

УДК 616.831-008.64-085

НИКОНОВ В.В., САВИЦКАЯ И.Б.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Резюме.** В данной статье подробно рассмотрены патогенетические механизмы развития повреждения мозга при острой церебральной недостаточности и возможность влияния на данные процессы. Приведены данные исследований, которые показывают, что Цереброкурин обладает плюрипотентным действием, направленным на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, восстановление энергетического баланса, улучшение метаболизма тканей мозга и защиту нейронов от повреждения, что предотвращает распространение некроза и апоптоза на различных стадиях патологического процесса. Уникальное влияние на экспрессию генов раннего реагирования и выработку белков теплового шока не только предотвращает дальнейшее повреждение нервной ткани, но и обеспечивает восстановление утраченных функций. Это подтверждается данными клинических исследований, которые доказывают, что раннее назначение Цереброкурина способствует улучшению клинического исхода, регрессированию неврологических нарушений, повышению функциональной активности пациента.

**Ключевые слова:** острая церебральная недостаточность, нейротрофическая терапия, Цереброкурин.

Многолетний опыт лечения острых повреждений мозга, или острой церебральной недостаточности (ОЦН), свидетельствует, что, кроме немедленной госпитализации, больным этого профиля уже на догоспитальном этапе необходимо проводить ряд терапевтических мероприятий, которые позволили бы по возможности сохранить определенные поврежденные участки мозга и уменьшить вторичные повреждения (табл. 1) [1, 47, 48].

В основе вторичных повреждений лежат:

- нарушения кровенаполнения и кровотока;
- гипоксия и гипоэргоз;
- активация свободнорадикального окисления и гибель мембран;
- нарушение функции ионных насосов;
- отек мозга.

Черепно-мозговая травма и острый инсульт подразумевают смерть нейронов под действием первичного агента, а также апоптоз из-за вторичных повреждений и повторных инсультов. Особенно важно, что:

- в течение первых минут после повреждения происходит процесс экспрессии генов, синтезируются новые белки, определяющие нейробиологический ответ и возможности регенерации нейронов;
- генетически детерминированная индивидуальная чувствительность к повреждению мозга объясняет раз-

ницу исходов у пациентов с практически одинаковым анамнезом (рис. 1) [6, 8, 12].

Основные направления лечения должны включать в себя:

- инфузионную терапию и поддержку адекватной гемодинамики и перфузии;
- респираторную поддержку;
- энергетическую поддержку;
- защиту нейрона;
- предупреждение и лечение отека мозга.

В доступной отечественной и зарубежной литературе подробно описаны фармакологические препараты и схемы, которые позволяют оказывать квалифицированную помощь больным с острым повреждением мозга.

В данном обзоре мы коснемся достаточно узкого направления — нейропротекции при острых инсультах и травмах головного мозга, основываясь как на собственных данных, так и на данных литературы.

Адрес для переписки с авторами:  
Никонов Вадим Владимирович  
E-mail: nikonov\_vv@mail.ru

- © Никонов В.В., Савицкая И.Б., 2015
- © «Международный неврологический журнал», 2015
- © Заславский А.Ю., 2015

Таблица 1. Ориентировочная схема повреждений при ОЦН

Церебральная ишемия			ЧМТ
I. Тромбоз сосудов Тромбоцитарная эмболия Проницаемость ГЭБ	Метаболический стресс (АТФ↓, лактат↑) Нарушение ионного обмена (Ca <sup>++</sup> , Na <sup>+</sup> , K) Аноксическая деполяризация (распространение угнетения коры)		Высвобождение цитокинов Церебральная геморрагия Прямое повреждение мембраны Формирование ушиба Первичная аксотомия
II. Патологическая реактивность сосудов	Глиальный отек Частичное повреждение нейронов (некроз)		Воспаление (полиморфные нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, микроглия) Вторичная аксотомия
III. Нарушение передачи нервного импульса			Аксональное повреждение (постоянное, транзиторное, отсроченное)
Экспрессия генов	Апоптоз	Белковая агрегация	Нарушение аксонального транспорта Валлеровская дегенерация
IV. Формирование инфаркта		Атрофия	Функциональные дефициты (поведенческие и электрофизиологические)

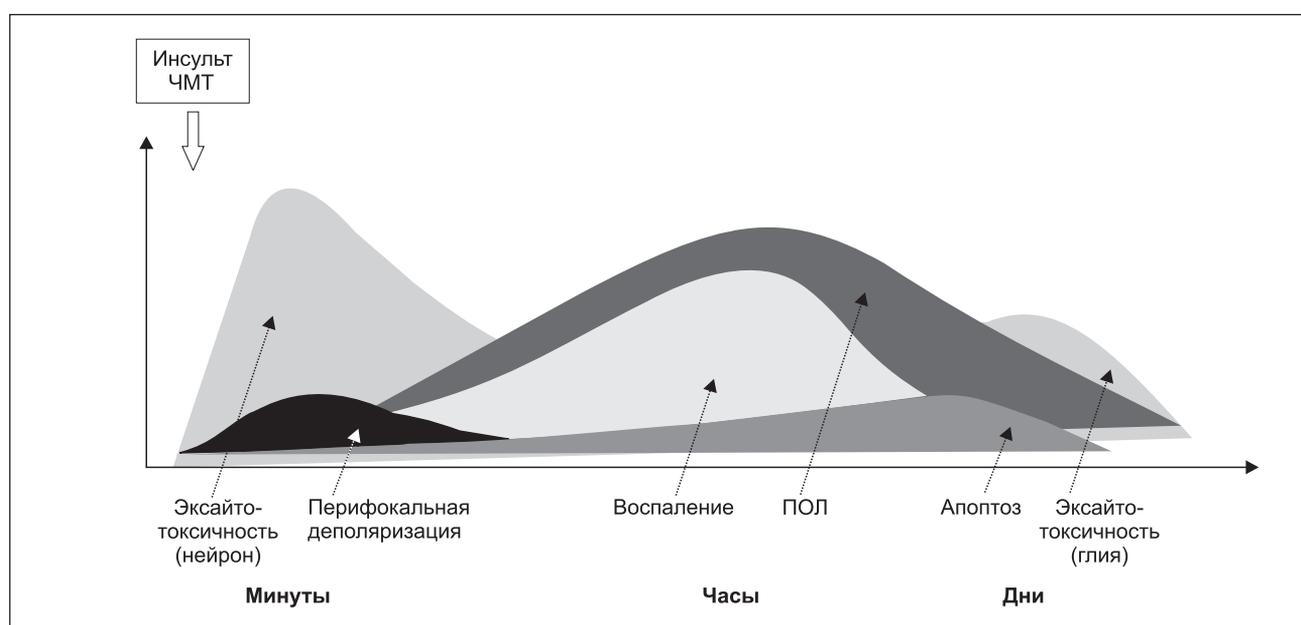


Рисунок 1. Последовательность возникновения патохимических реакций при повреждении мозга (U. Dirnagl, Trends in Neurosci, 1999, в модификации А.В. Афанасьева (2005))

Нейропротекция — комплекс терапевтических мероприятий, в острый период повреждения мозга направленный на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, а также на предупреждение распространения некроза и апоптоза [36, 40].

В последние годы активно ведется поиск новых нейропротекторов, которые будут эффективно влиять на все звенья патогенеза повреждения мозга [30, 42, 45].

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии — пептидергической, или нейротрофной, терапии. Особенностью нейропептидов является то, что они свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме. Тесная взаимосвязь всех отдаленных последствий ишемии, а

также общность их триггерных механизмов позволяют наряду с локальным воздействием на них использовать модулирующее влияние 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 [1, 5, 7].

Молекулы нейропептидов представляют собой короткие аминокислотные цепи, которые «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. Эндogenous 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 однонаправлено, 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 [4–7].

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 тканевый метаболизм или выполнять функцию эффекторных физиологически активных агентов (вазомоторная, Na<sup>+</sup>-уретическая и другие виды регуляции).

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]. Многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства, а также способность регулировать экспрессию ранних генов.

