.
294. Borowicz K.K., Kaminski R., Gasior M. et al. Influence of melatonin upon the protective action of conventional antiepileptic drugs against maximal electroshock in mice // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1999. — V. 9. — P. 185-190.
295. Lapin I.P., Mirzaev S.M., Ryzov I.V. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, glutamate, NMDA, and pentylentetrazole in mice // *J. Pineal Res.* — 1998. — V. 24. — P. 215-218.
296. Srivastava A.K., Gupta S.K., Gupta Y.K. Effect of melatonin and phenytoin on an intracortical ferric chloride model of posttraumatic seizures in rats // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2002. — V. 24. — P. 145-149.
297. Giusti P., Lipartiti M., Franceschini D. et al. Neuroprotection by melatonin from kainite-induced excitotoxicity in rats // *FASEB J.* — 1996. — V. 10. — P. 891-896.
298. Hoyos A.M., Forte M.S., Corballo A. et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence // *Neurology.* — 1998. — V. 13. — P. 501-509.
299. Schapel G.J., Beran R.G., Kennaway D.L. et al. Melatonin response in active epilepsy // *Epilepsia.* — 1995. — V. 36. — P. 75-78.
300. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S. et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect of glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — V. 58. — P. 542-547.
301. Peled N., Shorer Z., Peled E. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders // *Epilepsia.* — 2001. — V. 42. — P. 1208-1210.
302. Olivieri G., Otten U., Meir F. et al. Beta-amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in S11SY5Y neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonin // *Neuroscience.* — 2003. — V. 120. — P. 659-665.
303. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke.* — 1999. — V. 30(12). — P. 2592-2597.
304. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // *Altern. Med. Rev.* — 2004. — V. 9(1). — P. 17-31.
305. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke.* — 2002. — V. 33(12). — P. 2850-2857.
306. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // *Neurol. Res.* — 1995. — V. 17(4). — P. 281-284.
307. Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Селанк и короткие пептиды семейства тафтсина в регуляции адаптивного поведения при стрессе // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 6. — С. 751-761.

308. Коплик Е.В., Мешеряков А.Ф., Перцов С.С. и др. Влияние дипептида вилона на устойчивость крыс к эмоциональному стрессу // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 11. — С. 1440-1452.
309. Гудашева Т.А., Сколдинов А.П. Стратегия создания дипептидных нейрорепродуктивных лекарственных препаратов // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 15-19.
310. Маньковский Н.Б., Бочинская Н.Ю. Современный подход к терапии когнитивных нарушений. Нейрометаболическая терапия. — К.: Библиотечка практикующего врача, 2005. — 47 с.
311. Черный В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А., Островая Т.В., Чернявский Р.И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (Патофизиология, терминология, характеристика препаратов). Метод. рек. — К., 2007. — 72 с.
312. Черный В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. Оценка реактивности ЦНС при сочетании применения актовегина и цераксона у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 1(50), додаток. — С. 133.
313. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Павлов С.В. Роль активных форм кислорода в патогенезе синдрома пренатального стресса // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — № 2. — С. 37-43.
314. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Бухтиярова Н.В., Абрамов А.В. Влияние производного хиназолина (ПК-66) на показатели энергетического метаболизма в головном мозге в условиях моделирования хронического иммобилизационного стресса // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2006. — Т. 1, № 2. — С. 6-10.
315. Динзбург А.Л., Чирков А.М., Чиркова С.К. Стресс-протективный эффект нейропептидов у обезьян // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 1995. — Вып. 1. — С. 19-21.
316. Рыбников В.Ю., Закуцкий Н.Г. Пептидная регуляция функций мозга. — СПб.: Стела, 2000. — 24 с.
317. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н. и др. Ноотропные и нейропротективные препараты в детской неврологической практике // Вестн. Рос. военно-мед. академ. — 2001. — № 1(5). — С. 24-29.
318. Залесский В.Н., Великая Н.В. Методы ранней диагностики апоптоза in vitro, in vivo для оценки хронических токсикантов // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — № 1. — С. 78-82.
319. Залесский В.Н., Стаднюк Л.А., Великая Н.В. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда // Журнал АМН України. — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 699-712.
320. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестник РАМН. — 1999. — № 1. — С. 28-33.

321. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние кортексина на нейрофизиологические и двигательные нарушения при дискуляторной энцефалопатии // *Terra Medica*. — 2004. — № 1. — С. 15-19.
322. Цыган В.Н., Богословский М.М. Влияние кортексина на память и внимание // *Военно-мед. журн.* — 2004. — № 9. — С. 46-48.
323. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Рыжак Г.А. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперреактивностью у детей и подростков: Методические рекомендации. — СПб., 2003. — 40 с.
324. Сафарова Э.Р., Шрам С.И., Золотарев Ю.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние пептида семакса на выживаемость культивируемых клеток феохромоцитомы крысы при окислительном стрессе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2003. — Т. 135, № 3. — С. 309-313.
325. Долотов О.В., Середенина Т.С., Левицкая Н.Г. и др. Гектапептид семакс стимулирует экспрессию BDNF в различных отделах мозга крысы *in vivo* // *Докл. АН.* — 2003. — Т. 391, № 1. — С. 131-134.
326. Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Коваленко С.І, Шабельник К.П. Корекція поведінкових реакцій шурів, які піддавались хронічному стресу, похідними хіназоліну (ПК-66), емоксипіном та семаксом // *Мед. хімія*. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 91-94.
327. Арефьева И.А. Изучение действия аналога АКТГ и тафтсина на клетки нервной системы млекопитающих: Дис... канд. биол. наук. — М., 1992.
328. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Скворцова В.И. // *Вестн. РГМУ*. — 1995. — № 1(1). — С. 2128.
329. Фишер М., Шейбитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2000. — № 1. — С. 21-33.
330. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата «Цереброкурин®». — К., 1997. — 115 с.
331. Сергиенко А.Н. Применение препарата «Цереброкурин®» при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки // *Новости медицины и фармации*. — 2001. — № 12(97). — С. 8.
332. Евтушенко С.К., Дубовцева О.А. Диагностика и лечение речевых нарушений у детей с психической и неврологической патологией // *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. — 2001. — № 7. — С. 62-65.
333. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // *Укр. вісник психоневрол.* — 2002. — Т. 10, вип. 2(31). — С. 12-17.
334. Євтушенко О.С. Антигени гістосумісності у взаємозв'язку з іншими факторами схильності в патогенезі розвитку дитячого церебрального паралічу: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.15. — К., 1998. — 16 с.
335. Євтушенко С.К., Дубовцева О.О., Омеляненко А.А. Спосіб лікування розладів мови у пацієнтів з органічним ураженням головного мозку / Патент на винахід № 99010498 від 24.05.2001 р. — Київ.

336. Анестезиология: В 5 т.: Авт. пер. с укр. / Под ред. чл.-корр. АМН Украины, д-ра мед. наук, проф. В.И. Черния, д-ра мед. наук, проф. Р.И. Новиковой. — К.: Здоров'я, 2004. — Т. 5: Перспективні напрями в анестезіології та інтенсивній терапії. — С. 335-252.
337. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патопфизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. В.И. Черния. — Донецк, 2004. — 200 с.
338. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — V. 80. — P. 12-23.
339. Евтушенко О.С. Результаты проведения клинической апробации препарата цереброкурин в Донецком областном клиническом центре нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями ЦНС // Цереброкурин. — К., 2006. — С. 23-34.
340. Сиротюк М.В. Цереброкурин и гипербарическая оксигенация в лечении детского церебрального паралича // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 18(158). — С. 13.

Наукове видання

*І.Ф. Бєленічев, В.І. Черній, Ю.М. Колесник, С.В. Павлов, І.А. Андропова,
А.В. Абрамов, Т.В. Острова, Н.В. Бухтіярова, Л.І. Кучеренко*

Рациональна нейропротекція

(Російською мовою)

У монографії викладені сучасні уявлення про патологічні зміни в нервовій тканині в умовах церебральної патології (нейроапоптоз, мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес, гіперпродукція NO, гіперекспресія ранніх генів); а також наведені основні сучасні препарати, що використовуються як для первинної, так і для вторинної нейропротекції. Крім того, авторами на підставі ряду власних експериментальних досліджень і клінічних спостережень продемонстровані механізми нейропротективної дії й терапевтична ефективність нових вітчизняних препаратів — тіоцетаму, гліциседу, L-лізину есцинату, цереброкуруну. Монографія буде корисна для клініцистів — неврологів, нейрохірургів, фармакологів, патофізіологів, патологоанатомів, біохіміків, молекулярних біологів.

Технічний редактор *С. Сінельников*

Верстка *О. Королєнко*

Коректори *С. Шнейдерович, О. Євдокімова, С. Захаренко,*

І. Гершун, О. Халаїмова, Т. Бережна, Л. Карбовська, С. Комісаренко

Підп. до друку 25.02.2009. Формат 60x84/16. Папір офсет.

Гарнітура «Newton». Друк офсет.

Ум. друк. арк. 15,29. Обл.-вид. арк. 16,38.

Тираж 10 000 пр. Зам. № 7082 від 25.02.2009.

Видавець Заславський О.Ю.

пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102

www.mif-ua.com, тел.: 8(062)338-21-11

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друкарня Приватне підприємство «Астро»

вул. Артема, 63а, м. Донецьк, 83000

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2047 від 24.12.2004