

ВАСТЬЯНОВ Руслан Сергеевич
СТОЯНОВ Александр Николаевич
БАКУМЕНКО Ирина Камельевна

ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ
ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ
МОЗГА

экспериментально-клинические аспекты

Учебное пособие для неврологов, нейрофизиологов,
врачей семейной медицины, врачей-интернов,
клинических ординаторов, слушателей факультетов
последипломного образования

Одесса - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава № 1	Общность патофизиологических механизмов травматического и ишемического повреждения мозга. Перспективы фармакотерапии	5
Глава № 2	Патологическая дезинтеграция нервной и иммунной систем – один из общих патофизиологических механизмов травматических и гипоксических повреждений внутренних органов	31
Глава № 3	Выраженность поведенческих и эмоциональных нарушений при хронической ишемии мозга вследствие снижения кровотока по позвоночным артериям в экспериментальных условиях	51
Глава № 4	Клинико-экспериментальное исследование вестибулярных дисфункций и психовегетативных расстройств при ишемии мозга на фоне шейного остеохондроза и их патогенетическая коррекция	63
Глава № 5	Коррекция вегетативного сопровождения пространственной ориентации в условиях хронической ишемии мозга ...	69
Глава № 6	Нейропсихологическая и психоэмоциональная оценка комплексной терапии вертеброгенной ишемии мозга у лиц молодого возраста	87
Глава № 7	Эффективность применения ноофена для коррекции вегетативных дисфункций у подростков с церебральными ангиодистониями и моторными расстройствами	91
Глава № 8	Эндонозальный способ введения пептидергических средств в клинической нейровегетологии	109
Глава № 9	Механизмы треморогенеза и пространственной ориентации с позиций нейровегетологии	125
Глава № 10	Тремор при вегетативных и сосудистых дисфункциях. Возможности терапии	135
Глава № 11	Классификация, рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста	147

Настоящее учебное пособие является результатом многолетних совместных экспериментально-клинических исследований сотрудников Одесского национального медицинского университета, посвященных исследованию фундаментальных вопросов патогенеза ишемического и травматического повреждения головного мозга, выяснению особенностей системных аспектов функционирования мозга и организма в данных условиях, формированию компенсаторно-адаптационных реакций мозга, патогенетической роли в этих процессах вегетативной системы, а также основных подходов к разработке патогенетически обоснованной фармакологической коррекции данных патологических состояний.

При разработке экспериментальных вопросов, нашедших отражение в наших работах, мы исходили из основных представлений патриарха отечественной патофизиологии, академика Российской АМН Георгия Николаевича Крыжановского о формировании патологической дезинтеграции органов и систем при патологических состояниях. Тесная взаимосвязь, плотное сотрудничество специалистов экспериментального направления в медицине и клиницистов, совместный анализ полученных результатов с обязательным успешным продвижением вперед в плане разработки новых схем патогенетически обоснованной фармакологической коррекции патологических состояний, примером которых в данном учебном пособии избрана хроническая ишемия мозга (участвующая во всех основных патологических процессах ЦНС), является единственно верным способом сотрудничества медиков в настоящее время. Публикуемые материалы являются продолжением разработки научных идей патофизиологической и неврологической школ Южного региона Украины.

Нами было выбрано одно из направлений сотрудничества, посвященное исследованию патофизиологических механизмов и клинических особенностей течения ишемического и травматического повреждения мозга, последствиями которого могут быть в различные временные интервалы посттравматического периода моторные нарушения, вестибулярные дисфункции, тремор, вегетативные нарушения, судорожный синдром и др. Однонаправленность зарегистрированных в экспериментальных условиях и отмеченных в условиях клиники нарушений и симптомов свидетельствует, на наш взгляд, об общности патогенетических механизмов ишемического и травматического повреждения мозга, обязательным следствием которого является хроническая ишемия мозга.

Выявленная в данных условиях дисфункция нервной и иммунной систем инициируется вследствие активации системы провоспалительных цитокинов и факторов роста, гиперактивность которых также является одним из звеньев патогенеза множества заболеваний организма.

Полученные нами результаты показали, что в данных условиях развивается комплекс патобиохимических реакций, которые характеризуются усилением синтеза провоспалительных цитокинов, активацией нитратергических механизмов. Эти процессы сопровождаются также интенсификацией липопероксидации в крови и снижением антирадикальной защиты. При этом альтерация клеток органов подвергшихся травматическому и/или гипоксическому воздействию, равно как и функциональная активность этих органов быть предотвращена вследствие назначения патогенетически ориентированного лечения, основными направлениями которого должны быть патогенетическая адекватность, торможение синтеза цитокинов и активности системы, реализующей синтез оксида азота, антиоксидантный механизм реализации действия и высокая эффективность.