Цереброкурин является одним из наиболее ярких и перспективных препаратов нейротрофического ряда. Механизм действия и точки приложения Цереброкурина принципиально отличаются от других препаратов нейропептидной природы. Цереброкурин — высокомолекулярный нейротрофин с плюрипотентным механизмом действия, за счет которого осуществляется анализ, контроль и регулирование работы ЦНС [36–42] (рис. 2).

Эффекты Цереброкурина на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, торможение процессов



**Рисунок 2. Механизм действия препарата Цереброкурин**

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 [36–42].

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 ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса в ишемизированной зоне мозга.

Работами ряда авторов показано, что применение Цереброкурина при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [42–44]. Так, например, клиническое исследование препарата Цереброкурин у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза было проведено на базе нейрореанимационного отделения Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) сотрудниками кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии ФИПО. Член-корр. АМНУ, д.м.н., профессор В.И. Черный с соавторами для оценки эффективности применения

Цереброкурина у пациентов с различной степенью тяжести ОЦН использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов с определением реактивности ЦНС [39–42]. В исследовании приняли участие 32 пациента, разделенные на две группы — ОНМК и ЧМТ, которые с первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО получали препарат Цереброкурин в дополнение к стандартному протоколу лечения.

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 (АСМ, мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$ ) для  $\beta$ - (1–4 Гц),  $\theta$ - (5–7 Гц),  $\alpha$ - (8–12 Гц),  $\alpha 1$ - (9–11 Гц),  $\beta 1$ - (13–20 Гц),  $\beta 2$ - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ и показатели когерентности (межполушарная когерентность (МПКГ, %), внутрислошарная когерентность (ВПКГ, %)). 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 ЦНС оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие.

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит — у пациентов с ОНМК 6–9 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ), сопор-кома I у больных с ЧМТ 3–7 баллов по ШКГ, кома I–II — предопределял резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна. При визуальной оценке в обеих группах преобладали ЭЭГ-кривые V типа по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием  $\delta$ - и  $\theta$ -активности.

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 ( $\delta/\alpha$ ) и 11-го ( $\delta/\theta$ ). 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 внутрислошарной когерентности, в частности неспецифической. Например, выявленное у больных с ЧМТ билатеральное падение  $F_p$ -С 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.

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 (Завьялов А.В., 1990), о возрастании напряженности с ограничением функциональных резервов в системах, генерирующих  $\theta$ -ритм в условиях патологии, то есть в лимбических системах, главным образом гиппокампе (Жирмунская Е.А., 1991). У пациентов с ЧМТ падение 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  $\beta 2$ -активности, характерный для пациентов 1-й группы, и тенденции к росту уровня  $\beta 2$ -МПКГ у больных 2-й группы отражали разную степень активации ретикулярной формации стволовых структур мозга — выраженную при ОНМК и недостаточную при ЧМТ [36–40].

Применение Цереброкурина у пациентов с ОЦН способствовало восстановлению типичной для нормы пространственно-временной организации биопотенциалов. В то же время различия морфоструктурных и функциональных нарушений корковых и подкорковых образований головного мозга при мозговом инсульте и тяжелой ЧМТ предопределяли различия фармакореакций на Цереброкурин.

Для больных с ЧМТ было характерным: а) снижение  $\delta$ - и  $\beta 2$ -частотной межполушарной ( $O_1O_2$ ) интеграции, что свидетельствовало о частичном снятии чрезмерных восходящих влияний ретикулярной формации ствола; б) рост показателей МПКГ  $\alpha$ - и особенно  $\alpha 1$ -частотного диапазона в симметричных центральных ( $C_3C_4$ ) отделах коры, что являлось отражением роста функциональной активности диэнцефальных образований; в) повышение уровней  $\delta$ - и  $\beta 1$ -МПКГ в симметричных лобных ( $F_pF_p$ ) отделах, что являлось отражением усиления влияний на кору со стороны базальных корковых регулирующих систем; г) тенденция к нарастанию сочетанности темпоральных областей — рост показателей  $\delta$ -,  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -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  $\delta$ - и  $\alpha 1$ -частотных диапазонов,  $\alpha$ - и  $\alpha 1$ -ритмов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -волновых активностей. Такое разобщение изменений показателей межполушарной когерентности ЭЭГ отражает одновременную активацию различных уровней регулирующих систем мозга — от нижележащих стволовых до корковых медиобазальных. Установлено нарастание дезинтеграции только медленных дельта- и тета-ритмов в лобно-височной и центрально-височной парах у пациентов с ЧМТ, что характеризует триггерную роль восстановления сочетанности активности височных и центральных отделов доминирующего полушария, т.е. моторно-речевой зоны коры.

Для пациентов с ОНМК типичными были: а) снижение межлобной когерентности  $\theta$ - и  $\alpha 1$ -диапазонов, что отражало уменьшение напряженности в регуляторной системе диэнцефального уровня; б) рост уровня межцентральной ( $C_3C_4$ ) когерентности альфа-диапазона, отражающий достаточный уровень функциональной активности диэнцефальных образований; в) увеличение межокципитальной ( $O_1O_2$ ) когерентности  $\delta$ -,  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -диапазонов, что является ЭЭГ-коррелятом активации стволовых отделов, преимущественно каудальных; г) снижение ( $p < 0,05$ ) показателей  $\theta$ -,  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -МПКГ симметричных височных отделов ( $T_3T_4$ ), что свидетельствовало об уменьшении активности лимбических образований; д) сочетанность — высокие прямые корреляционные связи — изменений показателей когерентности различных частотных диапазонов в симметричных точках обеих гемисфер, свидетельствующая о глобальном влиянии на формирование пространственно-временной структуры ЭЭГ неспецифических регулирующих структур мозга, что характерно для гипоталамических отделов.

Выявленные 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. При этом максимальный ЭЭГ-эффект применения данного препарата был зафиксирован на уровне тех регуляторных мозговых систем, которые изначально отличались наиболее выраженной степенью дисфункции [48].

В задних отделах правой гемисферы — в центрально-окципитальной паре — у исследуемых с ЧМТ преобладали снижение когерентности медленных частотных ритмов и рост сочетанности быстрых — альфа- и бета-волновых ритмов. У пациентов с ОНМК в задних отделах правого полушария, наоборот, чаще было выявлено увеличение когерентности  $\delta$ - и  $\theta$ -ритма.

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 и активацией именно этих подкорковых образований у больных с ОНМК и ЧМТ под влиянием препарата Цереброкурин. Во-вторых, значимая правополушарная реакция на введение Цереброкурина, одним из компонентов которой было выраженное повышение внутривисочной интеграции ЭЭГ-ритмов, являлась проявлением адекватных саногенетических процессов в условиях стресса при ОЦН различного генеза, поскольку смена доминирования полушарий при стрессе является одним из неспецифических стресс-механизмов мозга.

Таким образом, проведенные клинические исследования препарата Цереброкурин позволяют сделать следующие выводы:

1. Цереброкурин способствует восстановлению типичной для нормы пространственно-временной организации биопотенциалов.

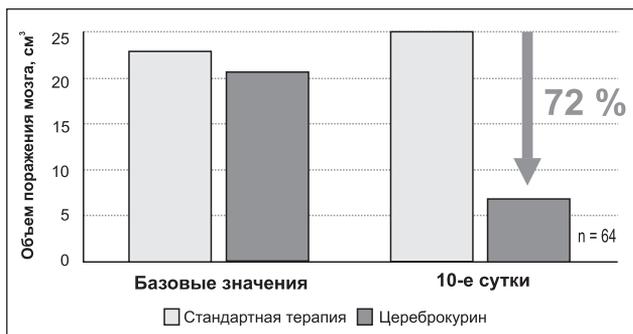
2. Максимальный ЭЭГ-эффект применения Цереброкурина был зафиксирован на уровне тех регуляторных мозговых систем, которые изначально отличались наиболее выраженной степенью дисфункции.

3. Благоприятные сдвиги в биоэлектрической активности мозга, с одной стороны, отражают улучшение состояния морфофункциональных систем, генерирующих основные ритмы мозга, с другой стороны — выступают основой для формирования позитивной динамики клинических симптомов, что клинически способствует уменьшению степени инвалидизации и лучшему восстановлению функциональной активности пациентов.

Эти данные подтверждаются и нашим исследованием, проведенным на кафедре скорой и неотложной медицинской помощи Харьковской медицинской академии последиplomного образования, в котором была изучена эффективность Цереброкурина в лечении острых повреждений мозга: ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы. 64 пациента были распределены на две группы: основную, которую составили 42 человека, получавшие в дополнение к стандартной терапии Цереброкурин 2,0 мл в/м один раз в день в течение 10 дней, и контрольную, в которую вошли 22 человека. В группе больных, получавших Цереброкурин, установлено достоверное уменьшение балла по модифицированной шкале Рэнкина уже к 7-м суткам заболевания, что свидетельствует о более полной степени функционального восстановления. Аналогичные данные получены и при оценке уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ).

Динамика морфометрических показателей продемонстрировала достоверное замедление прироста объема очага на 3-и сутки заболевания у большинства больных с очагом от 7 до 64 см<sup>3</sup>, получавших Цереброкурин, по сравнению с группой плацебо. Эта тенденция сохранилась и к 10-му дню заболевания, в то время как в первые сутки не было выявлено значимых различий между группами (рис. 3).

У 8 тяжелых больных с объемом поражения более 65 см<sup>3</sup> нами была использована другая схема введения Цереброкурина: по 2 мл 2 раза в сутки. Как показали



**Рисунок 3. Динамика объема очага поражения мозга по данным МРТ**

наблюдения за этими пациентами, увеличение дозы Цереброкурина не вызывало побочных эффектов, но значительно улучшало течение заболевания.

Нами доказано, что назначение Цереброкурина пациентам с острой церебральной недостаточностью приводит к регрессу неврологической симптоматики и более быстрому восстановлению нарушенных неврологических функций по сравнению с теми, кто получает стандартную терапию [47, 48].

Следует отметить, что терапевтические эффекты препарата Цереброкурин направлены в значительной мере на коррекцию нарушений высших корковых функций. Эти эффекты включают восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния больных. При этом следует отметить высокую эффективность препарата даже в отдаленном периоде после перенесенного ОНМК.

Так, клинические исследования, проведенные в Институте геронтологии АМН Украины, показали, что терапия Цереброкурином способствовала улучшению состояния у всех пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Наблюдалась положительная динамика неврологического статуса: снижение мышечной гипертонии, повышение мышечной силы и объема движений в паретичной конечности, уменьшение анизокории, улучшение выполнения координационных проб [36]. Также отмечалось улучшение общего состояния больных, увеличение общей двигательной активности, исчезновение головных болей и головокружения, уменьшение выраженности эмоциональных нарушений. У пациентов с афатическими нарушениями наблюдалось улучшение спонтанной, диалоговой, автоматизированной повторной речи, появлялась способность к пересказу текста, увеличивался объем слухоречевой памяти.

Кроме того, было доказано благоприятное 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 — в мощ-

ностных. Это положение подтверждается и данными, полученными в настоящих исследованиях. Асимметрия нарушений электрогенеза мозга при формировании устойчивого патологического очага после перенесенного ОНМК или ЧМТ распространяется и на их реакцию при фармакологическом воздействии.

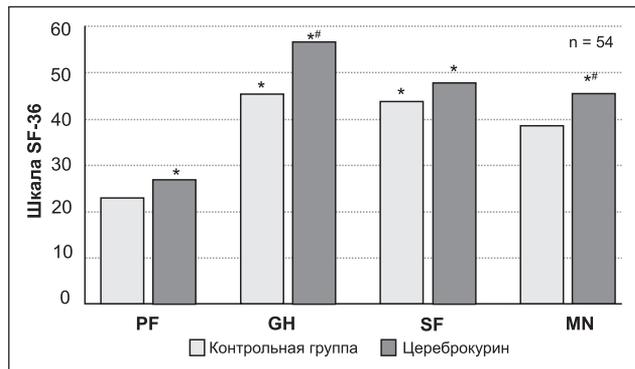
Анализ наиболее общих тенденций в реакции биоэлектрической активности мозга под влиянием Цереброкурина можно свести к следующему:

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-ритма. 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. 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 [37, 39, 40].

Реоэнцефалографическое 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  $\alpha$ -ритма [31–35].

В исследовании с участием 54 пациентов с асимптомными лакунарными инфарктами головного мозга и с гипертонической болезнью III стадии доказана высокая эффективность терапии Цереброкурином. При приеме Цереброкурина наблюдался выраженный регресс неврологической симптоматики. Курсовой прием Цереброкурина приводил к статистически значимому улучшению когнитивных функций по шкале MMSE. При сравнении групп по шкале общего клинического впечатления (вопроснику SF-36) в группе Цереброкурина отмечалась положительная динамика: достоверное повышение физической активности, показателей общего восприятия здоровья и значительное повышение показателей социального функционирования (рис. 4). При этом Цереброкурин доказал выраженную гипертензивную эффективность: назначение Цереброкурина в сочетании



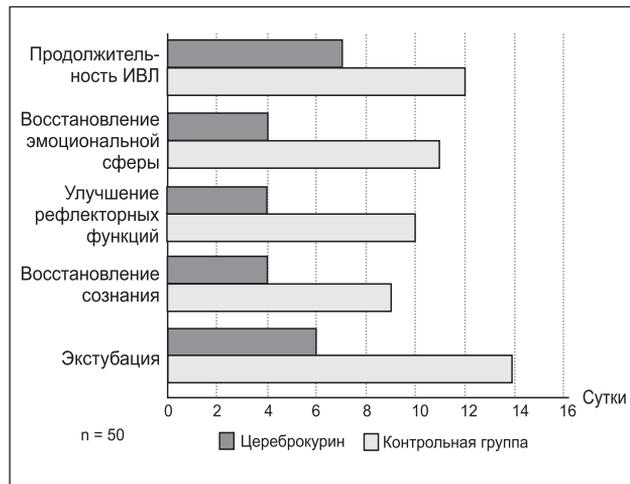
**Рисунок 4. Показатели качества жизни у пациентов с асимптомными лакунарными инфарктами головного мозга и с гипертонической болезнью III стадии при терапии Цереброкурином**

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями; # —  $p < 0,05$  между группами; PF — физическая активность; GH — общее здоровье; SF — социальное функционирование; MN — психологическое здоровье.

с гипертензивными препаратами способствовало статистически значимому снижению АД. Значения индекса времени (показателя частоты превышения нормальных значений АД) к концу исследования в группе Цереброкурина были на 30 % меньше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию [9]. Также данное исследование показало, что применение Цереброкурина оказывает выраженный вазорегулирующий эффект на церебральные сосуды, что проявилось достоверным увеличением индекса реактивности средней мозговой артерии. Данный эффект препарата не только играет важную роль в улучшении состояния больных, но и предотвращает вероятность возникновения повторных инсультов.

Клинико-лабораторная оценка Цереброкурина у пациентов с ОНМК показала гиполипидемический эффект со снижением концентрации общего холестерина, ХС-ЛПНП крови, уменьшением коэффициента атерогенности. Цереброкурин не оказывал отрицательного влияния на процессы кроветворения, гемостаз, азотвыделительную функцию почек и пигментообразующую функцию печени [48].

В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность Цереброкурина при различных патологиях ЦНС у детей. Так, в исследовании Г.И. Постернака и соавт. была доказана высокая эффективность терапии Цереброкурином у новорожденных в условиях гипоксически-ишемического повреждения ЦНС 2–3-й степени. В исследовании приняли участие 50 детей с гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС 2–3-й степени. В группе пациентов, получавших Цереброкурин, положительная динамика неврологического статуса проявлялась не только клиническими признаками, но и временем появления динамических изменений: у новорожденных, которые в комплексе с базисной терапией получали Цереброкурин, отмечалось более раннее восстановление уровня сознания, улучшение рефлекторных функций,



**Рисунок 5. Динамика улучшения неврологического статуса у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС при терапии Цереброкурином**

восстановление эмоциональной сферы и двигательной активности, а также уменьшение сроков экстабуации и пребывания детей на ИВЛ по сравнению с группой сравнения (рис. 5).