Мы постарались выяснить патогенетическую роль вегетативной системы в условиях названной выше патологии, а также показать предпосылки тестирования схемы патогенетической коррекции сформированных при хронической ишемии мозга поведенческих, вегетативных и вестибулярных нарушений.

Интересный акцент в фармакотерапии сделан на убедительной демонстрации эффективности эндоназального пути введения препаратов пептидергической природы.

Авторы рассчитывают на интерес к результатам проведенных комплексных экспериментально-клинических исследований, отображающих системные изменения в организме в патологических условиях.

Вклад авторов в написание настоящих глав – решающий. Мы выражаем благодарность и искреннюю признательность за помощь в обсуждении полученных результатов, их анализе и трактовке клинических аспектов работы нашим коллегам профессорам Сону А. С. и Мироненко Т. В.

Вастьянов Р. С. – доктор медицинских наук, профессор
Стоянов А. Н. – доктор медицинских наук, профессор

ОБЩНОСТЬ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ТРАВМАТИЧЕСКОГО И ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА. ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Имеющиеся сведения о патофизиологических механизмах ишемии мозга и травматического повреждения мозга подчеркивают их подобность, поскольку при названных процессах в организме нарушается целостность клеток, и разрушаются ткани [1-6]. Актуальность данного направления в науке переросла медицинскую и социальную значимость и оказывает существенное влияние на экономическую составляющую жизни, поскольку инсульт и черепно-мозговая травма (ЧМТ) регистрируются преимущественно молодых людей в работоспособном возрасте [1, 3, 7]. В альтерирующих патобиохимических каскадных процессах в посттравматическом и послеинсультном периодах показаны эксайтотоксичность, усиление процессов липопероксидации, выработка свободных радикалов, апоптоз и воспаление, что способствует развитию у пациентов различной степени выраженности моторных, когнитивных и иных нарушений, ограничивающих работоспособность [2, 4, 8-10]. После ЧМТ происходят первичные повреждения мембран нейронов, ткани белого вещества, стенок сосудов, что в совокупности инициирует механизмы вторичного повреждения клеток [2, 3, 5, 8, 11, 12]. Тяжелый церебральный ишемический инсульт приводит к метаболическому стрессу, ионным нарушениям с последующими первичными и вторичными повреждениями нейронов, сосудов и ткани мозга [1, 4, 7, 10]. Общность патогенеза этих церебральных повреждений [4-7, 12-14] свидетельствует о принципиальной возможности разработки однонаправленной терапевтической стратегии, которую можно будет применить при лечении пациентов с травматическим и ишемическим повреждением мозга (ТИПМ).

Учитывая недостаточно эффективную терапию инсультов и ЧМТ, актуальным заданием является повышение эффективности лечения названных патологических состояний, что, на наш взгляд, должно соответствовать

концепции о патогенетической обусловленности фармакотерапии. С этой целью ранее исследовались некоторые аспекты патогенеза ТИПМ [15, 16], что позволяет перейти к вопросу экспериментально-клинического обоснования схемы комплексного лечения указанных патологических состояний.

Цель работы – исследование эффективности нейропротекторной терапии в условиях экспериментальных моделей ТИПМ. В качестве критериев эффективности лечения были избраны показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, а также патоморфологические изменения паренхимы ткани в результате применения солкосерила, для которого показаны мембраностабилизирующие, репаративные, антиоксидантные, нейропротекторные эффекты в условиях гипоксии и ЧМТ [17-19].

Материал и методы исследования. Исследования проводилась в условиях хронического эксперимента на крысах в соответствии с указаниями, изложенными в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов» (Фармкомитет Украины, Киев, 2000).

ЧМТ воспроизводили по методу, подробно описанному в [20]. Методика воспроизведения ишемического инсульта (ИИ) мозга изложена в работе [21]. В условиях использованных моделей ТИПМ использовали следующие группы животных. Животных группы №1 (контроль) фиксировали в стереотаксическом аппарате, однако, удара грузом не наносили. Крысам 2-й группы в течение 14 дней после ЧМТ внутрибрюшинно (в/бр) вводили 0.5 мл 0.9% раствора NaCl. Животным 3-й группы в течение 14 дней после ЧМТ в/бр вводили солкосерил (40 мг/кг; Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцария). Препарат начинали вводить через 2 часа после нанесения ЧМТ. Животным 5-й группы в течение 14 дней после воспроизведения ИИ в/бр вводили 0.5 мл 0.9% раствора NaCl. Животным 6-й группы в течение аналогичного срока после ИИ в/бр вводили солкосерил (60 мг/кг), причем первый раз препарат вводили через 1 час после воспроизведения ИИ. Выделяли контрольную группу (№4), животным которой рассекали кожу, но перевязку сонных артерий не производил. Введение

препарата осуществляли один раз в день, утром, в интервале между 9.00 и 10.00 часами.