У 80 % новорожденных на фоне приема Цереброкурина уже в первые 24–48 часов регистрировалось улучшение клинической симптоматики как со стороны ЦНС, так и со стороны дыхательной системы. Это способствовало последующему уменьшению сроков стационарного лечения и периода первичной реабилитации.

В Донецком областном клиническом центре нейрореабилитации профессором О.С. Евтушенко и соавт. была изучена эффективность применения Цереброкурина у детей с органическими заболеваниями нервной системы. Основным объединяющим клиническим синдромом у 685 детей, участвовавших в исследовании, стали когнитивные, речевые и двигательные нарушения. После терапии Цереброкурином у всех детей отмечался быстрый регресс психоневрологической симптоматики и улучшение нервно-психической деятельности.

Применение Цереброкурина при генетически детерминированных синдромах (синдром Дауна, синдром Мартина — Белла, синдром Ретта) способствовало стабилизации уровня приобретенных когнитивных функций, тонких моторных манипулятивных и речевых навыков. У всех 84 пациентов отмечалось улучшение социальной адаптации — появились навыки самообслуживания, интерес к общению со сверстниками и обучению, улучшение памяти и эмоциональной сферы. Особенно заметным было улучшение речевой функции: увеличение словарного запаса, повышение речевой активности, улучшение звукопроизношения, уменьшение выраженности дизартрии.

У пациентов с апаллическим синдромом на фоне применения Цереброкурина наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе уже к

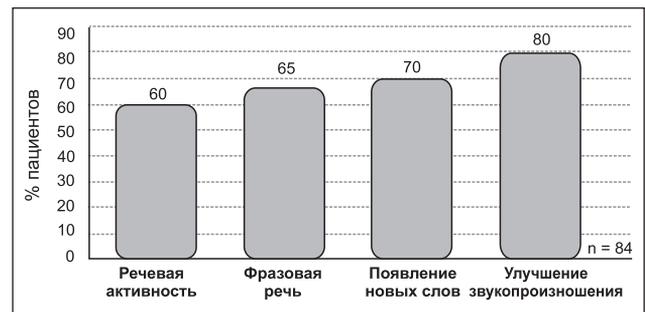
концу первой недели лечения: улучшилась концентрация внимания, эмоциональный фон, появились мимические реакции и предвестники речи, снизилась спастичность мышц паретичных конечностей и восстановились двигательные навыки. У 40,9 % пациентов сформировались стойкие моторные навыки в виде появления самостоятельной ходьбы и тонких точных движений в кистях.

Применение Цереброкурина в комплексе реабилитационного лечения пациентов с перинатальным поражением ЦНС позволило в 90 % случаев нивелировать патологическую неврологическую симптоматику и предотвратить формирование церебрального паралича. Было обследовано 88 детей в возрасте от 6 до 12 месяцев, у которых в процессе терапии Цереброкурином в 70 % случаев редуцировались речевые, когнитивные и двигательные нарушения.

В исследовании пациентов с речевыми нарушениями и умственной отсталостью на фоне органического поражения ЦНС, также проводимом на базе Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации, приняли участие 84 ребенка [39]. Дети были разделены на 4 группы по частоте психических расстройств при органическом поражении головного мозга: 1-я — речевые расстройства без интеллектуальных расстройств (дизартрия, дислалия, моторные алалии); 2-я — задержка психоречевого развития вследствие перинатального гипоксически-ишемического повреждения головного мозга (снижение когнитивных функций с нарушениями речи и двигательных функций); 3-я — умственная отсталость (легкая, умеренная и выраженная умственная отсталость); 4-я — расстройства психики при наследственных и хромосомных болезнях (болезнь Дауна, синдром Мартина — Белла, Франческетти и Клайнфелтера).

После терапии Цереброкурином у всех 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 [20–30] (рис. 6).

Применение Цереброкурина приводило к улучшению кровотока в каротидном бассейне и в бассейне позвоночных артерий у 76,9 % детей. Внутричерепная гипертензия и дистония вен были купированы у 70,0 % больных.



**Рисунок 6. Высокая эффективность в восстановлении речи при терапии Цереброкурином**

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 Цереброкурином 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.

Данные исследования биологической активности головного мозга отражают повышение уровня функционального состояния коры, которое определяется улучшением церебральной гемодинамики. 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 являются: увеличение моторной и психической активности, улучшение концентрации внимания и интеллектуальных функций, уменьшение интеллектуального недоразвития, улучшение когнитивных функций и более высокий уровень социальной адаптации.

По мнению профессора С.К. Евтушенко, Цереброкурин является базисным препаратом, улучшающим качество жизни детей с органическими заболеваниями головного мозга.

Таким образом, Цереброкурин является высокоэффективным препаратом в лечении органических заболеваний нервной системы у детей, сопровождающихся речевыми нарушениями, задержкой психоречевого развития, умственной отсталостью, а также при наследственных и хромосомных болезнях.

Параллельно с изучением клинической эффективности Цереброкурина у взрослых пациентов нами в кли-

нике детской нейрохирургии (ХГКБСНМП) проведено исследование ( $n = 20$ ), в котором оценивали влияние Цереброкурина на лечение ЧМТ у детей.

Особенностью данного исследования является то, что у 50 % обследованных детей с тяжелой ЧМТ Цереброкурин назначался после безуспешной терапии другими нейропротекторами.

Доза Цереброкурина составляла 0,5 мл внутримышечно через день у детей одного года и 1–2 мл (в зависимости от тяжести травмы) у детей старше одного года, общий курс лечения составил 10 суток.

Практически у всех детей в момент поступления диагностирована тяжелая ЧМТ, контузия различных участков мозга, в ряде случаев с переломами костей свода и основания черепа.

После проведенного лечения получены такие результаты: продолжительность ИВЛ составляла  $4,58 \pm 1,0$  суток в группе детей, получавших Цереброкурин, ИВЛ у детей без Цереброкурина составляла  $6,6 \pm 1,4$  суток. Период нестабильной гемодинамики, требовавшей коррекции, под влиянием Цереброкурина продолжался  $3,20 \pm 1,02$  суток против  $4,8 \pm 1,2$  у детей контрольной группы. Продолжительность интенсивной терапии в основной группе составляла  $7,3 \pm 1,1$  суток, в контрольной —  $8,7 \pm 1,6$ . Разница в группах была статистически достоверна и составляла  $p < 0,05$ .

Эти данные подтверждают тот факт, что при остром повреждении мозга, особенно у детей, раннее назначение нейропептидов значительно улучшает метаболизм тканей мозга, уменьшает энергетический дисбаланс, восстанавливает функционирование нейронов и повышает их устойчивость к повреждению.

Выраженный нейромодуляторный эффект препарата проявился в клиническом улучшении. Так, у большинства детей с ЧМТ в первые часы после травмы превалировала выраженная общемозговая симптоматика, эмоциональная лабильность, психическая дезориентированность, неадекватность поведения, повышение сухожильных рефлексов, цефалгии, гипотония, нарушение функции дыхания. У некоторых детей отмечалась тотальная сенсомоторная афазия, мозжечковая атаксия, антероградная амнезия.

Оценка неврологического статуса у детей с ЧМТ на 5–10-е сутки от момента лечения выявила следующее: практически все дети стали активнее, уменьшились цефалгии, в ряде случаев уже на 5–6-е сутки отмечено восстановление речи, более четкое выполнение инструкций, уменьшение туловищной атаксии, восстановление высших корковых функций (речь, память), уменьшение эмоциональной лабильности, светобоязни.

Необходимо отметить, что у детей, которым не могло ранее назначенное нейропротективное лечение другими препаратами, после назначения Цереброкурина отмечалось значительное клиническое улучшение [47, 48].