Через 24 часа, 4, 7 и 14 дней после нанесения ЧМТ и воспроизведения ИИ из каждой группы животных передозировкой нембутала (100 мг/кг, в/бр) выводили по 8 крыс, в сыворотке крови которых исследовали концентрацию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК) [22], а также активность каталазы [23], супероксиддисмутазы (СОД) [24] и глутатионпероксидазы (ГП) [25].

После эвтаназии животных декапитировали, вскрывали череп, удаляли головной мозг, который промывали физиологическим раствором и помещали в 5% раствор формалина. Технические особенности приготовления и окрашивания гистологических срезов описаны в работе [26]. В коре головного мозга с использованием морфометрической сетки Автандилова оценивали количество нейронов четырёх основных структурно-функциональных типов [27].

Полученные результаты обрабатывали статистически. $P < 0.05$ выбирали критерием достоверности.

Результаты и их обсуждение.

1. Патоморфологические исследования на модели ЧМТ

У животных через 24 ч после ЧМТ выявлено некоторое увеличение отечности мозговых оболочек и вещества головного мозга при сохранности топографических взаимоотношений серого и белого вещества обоих полушарий. Желудочки мозга были несколько расширены, заполнены прозрачной бесцветной жидкостью. При гистологическом исследовании в зоне гиппокампа обнаружена капиллярная и венозная гиперемия с расширением сосудистой стенки, дистония сосудов, нарастание количества диапедезных микроэкстравазатов преимущественно ангионевротического характера. В геморрагических очагах отмечалась агрегация и гемолиз эритроцитов. В просветах некоторых мелких сосудов видны фиброзно-лейкоцитарные или эритроцитарные тромбы.

В нейронах коры головного мозга преобладали гидропические изменения. В осветленной нейроплазме - губчатая пенистость и отдельные вакуоли, ядра

обычно были эктопированы, измененной формы, осветленные либо пикнотичные, некоторые из них утратили ядрышко. Встречались гиперхромные нейроны - с признаками пикноморфного набухания, реже начинающегося сморщивания, с плохо различимыми ядром и ядрышком, с извитыми, деформированными отростками. Обнаруживались также единичные нейроны с нечеткими контурами, прогрессирующим карио-плазмоцитоллизом, практически утратившие ядро. Возле измененных нейронов обнаруживались единичные сателлиты. Рядом с ними выявлялись гипохромные нейроны с признаками дистрофии, количество которых было на 19% меньше по сравнению с количеством таких клеток в крыс контрольной группы ($P < 0,05$; табл. 1). У крыс с ЧМТ количество нейронов с повышенной функциональной активностью снизилось на 25% по сравнению с контрольными наблюдениями ($P < 0,05$). Определялись поля начинающейся клеточной дезориентации. В стенках желудочков на фоне интерстициального, перичеселлюлярного и периваскулярного отека видны петехиальные микрогеморрагии и застойное полнокровие, отек стромы ворсин сосудистых сплетений.

Через 24 ч после ЧМТ солкосерил не изменял существенно макро- и микроскопическую картину головного мозга, а также не влиял на соотношения нейронов основных структурно-функциональных типов (табл. 1).

Через 7 дней после ЧМТ у животных значительно усилилась отечность и тусклость мозговых оболочек. Сосуды их были расширены и полнокровны. Субарахноидальные пространства и желудочки мозга были переполнены бесцветной, иногда ксантохромной жидкостью. Вещество мозга нередко набухшее, со сглаженными бороздами, полнокровное. Наряду с участками паренхимы мозга, пигментированной гемосидерином, выявлялись очаги свежих перихиальных геморрагий.

Желудочки мозга - обычных размеров или сужены, с отечной тускловатой эпандимой, синюшными сплетениями. В микропрепаратах в гипоталамусе и стволе мозга отмечены выраженный отек - набухание на всех уровнях

головного мозга и прогрессирующая дистония сосудов паренхимы мозга, желудочковых сосудистых сплетений (Рис. 1).