В настоящее время исследователи выделяют следующие аспекты механизма действия Цереброкурина [36–43]:

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 церебральной недостаточности значительная роль принадлежит митохондриальной дисфункции, гиперэкспрессии генов раннего реагирования, инициации нейроапоптоза, в ряде исследований в условиях эксперимента было изучено влияние Цереброкурина на данные изменения и проведено сравнение эффектов данного препарата с другими нейропептидными лекарственными средствами [20–25]. Исследования проводились на половозрелых самцах монгольской песчанки на экспериментальных моделях ОНМК, хронического иммобилизационного стресса, алкоголизма, асфиксии.

В условиях острой церебральной недостаточности, когда все клеточные мембраны, включая и мембраны митохондрий, подвергаются мощной атаке свободных радикалов, большое значение приобретает фармакологическая коррекция митохондриальной проницаемости. Шоковое открытие митохондриальной поры — результат серьезных метаболических нарушений — как правило, заканчивается гибелью клетки. Интермедиаты NO способны регулировать активный трансмембранный ионный транспорт за счет модуляции мембранных ферментов и белков, входящих в структуру ионных каналов. Так, обратимое окисление SH-группы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -зависимой АТФазы под воздействием NO ведет к снижению ее сродства к субстрату и, соответственно, каталитической активности фермента. Подавляют активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -зависимой АТФазы также внутриклеточные комплексы NO с низкомолекулярными тиолами, которые содержат  $\text{Fe}^{2+}$ , вследствие чего происходит их окисление. АТФ/АДФ-антипортер теряет способность поддерживать ионный градиент, превращаясь в неспецифический канал. Окисление энергетических субстратов в данном случае не заканчивается синтезом АТФ, и энергодефицит усугубляется. До тех пор, пока этот процесс обратим, существует вероятность восстановления митохондриальных функций. При шоковом открытии митохондриальной

поры гибель органеллы, а затем и всей клетки неизбежна. Поэтому большой научный интерес вызывает способность препаратов влиять на изучаемый процесс.

Проведенные исследования показали высокую эффективность Цереброкурина в условиях моделирования ишемии головного мозга. 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. Также была выявлена способность Цереброкурина тормозить открытие митохондриальной циклоспорин-А-зависимой поры на 4-е сутки модельной патологии. Важно отметить, что данный эффект Цереброкурина продемонстрировал и в опытах *in vitro* при введении в инкубационную смесь, содержащую митохондрии нейронов гиппокампа, ионов  $Ca^{2+}$  (0,6 мМ) и нейротоксина — метилфенилперидинина (МФП) (0,4 мМ). Цереброкурин по своему влиянию на исследуемые показатели статистически достоверно превосходил кортексин и церебролизин [35–40, 49].

Определение интенсивности открытия митохондриальной поры в суспензии митохондрий, выделенных из ткани мозга животных всех экспериментальных групп на 4-е сутки эксперимента, показало, что только между группами ОНМК + Цереброкурин и группой интактных животных не обнаружено достоверных различий, что говорит о способности препарата эффективно препятствовать развитию нарушений барьерной функции митохондриальных мембран.

Наиболее активно процесс открытия митохондриальной поры протекает в суспензии митохондрий, выделенных из головного мозга крыс контрольной группы, что характеризуется выраженным снижением ее светопоглощающей способности вследствие набухания органелл.

Если проследить изменения митохондриальной проницаемости в динамике эксперимента, то во всех группах животных с моделированным ОНМК максимального значения она достигает на 7-й день после операции. В подостром периоде, так же как и в остром, интенсивнее всего повышается проницаемость мембран митохондрий, выделенных из мозга крыс контрольной группы. Наилучший митопротективный эффект показали Цереброкурин (в 1,8 раза снижая интенсивность процесса порообразования) и кортексин (в 1,76 раза). Церебролизин снижал интенсивность открытия митохондриальной поры в 1,4 раза.

Существенное снижение степени шокового открытия митохондриальной поры позволяет сохранить процесс окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, что чрезвычайно важно для выживаемости нейронов в стрессовых условиях, в противном случае митохондрии захватывают значительное количество кальция, а это приводит к инактивации ферментов,

денатурации белков, стойкой утрате способности к продукции АТФ.

На фоне применения Цереброкурина снижается степень развития тканевой гипоксии и сохраняется способность митохондрий быть акцепторами кислорода и энергетических субстратов.

Сохранение функциональной активности митохондрий в условиях острой церебральной недостаточности позволяет им также утилизировать жирные кислоты, препятствуя образованию эндогенных мыл и повышению детергентной активности цитозоля, что сохраняет целостность липидных мембран. В противном случае детергентный эффект замыкал бы цепь фатальных событий, ведущих к точке необратимости губительных процессов, поскольку мыла разрушают мембраны органелл и на клетку обрушивается удар гидролаз, активных радикалов и других метаболитов, изолированных до этого момента в различных отсеках клетки.

В ходе исследований выявлен важный механизм нейропротективной активности нейропептидсодержащих препаратов — способность оказывать защитное действие в отношении митохондрий нейронов, что объясняет энерготропные эффекты этих препаратов, позволяющие поддерживать функциональную активность мозга в экстремальных ситуациях.

Еще одним из важнейших факторов, имеющих особое значение при церебральной ишемии, является активность ферментов, обезвреживающих продукты свободнорадикальных реакций. В процессе ишемии вследствие энергодифицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, связанной с восстановлением кислорода до перекиси водорода, каталазы (восстановление перекиси водорода до воды) и глутатионпероксидазы (нерадикальное разложение перекиси водорода и органических перекисей). Существуют ли пути, обеспечивающие защиту мембран нейронов и глиальных элементов от повреждающего действия избытка свободных радикалов и цитотоксинов путем предотвращения действия прооксидантных факторов, гидролаз, органических и неорганических перекисей для сохранения целостности отдельных мембран и поддержания объема и структур клеток в целом? На этот вопрос можно ответить утвердительно при изучении состояния антиоксидантной системы защиты ткани мозга. В ходе эксперимента мы исследовали активность каталазы в ткани мозга животных всех групп и получили такие результаты: на 4-е сутки после ОНМК у животных контрольной группы этот показатель достоверно не отличался от показателей экспериментальных групп. Во всех группах с ОНМК, которые получали исследуемые препараты, активность каталазы повысилась в 1,5–1,7 раза, с небольшим отклонением. К 21-му дню эксперимента активность каталазы в группах с церебролизинном и Цереброкурином приблизилась к уровню ложнопериоперированных животных. В контрольной группе и группе с семаксом активность фермента была соответственно в

1,41 и 1,23 раза ниже, чем в группе сравнения, а в группе с кортексином — в 1,2 раза выше. Все эти данные дают основание полагать, что препараты, имеющие в своем составе низкомолекулярные нейропептиды, активируют в головном мозге контроль за интенсивностью свободнорадикального окисления. Основные механизмы их действия основаны на стимуляции естественных ферментных систем, к числу которых относятся и антиоксидантные системы. Восстановительные процессы под влиянием нейротрофических церебропротекторов, вероятнее всего, происходят и в нервных, и в глиальных клетках, обеспечивая координацию взаимодействий между всеми типами клеток в нервной ткани [10, 11].

Позитивное действие Цереброкурина на функциональную активность митохондрий мозга выражалось и в нормализации энергетического обмена. Одним из основных моментов позитивного действия Цереброкурина стала его способность регулировать посредством HIF-1 $\alpha$  активность цитозольно-митохондриальных компенсаторных энергетических шунтов, что приводило к увеличению продукции АТФ в окислительных реакциях на 48 %. Это сопровождалось увеличением содержания малата, повышением активности митохондриальной малатдегидрогеназы (МДГ) и цитохром-С-оксидазы. Цереброкурин влиял не только на продукцию энергии, но и на ее транспорт и утилизацию, что подтверждалось повышением активности митохондриальной (м-КФК) и цитоплазматической (ц-КФК) креатинфосфокиназы. Важным моментом в действии Цереброкурина на энергетический обмен в условиях ишемии мозга было значительное снижение продукции лактата и лактатацидоза, что предотвращало дальнейшее прогрессирование метаболических нарушений и гибель нейронов [35].