Таблица 1

Изменение соотношения нейронов основных структурно-функциональных типов у крыс с ЧМТ под влиянием экспериментального лечения

Группы животных	Нейроны			
	Нормохромные	Гипохромные	Гиперхромные	С повышенной функциональной активностью
<i>1-е сутки после ЧМТ</i>				
Контроль, n=6	34.5±2.7	28.3±2.1	19.7±1.6	16.9±1.4
ЧМТ, n=11	42.9±3.7*	22.9±2.2*	21.6±2.1	12.6±1.3*
ЧМТ + Солкосерил, n=10	42.0±3.8*	23.1±2.4*	20.6±2.1	11.9±1.0*
<i>7-е сутки после ЧМТ</i>				
Контроль, n=6	35.1±3.1	26.9±2.0	19.9±1.7	16.4±1.3
ЧМТ, n=11	45.6±4.0*	20.8±1.9*	22.3±1.9	10.0±0.9*
ЧМТ + Солкосерил, n=10	43.7±3.6*	22.1±2.1*	21.3±1.9	11.3±1.0*
<i>14-е сутки после ЧМТ</i>				
Контроль, n=6	34.5±2.7	28.3±2.1	19.7±1.6	16.9±1.4
ЧМТ, n=11	49.8±4.2*	18.9±1.7*	24.0±2.1	9.7±0.9*
ЧМТ + Солкосерил, n=10	38.1±2.9#	25.1±2.2#	22.7±2.0	14.7±1.3#

Примечания: * - $P < 0.05$ – достоверные различия по сравнению с аналогичными данными у крыс контрольной группы (статистический критерий ANOVA).

- $P < 0.05$ – достоверные различия по сравнению с аналогичными данными у крыс с ЧМТ, которым вводили физиологический раствор NaCl (статистический критерий ANOVA).

Ворсины сосудистых сплетений утолщены с ячеистой стромой, набухшим вакуолизированным эпителием, продолжающимся рубцеванием незначительных по размерам очагов микронекроза и микрогеморрагий. В зонах клеточных инфильтратов четко видны появившиеся радиально и поперечно направленные аргирофильные и преколлагеновые волокна.

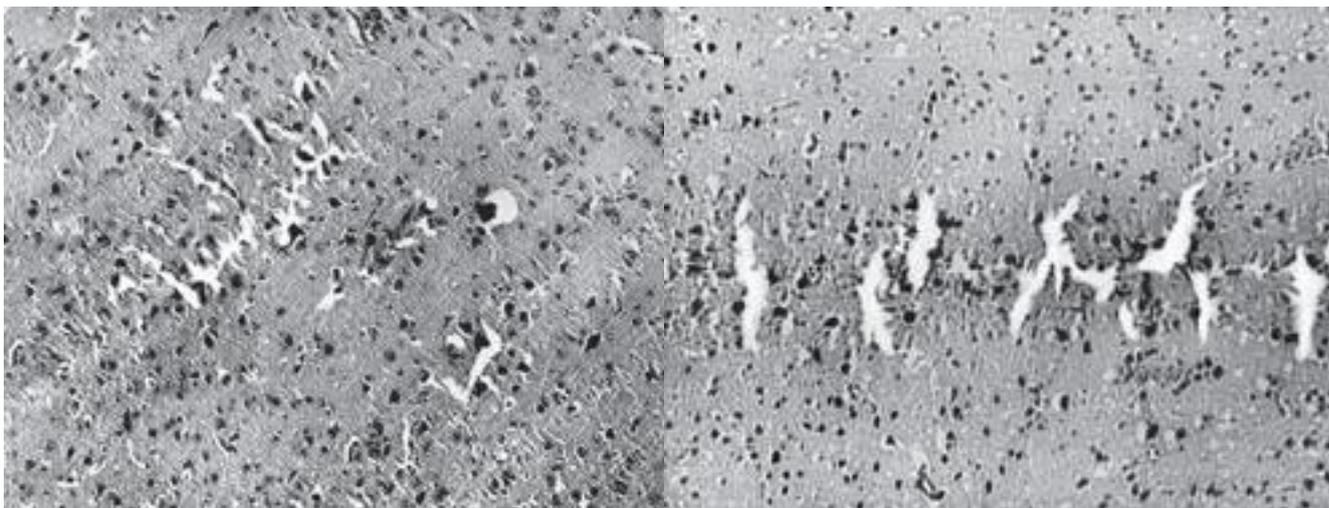


Рис. 1. Интерстициальный отек вещества мозга крысы через 7 дней после ЧМТ (окр. гематоксилин-эозин, увел. x 100 раз)

Рис. 2. Гидропическая дистрофия нейронов вентрального гиппокампа крысы через 7 дней после ЧМТ под влиянием терапии (окр. гематоксилин-эозин, увел. x 100 раз)

Количество гипохромных нейронов было на 23% меньше, а нейронов с повышенной функциональной активностью – на 43% меньше по сравнению с таковыми в контрольных наблюдениях ($P < 0.05$; табл.1).