Цереброкурин проявляет выраженные митопротективные свойства при патологии ЦНС — уменьшает проявления митохондриальной дисфункции.

Сделанные в последние годы открытия показали важную роль экспрессии гена *c-fos* в регуляции процессов формирования памяти и апоптотической гибели нейронов. Снижение экспрессии генов ведет к нарушению формирования памяти и недостаточной реакции нейронов на изменяющиеся условия существования. В то же время гиперэкспрессия гена *c-fos* запускает процессы апоптоза. Поэтому чрезвычайно важным моментом с точки зрения патофизиологических процессов является способность некоторых нейропептидов нормализовать экспрессию гена *c-fos* в условиях ОНМК, хронического иммобилизационного стресса (ХИС), моделирования алкоголизма [21–27].

Проведенные экспериментальные исследования показали высокую способность Цереброкурина влиять на экспрессию генов раннего реагирования *c-fos* и связанные с ней процессы на различных модельных патологиях.

Так, введение Цереброкурина животным при моделировании хронического иммобилизационного стресса

приводило к достоверному снижению ( $p \leq 0,01$ ) числа *c-fos*-позитивных нейронов в  $CA_1$ -зоне гиппокампа по сравнению с контрольной группой животных. По сравнению с другими нейропептидами Цереброкурин оказался наиболее активным нейропептидом, который снижает количество *c-fos*-позитивных нейронов более чем на 70 % по сравнению с контролем.

За счет подавления экспрессии генов раннего реагирования *c-fos* Цереброкурин способен влиять на процессы апоптотической гибели нейрона в условиях стресса. Это подтверждается нашим исследованием содержания антиапоптотического *bcl-2* в  $CA_1$ -зоне гиппокампа. Введение нейропептидов увеличивало количество *bcl-2* в зоне  $CA_1$  гиппокампа по сравнению с контрольной группой животных ( $p \leq 0,01$ ), при этом Цереброкурин статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) превышал показатели кортексина [45].

Как нами было описано ранее, 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  $CA_1$ -зоне гиппокампа по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что увеличение экспрессии гена *c-fos* под влиянием Цереброкурина протекало на фоне восстановления когнитивных функций алкоголизованных животных.

В условиях моделирования ишемического повреждения головного мозга (ОНМК) нейропептиды также продемонстрировали способность на 21-е сутки (восстановительный период) нормализовывать экспрессию гена *c-fos*. Данный эффект нейропептидов является одним из главных факторов 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, содержание клеток утилизируется путем образования апоптотических телец и их фагоцитоза, без развития воспалительной реакции. По сравнению с другими нейропептидами наиболее активным оказался Цереброкурин, увеличивающий количество *c-fos* в нейронах на 150 % по сравнению с контролем. Следует отметить, что при ишемическом повреждении головного мозга введение нейропептидов приводило не к гиперэкспрессии генов, а к их нормализации [46].

Вопрос о значении апоптоза в условиях ишемии головного мозга остается спорным, однако все больше фактов свидетельствует в его пользу [45]. В отличие от апоптоза некроз клетки — более грубое разрушение, которое сопровождается вакуолизацией, резким набуханием клетки, лизисом мембран, выходом клеточного содержимого в межклеточное пространство. При этом

усиливается синтез воспалительных интерлейкинов и цитокинов, развивается воспаление. 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).

Нейропротективное действие Цереброкурина в условиях эксперимента проявлялось в восстановлении когнитивных функций экспериментальных животных, что выражалось в увеличении латентного времени захода животных в темный отсек, а также в снижении неврологической симптоматики по шкале McGrow.

Кроме того, проведенные экспериментальные исследования показали явное преимущество Цереброкурина перед другими нейропептидами по влиянию на процессы нейроапоптоза, митохондриальной дисфункции, регуляции экспрессии гена *c-fos*. По нашему мнению, именно влияние Цереброкурина на эти процессы определяет его мощный и стойкий нейротрофический и нейропротективный эффект.

Как же объяснить наблюдаемые нами энерготропные эффекты от применения нейротрофических церебропротекторов? Ответ на этот вопрос, вероятно, кроется в многообразии составляющих компонентов, особенно у Цереброкурина, поскольку все препараты являются гидролизатами головного мозга животных и имеют натуральное происхождение, а в их составе, кроме широкого спектра аминокислот, микроэлементов и низкомолекулярных нейропептидов, имеются и некоторые наиболее ценные фракции фосфолипидов, восстановленный глутатион и другие. Каждый из них обладает своей сферой нейропротективного действия, а вместе они образуют гармоничный ансамбль, позволяющий наладить нарушенные вследствие интрацеребрального кровоизлияния нейронально-глиальные отношения, восстановить трофическую функцию нейроглии [48].

Известно, что по составу нейротрофические препараты природного происхождения многокомпонентны. Использование высоких технологий при изготовлении позволяет сохранить в нейротрофических препаратах не только эссенциальные элементы, активность антиоксидантных ферментов, но и активность факторов роста, транскрипционных белков. Аминокислотные последовательности, характерные для энкефалинов, способны регулировать болевую чувствительность, а также адаптационные процессы. Микро- и макроэлементы, входящие в состав препаратов — гидролизатов мозгового вещества животных (K, Na, Mg, Ca, P, Si, Cu, Co, Fe, Mn, Cr, Li, Zn, Sn и др., всего 68 элементов), играют важнейшую роль в функционировании ряда ферментов. Наличие витаминной активности нейротрофических церебропротекторов свидетельствует о применении бережных и щадящих

методик экстракции и сохранения исходной субстанции [17–19].

Как известно, для работы энергопреобразующего механизма, лежащего в основе окислительного фосфорилирования, нужно, чтобы каждый ферментный комплекс дыхательной цепи был ориентирован во внутренней митохондриальной мембране определенным образом — так, чтобы все протоны перемещались в одном направлении, т.е. из матрикса наружу. Специфическая ориентация в бислое свойственна всем мембранным белкам и очень важна для их функции. Последствия ОНМК неизбежно влекут за собой нарушения организации белковых комплексов в митохондриальных мембранах, что существенно затрудняет транспорт электронов. Вышеперечисленные компоненты нейротрофических препаратов в той или иной степени препятствуют повреждению клеточных мембран или же способствуют быстрому их восстановлению. На фоне применения препаратов эффективно восстанавливалась функциональная активность митохондрий нейронов, снижалась степень окислительного повреждения митохондриальных белков, активировались ферменты антиоксидантной защиты. Немаловажным является экспериментально выявленное повышение активности дегидрогеназ пентозофосфатного пути окисления глюкозы в ткани мозга крыс, получавших Цереброкурин, что свидетельствует об активации синтетических и репаративных процессов на фоне применения препарата. Все эти эффекты способствуют активации энергетических процессов в нейронах, восстановлению нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз, что нормализует процессы тканевого дыхания, приводя к ингибированию глутаматиндуцированного апоптоза.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что применение нейротрофических церебропротекторов в условиях моделированных ОНМК и ЧМТ снижает проявление нитрозирующего стресса и мобилизует антиоксидантную систему организма [35–48].

Подводя итог проведенных исследований, хотелось бы отметить, что применение Цереброкурина с первого дня после ОНМК препятствовало развитию отека-набухания головного мозга в остром периоде инсульта, что четко визуализировалось во время забора биологического материала. Под действием препарата наиболее эффективно восстанавливался уровень трофического обеспечения головного мозга и энергосинтезирующая функция митохондрий. Все это сопровождалось быстрым регрессом неврологического дефицита и повышением процента выживаемости животных с моделированной внутримозговой геморрагией. Нашими исследованиями впервые выявлено энерготропное звено нейропротективного механизма действия нейротрофических церебропротекторов, теоретически обоснована и экспериментально доказана целесообразность их применения для фармакокоррекции нарушений энер-



**Рисунок 7. Восстановление миелиновых оболочек: E — отек; D — деструкция; M — миелин**

гопродуцирующей функции митохондрий головного мозга при ОНМК [13–16].

Таким образом, как показал ряд клинических исследований, Цереброкурин является неотъемлемым компонентом в терапии патологии центральной нервной системы у детей и взрослых [1–8].

Именно таким выраженным действием на все звенья патогенеза повреждения мозга и объясняется плюрипотентность действия Цереброкурина.

Резюмируя имеющиеся данные, можно рассматривать Цереброкурин как высокомолекулярный нейротрофин, высокоактивный ноотроп, первичный и вторичный нейропротектор, ярко подтверждающий пептидергическую концепцию нейропротективного эффекта.

Полученные положительные клинические эффекты, представленные в этом обзоре, объясняются тем, что Цереброкурин оказывает плюрипотентное действие на головной мозг, обеспечивая:

- анализ, контроль и регулирование работы ЦНС;
- метаболическую регуляцию — повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма;
- нейропротекцию — защищает нейроны от повреждающего действия лактат-ацидоза, препятствует образованию свободных радикалов, повышает выживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии/ишемии, снижает нейротоксичное действие глутамата и других возбуждающих аминокислот;
- антиоксидантную защиту;
- функциональную нейромодуляцию — оказывает положительное влияние при нарушении когнитивных функций, процессы запоминания и воспроизведения информации, активизирует процессы умственной деятельности, улучшает настроение, оказывает моделирующее влияние на поведение;
- нейротрофическую активность;
- взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов.

Клиническая эффективность Цереброкурина при острой и хронической церебральной недостаточности превосходит известные нейропептидные препараты.

Высокомолекулярные нейротрофины, входящие в состав Цереброкурина, активируют репаративные процессы, усиливают нейрогенез, восстанавливают утраченные связи между клетками, создают новые. Свободно проникая через гематоэнцефалический барьер, Цереброкурин инициирует запуск компенсаторных механизмов энергии (малат-аспаратный шунт), вследствие чего устраняются проявления митохондриальной дисфункции: увеличивается энергетический потенциал нейрона, количество и размер митохондрий, восстанавливается механизм обратного захвата медиаторов. Также применение Цереброкурина ускоряет регенерацию и миелинизацию волокон, которые мозаично разрушаются вследствие гипоксического повреждения нейроцитов (рис. 7). За счет увеличения концентрации белков теплового шока (HSP-белков) Цереброкурин проявляет высокую шаперонную активность, т.е. способность обеспечивать защиту и восстановление белковых структур клетки: узнавать и исправлять поврежденные и вновь синтезированные белки и далее транспортировать их к местам назначения в клетке или способствовать деградации необратимо испорченных молекул.

Более чем двадцатилетний опыт применения Цереброкурина — высокомолекулярного нейротрофина — свидетельствует о его эффективности у пациентов с хроническими сосудистыми и органическими заболеваниями головного мозга, как у взрослых, так и у детей. Широкий терапевтический спектр действия Цереброкурина позволяет назначать его всем пациентам, с различной церебральной патологией и разных возрастных групп. О высокой безопасности свидетельствует возможность его применения с первых дней жизни.

Присутствующие в составе Цереброкурина нейропептиды и нейротрофические факторы имеют большой выбор мишеней, через которые осуществляется коррекция развития нейроапоптоза на различных стадиях патологического процесса.

Это расширяет диапазон адаптационно-приспособительных реакций, которые создают фон для успешного лечения и успешной физической, психической и социальной реабилитации больных с нервными и психическими заболеваниями.

### Список литературы

1. *Role of chaperones 70 kDa in pathogenesis of seizures with different etiology / Khudik K.A., Nitsinskaya L.E., Guzhova I.V. [et al.] // Abstr. of the 11th Multidisciplinary Int. Neuroscience and Biological Psychiatry Conf. «Stress and behavior». — St.-Petersburg, 2008. — P. 59-60.*
2. *Болгов Д.М. Вплив тіотриазоліну на перебіг вільнорадикальних реакцій у структурах мозку щурів з компресійною травмою / Болгов Д.М., Савченкова Л.В. // Ліки. — 2001. — № 5–6. — С. 18-24.*
3. *Классификация, механизмы действия и перспективы создания антиоксидантных средств (обзор) / Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Мазур И.А. [и др.] // Актуальні питання*

- фармац. та мед. науки і практики. — Запоріжжя, 1999. — Вип. 4. — С. 61-75.
4. Floyd R.A. Free radicals damage to protein and DNA: Mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress // *Ann. Neurol.* — 2002. — Vol. 32, № 2. — P. 22-37.
5. Островская Р.У., Гудашева А.В., Воронина Т.А. Стратегия создания дипептидных нейросихотропных лекарственных препаратов // *Экспер. и клин. фармакол.* — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 15-19.
6. Belenichev I.F., Sokolik E.P. Nitrozone stress and neurological disorders in experimental alcohol intoxication and their pharmacological correction by neuropeptides // *Mol. Pharmacology.* — 2011. — Vol. 11, № 4. — P. 12-17.
7. Гудашева Т.А. Стратегия создания дипептидных нейросихотропных лекарственных препаратов / Гудашева Т.А., Сколдинов А.П. // *Эксперим. и клин. фармакология.* — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 15-19.
8. Маньковский Н.Б. Современный подход к терапии когнитивных нарушений. Нейрометаболическая терапия / Н.Б. Маньковский, Н.Ю. Бочинская. — К., 2005. — 47 с.
9. Лишневская В.Ю. Пути достижения целевого АД у пациентов с гипертонической болезнью 3-й стадии в сочетании с лакунарными инфарктами головного мозга // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — № 5 (13).
10. Клодт П.М. Изучение эффектов гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Wistar / Клодт П.М., Кудрин В.С., Наркевич В.Б. // *Психофармакология и биол., наркологию.* — 2005. — Т. 5, № 3. — С. 984-988.
11. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта / Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. [и др.] // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения.* — СПб., 2007. — С. 7-16.
12. Каскадное последствие при введении пептида, вызывающего дельта-сон / Судаков К.В., Кохлан Дж.П., Котов А.В. [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1995. — Т. 119, № 1. — С. 6-9.
13. Евтушенко О.С., Евтушенко С.К., Яновская Н.В., Кутякова Е.И., Дубина С.П. 15-летний опыт применения Цереброкурина в комплексной терапии у детей с органическими заболеваниями нервной системы // *Міжнародний неврологічний журнал.* — 2014. — № 3. — С. 13-19.
14. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Павленко В.П. [и др.]. Сравнительное изучение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и внутривentricularно // *Эксперим. и клин. фармакология.* — 2007. — Т. 70, № 3. — С. 13-19.
15. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов / Шабанов П.Д. // *Мед. академ. журн.* — 2008. — Т. 8, № 4. — С. 3-24.
16. Шабанов П.Д. Психофармакологический профиль ноотропных пептидов / Шабанов П.Д. // *Психофармакология и биология, наркологию.* — 2009. — Т. 9, вып. 1-2. — С. 2517-2523.
17. Идентификация в мозге крыс циклопролилглицина, нового эндогенного пептида с ноотропной активностью / Гудашева Т.А., Бойко С.С., Акпаров В.Х. [и др.] // *Докл. АН.* — 1996. — Т. 350, № 6. — С. 834-836.
18. Метаболизм пептида PGP при разных способах введения / Золотарев Ю.А., Жуйкова С.Е., Ашмарин И.П. [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2003. — Т. 135, № 4. — С. 423-426.
19. Новикова Д. А. Влияние комплексной терапии на содержание нейротрофических факторов у новорожденных с церебральной ишемией / Новикова Д.А. // *Рос. педиатрия.* — 2012. — № 5. — С. 8-12.
20. Мамчур В.И. Церебропротекция: возможности медикаментозной защиты ишемизированного мозга / Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилук В.И. // *Раціональна фармакотерапія.* — 2008. — № 3. — С. 1-7.
21. Долговременное действие пептидных регуляторов: отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3 / Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И. [и др.] // *Мед. академ. журн.* — 2004. — Т. 4, № 1. — С. 4-13.
22. Дмитриенко Д.В. Церебропротекция нейропептидами острейшего периода ишемического инсульта / Дмитриенко Д.В., Шетекаури С.А. // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова.* — СПб.: Наука, 2007. — С. 42-47.
23. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции / Островская Р.У. // *Эксперим. клин. фармакология.* — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 32-37.
24. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection / Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernandez-Novoa L. [et al.] // *J. Neural Transm. Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 281-292.
25. Cerebrolysin improves brain bioelectrical activity pattern and cognitive functioning in traumatic brain injury and in senile dementia / Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P. [et al.] // *Int. J. Neuropharmacol.* — 2002. — Vol. 5. — P. 92.
26. Олесюк-Нехамес А.Г. Значения нейротрофічної терапії з застосуванням церебролізину для покращення лікування і прогнозу хворих із травмами периферичних нервів / А.Г. Олесюк-Нехамес // *Міжнар. неврологія.* — 2009. — № 3 (25). — С. 45-48.
27. Селанк и короткие пептиды семейства тафтсина в регуляции адаптивного поведения при стрессе / Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 6. — С. 751-761.
28. Влияние дипептида вилонина на устойчивость крыс к эмоциональному стрессу / Коплик Е.В., Мещеряков А.Ф., Перцов С.С. [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 11. — С. 1440-1452.
29. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов): метод. рекомендации / Черный В.И., Колесников А.Н., Горюнов Г.А. и др. — К., 2007. — 72 с.
30. Левин О.С. Влияние кортексина на нейрофизиологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Левин О.С., Сагова М.М. // *Terra Medica — Кортексин.* — 2004. — № 1. — С. 15-19.
31. Цыган В.Н. Влияние кортексина на память и внимание / Цыган В.Н., Богословский М.М. // *Воен.-мед. журн.* — 2004. — № 9. — С. 46-48.
32. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперреактивностью у детей и подростков: метод. рекомендации / Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Рыжак Г.А. и др. — СПб., 2003. — 40 с.
33. Влияние пептида семакса на выживаемость культивируемых клеток феохромоцитомы крысы при окислительном