В мозге животных через 7 суток после ЧМТ обнаруживались нейроны с признаками дистрофии и хроматолизом различной степени выраженности. В значительной части нейронов ядрышки были утрачены либо набухшие. Только в некоторых срезах мозга животных, получавших солкосерил, наблюдались клетки нормальной окраски и величины (Рис. 2).

У крыс через 14 дней после травмы макроскопически обнаружено уменьшение отечности головного мозга. На месте старых мелких экстравазатов отмечались участки ржаво-бурого цвета. Микроскопически подтверждено существенное уменьшение отёка, особенно периваскулярного. Уменьшились явления дистонии в артериальных сосудах, однако, выявлялось венозное полнокровие и регионарная гиперемия капиллярной сети, более выраженная в гипоталамо-гипофизарной системе и продолговатом мозге. Наряду с давними, находящимися на разных стадиях организации микроэкстравазатами, иногда встречались очаги свежих, вторичных микрогеморрагий ангионекротического

характера, возникающие в результате разрыва капилляров (Рис. 3). Уменьшился отек и дисгемические явления в оболочках мозга и сосудистых сплетениях.

Уменьшение отека способствовало активации реактивных и репаративных процессов в нейронах. Превалирующее большинство их было гиперхромно (табл. 1). Редуцирование хроматофильной субстанции и активация внутриядерной зернистости отмечались и в ряде гипохромных клеток с несколько увеличенным ядром и четко различимым ядрышком, количество которых было на 33%, чем у крыс в контрольной группе ($P < 0.05$). Количество клеток с повышенной функциональной активностью в этот временной интервал было на 43% меньше, чем в контроле ($P < 0.05$, табл. 1).

При макрообследовании головного мозга крыс после лечения через 14 дней после ЧМТ отмечались отдельные участки мозговых оболочек, которые были несколько отечны и слегка пигментированы гемосидерином, однако нередко обнаруживалось их сращение (Рис. 4).

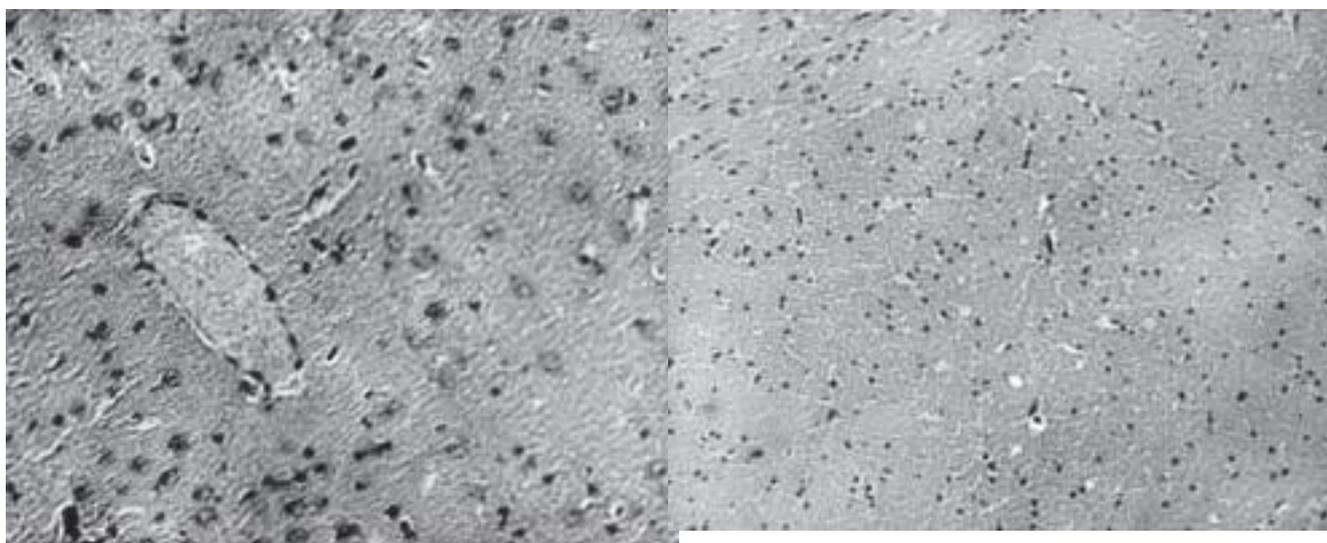


Рис. 3. Венозное полнокровие сосудов гипоталамуса у крысы через 14 дней после ЧМТ (окр. гематоксилин-эозин, увел. x 100 раз)

Рис. 4. Участок облитерации внутрижелудочковых пространств мозга крысы на 14-е сутки после ЧМТ под влиянием терапии (окр. гематоксилин-эозин, увел. x 100 раз)

Внешний вид и консистенция паренхимы мозга были нормальными. В большинстве случаев восстанавливались размеры и форма желудочков мозга, однако в 19% случаев еще встречались их деформация, расширение или

сужение. Содержимое желудочков мозга и субарахноидальных пространств были в большинстве наблюдений без видимых изменений.

Большинство нейронов коры и подкорковых структур в группе крыс с 14-дневным введением солкосерила имело нейтральную окраску и сохраненную структуру ($P < 0.05$; табл. 1). В данных условиях существенно увеличилось количество гипохромных и нейронов с повышенной функциональной активностью – соответственно, на 25% и на 34% ($P < 0.05$; таблица). Встречались единичные нейроны в состоянии выраженных некробиотических изменений – палочковидно сморщенные или «клетки тени» с тотальным хроматолизом и отсутствием ядер, возле которых сохранялась уже значительно менее выраженная реакция нейроглии.

2. Патоморфологические исследования на модели ИИ

При макроскопическом обследовании головного мозга у всех животных, декапитированных через 4 суток после ИИ, были выявлены неравномерно полнокровные поверхностные кровеносные сосуды, отек мягкой мозговой оболочки, паренхиматозные кровоизлияния. В незначительно расширенных желудочках мозга находили бесцветную без эритроцитов и посторонних примесей спинномозговую жидкость.

Через 4 суток после ИИ желудочки мозга также были расширены и заполнены прозрачной, бесцветной жидкостью. При патоморфологическом исследовании выявляли неравномерно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный очагово деструктивный отек. Сосуды микроциркуляторного русла имели различный диаметр, отмечалось неравномерно выявленное полнокровие сосудов и отек мягкой мозговой оболочки. Диффузно выявлялись множественные микрофокусы ишемического инфаркта в фазе ишемии – начало некроза без перифокальной лейкоцитарной инфильтрации (Рис 5, I).

В зоне инфаркта наблюдались мелкие нейроны, форма которых видоизменена вследствие некротических процессов. Полутень по периметру инфаркта содержит некоторые нейроны с увеличенными размерами (раздутые) и мелкие острые единичные щелевидные кровоизлияния. В структурах гиппокампа

выявлены дистония сосудов, мелкие периваскулярные перичеселлюлярные отеки, венозная гиперемия с расширением сосудистой стенки, единичные мелкие кровоизлияния с явлениями гемолиза эритроцитов.

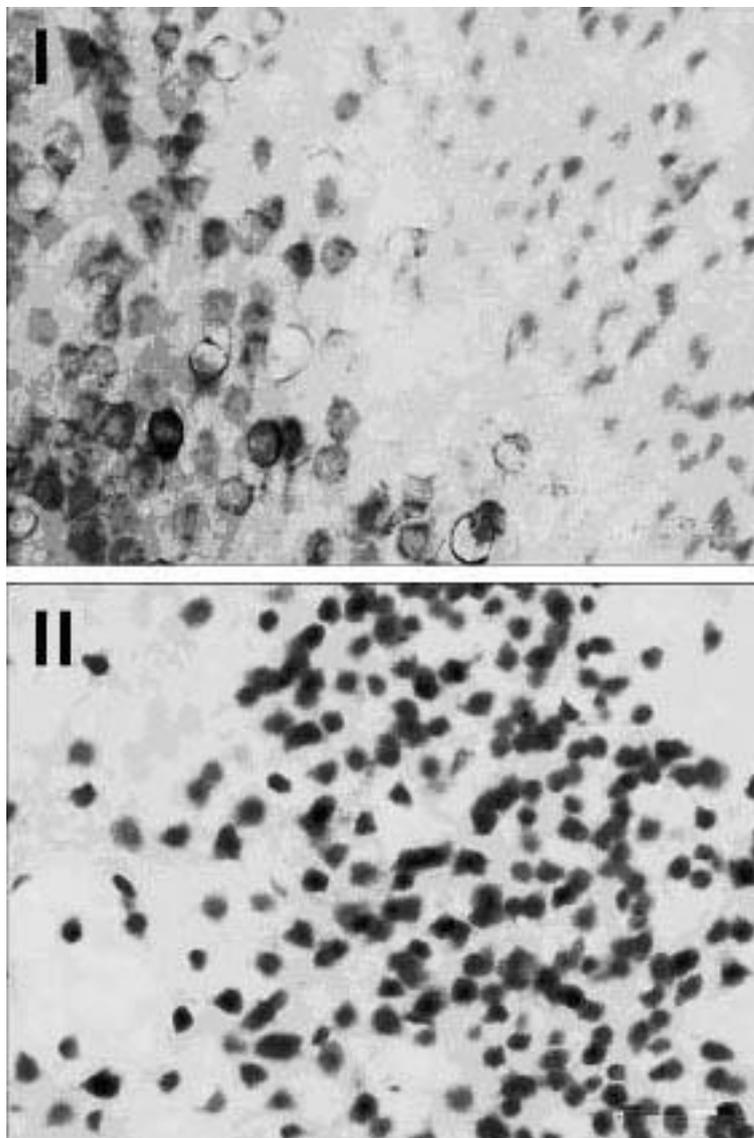


Рис. 5. Морфологические изменения в коре мозга крыс через 4 дня после ИИ.