стрессе / Сафарова Э.Р., Шрам С.И., Золотарев Ю.А., Мясо-едов Н.Ф. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2003. — Т. 135, № 3. — С. 309-313.

34. Гектапептид семакс стимулирует экспрессию BDNF в различных отделах мозга крысы *in vivo* / Долотов О.В., Середенина Т.С., Левицкая Н.Г. [и др.] // Докл. АН. — 2003. — Т. 391, № 1. — С. 131-134.

35. Беленичев И.Ф. Роль белков теплового шока в реализации молекулярно-биохимических механизмов нейропротекции // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2013. — № 6 (36). — С. 18-23.

36. Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата Цереброкурин® / Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. — К., 1997. — 115 с.

37. Сергиенко А.Н. Применение препарата Цереброкурин® при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки / Сергиенко А.Н. // Новости медицины и фармации. — 2001. — № 12 (97). — С. 8.

38. Пептиды в регуляции межполушарной асимметрии мозга у млекопитающих и их возможные нейрохимические механизмы (эволюционные аспекты исследования) / Т.Н. Соллертинская, М.В. Шорохов, Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева // Асимметрия. — 2013. — Т. 7, № 2. — С. 4-15.

39. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И.С. Евтушенко // Междунар. неврология. — 2013. — № 3 (57). — С. 20-27.

40. Цитопротективная и нейротрофическая терапия при церебральном инсульте / М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясаманова, И.А. Шукин [и др.] // Клиницист. — 2013. — № 1. — С. 14-20.

41. Евтушенко О.С. Результаты проведения клинической апробации препарата цереброкурин в Донецком областном клиническом центре нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями ЦНС / Евтушенко О.С. // Цереброкурин. — К., 2006. — С. 23-34.

42. Сиротюк М.В. Цереброкурин и гипербарическая оксигенация в лечении детского церебрального паралича / Сиротюк М.В. // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 18 (158). — С. 13.

43. Волкова Н.М. Возрастные особенности адаптации автономных механизмов регуляции сердечного ритма при умеренном воздействии атмосферной гипоксии / Н.М. Волкова // Мед. журн. — 2013. — № 1 (75). — С. 53-59.

44. Вивчення впливу цереброкуруну та ліпіну на зміни мітохондрій тканини мозку щурів в умовах експериментальної моделі гіпоксії / Знаменська Т.К., Похилько В.І., Розова К.В. [та ін.] // Лікарська справа. — 2006. — № 8. — С. 84-88.

45. Скулачев В.П. Феноптоз: Запрограммированная смерть организма / Скулачев В.П. // Биохимия. — 1999. — Т. 64, № 12. — С. 1670-1688.

46. Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death / G. Kroemer, L. Galluzzi, C. Brenner // Physiol. Rev. — 2007. — Vol. 87. — P. 99-163.

47. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Цереброкурин в лечении поврежденного мозга: Методические рекомендации. — Харьков: ХМАПО, 2008. — 28 с.

48. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А. Нейропротекция и нейропластичность. — К., 2015. — 509 с.

49. Беленичев И.Ф. Вплив цереброкуруну, кортексину і церебралізіну на мітохондрії нейронів, пошкоджених надлишком цитотоксичних форм по *in vitro* / Беленичев И.Ф., Жернова Г.А. // Вісник Запорізького національного університету. — 2009. — № 2. — С. 64-68.

50. Amelchenko E.M. Recovery of Impaired Memory and c-Fos gene Expression in Brains of Amnesic Animals in response to Reminder Stimulation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — September 2012. — Vol. 153, Issue 5. — P. 738-741.

Получено 15.09.15 ■

Ніконов В.В., Савицька І.Б.

Харківська медична академія післядипломної освіти

### СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ТЕРАПІЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Резюме.** У цій статті детально розглянуті патогенетичні механізми розвитку ушкоджень мозку при гострій церебральній недостатності й можливість впливу на ці процеси. Наведені дані досліджень, які показують, що Цереброкурин чинить плуріпотентну дію, спрямовану на переривання швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду, відновлення енергетичного балансу, покращення метаболізму тканин мозку й захист нейронів від ушкодження, що запобігає поширенню некрозу й апоптозу на різних стадіях патологічного процесу. Унікальний вплив на експресію генів раннього реагування й вироблення білків теплового шоку не тільки запобігає подальшому ушкодженню нервової тканини, але й забезпечує відновлення втрачених функцій. Це підтверджується даними клінічних досліджень, які доводять, що раннє призначення Цереброкуруну сприяє покращенню клінічного результату, регресуванню неврологічних порушень, підвищенню функціональної активності пацієнта.

**Ключові слова:** гостра церебральна недостатність, нейротрофічна терапія, Цереброкурин.

Nikonov V.V., Savytskaya I.B.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,

Kharkiv, Ukraine

### MODERN DIRECTIONS IN THE THERAPY OF CEREBRAL INSUFFICIENCY

**Summary.** This article describes the pathogenetic mechanisms of brain injury in acute cerebral insufficiency and the possibility to influence these processes. There are presented the data of studies showing that Cerebrocurin has a pluripotent action aimed at the interruption of fast reactions of calcium glutamate cascade, restoration of energy balance, improvement of brain tissue metabolism and protection of neurons from damage that prevents propagation of necrosis and apoptosis at different stages of the pathological process. The unique effect on the expression of early response genes and the production of heat shock proteins not only prevents further damage to the nervous tissue, but also ensures the recovery of lost functions. This is confirmed by the findings of clinical studies which prove that early administration of Cerebrocurin improves clinical outcome, regression of neurological disorders, increases the functional activity of the patient.

**Key words:** acute cerebral insufficiency, neurotrophic therapy, Cerebrocurin.