Фрагмент I - выраженная зона инфаркта мозга с мелкими некротизированными нейронами. Прослеживается зона полутени (пенумбра) с раздутыми нейронами.

Фрагмент II – участок коры мозга крысы с ИИ под влиянием терапии. Прослеживается сохраненная структура нейроцитов.

В нейронах коры головного мозга отмечалась очаговая дистрофия нейроцитов коры, перичеселлюлярные отеки нейроцитов. Ядра клеток были видоизменены и частично деформированы, ядрышки отсутствовали.

Обнаруживались также единичные нейроны с нечеткими контурами, прогрессирующим карио-плазмолитом, практически утратившие ядро. Число нормохромных, гипохромных и гиперхромных нейронов было существенно меньшим по сравнению с таковыми показателями у крыс контрольной группы (табл. 2). Число нейронов с повышенной функциональной активностью не различалось существенно в обеих исследуемых группах животных.

Таблица 2

Изменение соотношения нейронов основных структурно-функциональных типов у крыс с ИИ под влиянием экспериментального лечения

Группы животных	Нейроны			
	Нормохромные	Гипохромные	Гиперхромные	С повышенной функциональной активностью
<i>4-е сутки после ИИ</i>				
Группа сравнения, n=12	31.7±2.6	25.2±2.2	21.1±1.7	14.7±1.4
ИИ, n=11	19.3±2.1*	16.4±1.6*	14.1±1.2*	13.1±1.2
ИИ + Солкосерил, n=14	18.5±1.8*	17.1±1.8*	13.7±1.3*	14.9±1.0
<i>7-е сутки после ИИ</i>				
Группа сравнения, n=12	32.2±2.6	26.1±2.2	22.0±1.3	14.3±1.2
ИИ, n=11	18.8±2.1*	16.9±1.6*	14.6±1.2*	13.6±1.3
ИИ + Солкосерил, n=14	19.3±1.8*	16.7±1.8*	14.4±1.3*	16.7±1.0
<i>14-е сутки после ИИ</i>				
Группа сравнения, n=12	31.4±2.3	24.7±2.2	22.3±1.3	14.1±1.3
ИИ, n=10	25.3±2.2#	16.9±1.6*	14.6±1.2*	19.1±1.3#
ИИ + Солкосерил, n=14	30.3±2.7#	25.3±2.2#	21.8±2.0#	21.1±1.3#

Примечания: * - $P < 0.05$ – достоверные различия по сравнению с аналогичными данными у крыс группы сравнения (статистический критерий ANOVA).

- $P < 0.05$ – достоверные различия по сравнению с аналогичными данными у крыс с ИИ, которые отмечались ранее (статистический критерий ANOVA).

Морфологические характеристики мозга у крыс с ИИ которым вводили солкосерил, через 4 дня после воспроизведения модели существенно не отличались по сравнению с аналогичными у крыс с ИИ без лечения. Прослеживались участки коры мозга с сохраненными нейронами, с неповрежденными мембранами клеток (Рис. 5, II).

Препарат не видоизменял в количественном отношении нейроны с нормо-, гипо- и гиперхромным окрашиванием. Отмечалась тенденция к увеличению числа нейронов с повышенной функциональной активностью (табл. 2). При окрашивании по Ниссию препарат не влиял на количество выживших нейронов в периинфарктной зоне.

При патоморфологическом исследовании нейронов через 7 дней после воспроизведения ИИ выявлялись нейроны с признаками некроза и дистрофии в коре мозга и гиппокампе (Рис. 6, II, IV). В коре и гиппокампе крыс после введения Солкосерила клеточная структура нейронов (Рис. 6, III, V).

Количество клеток коры мозга с нормо-, гипо- и гиперхромным окрашиванием на 7 сутки после ИИ существенно не изменилось по сравнению с таковыми показателями после 4 дней с момента воспроизведения патологического состояния. Лечение также не способствовало нормализации функциональной активности сохранившихся нейронов (табл. 2), однако, прослеживалась тенденция к увеличению числа сохраненных нейронов.

Через 14 дней после ИИ в коре мозга отмечалась вакуолизация нейронов коры мозга, уменьшились отечные явления, уменьшилась выраженность явлений сосудистой дистонии. Отмечались округлые участки замещения нервной ткани соединительной (Рис. 7, I, II), что отсутствовало в мозге крыс, которым вводили Солкосерил (Рис. 7, III, IV).

Уменьшение выраженности отечных и некротических изменений способствовало активации реактивных и репаративных процессов в нейронах. Отмечалось увеличение числа гиперхромных нейронов по сравнению с таковым показателем через 7 дней с момента моделирования ИМ ($P < 0.05$, табл. 2). Существенно возрастало также количество клеток с повышенной

функциональной активностью (на 28.7%, $P < 0.05$). Под влиянием лечения число нормо-, гипо- и гиперхромных нейронов на 14 день с момента индукции ИИ стало таковым, как и в контрольной группе животных ($P < 0.05$, табл. 2). Солкосерил в это временной интервал способствовал увеличению количества выживших нейронов в периинфарктной зоне (на 27%, $P < 0.05$).

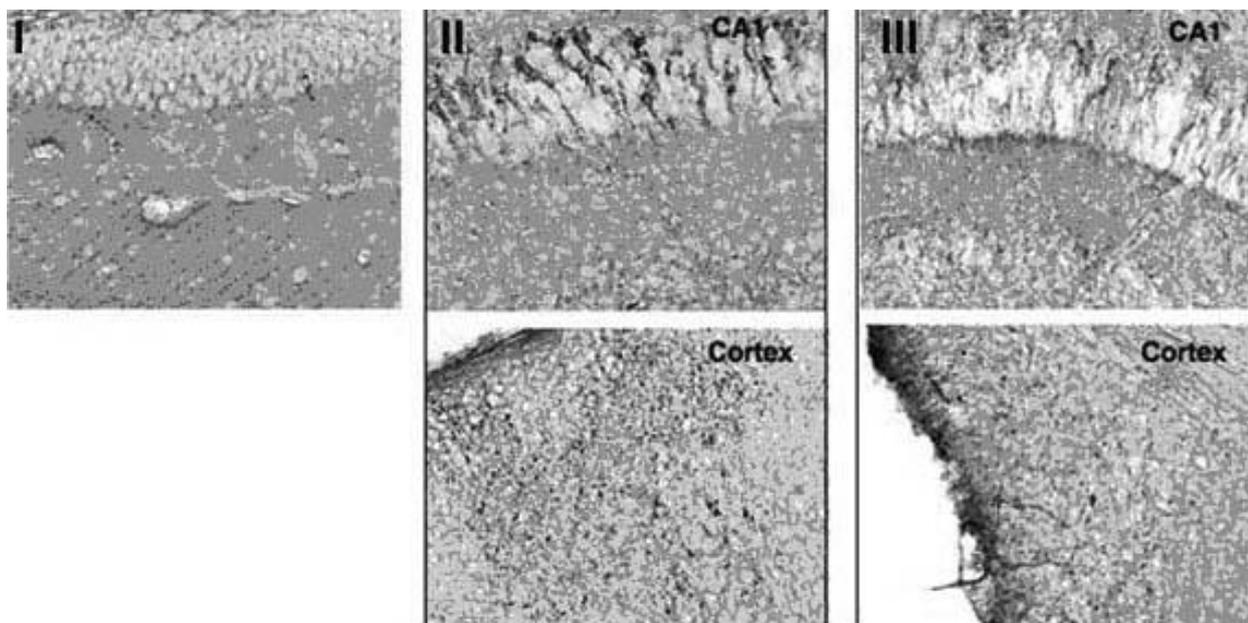


Рис. 6. Морфологические изменения в коре мозга и гиппокампе крыс через 7 дней после ИИ.

Фрагмент I - контрольные животные (ложнооперированные крысы)

Фрагмент II – участок поля СА1 гиппокампа мозга крысы с ИИ. Некроз нейронов.

Фрагмент III – участок поля СА1 гиппокампа мозга крысы с ИИ под влиянием терапии. Нормальная структура нейронов.

Фрагмент IV – участок коры мозга крысы с ИИ. Некроз и дистрофия нейронов

Фрагмент V – участок коры мозга крысы с ИИ под влиянием терапии. Нормальная структура нейронов.

3. Биохимические исследования на моделях ТИПМ

Через 24 ч с момента нанесения ЧМТ концентрация МДА в крови крыс в 1.5 раза превысила соответствующий показатель в контрольных наблюдениях ($P < 0.01$; рис. 8, А). В дальнейшем исследуемый показатель продолжал увеличиваться, будучи равным 2.26 ± 0.19 мкмоль/л на 14 день опыта, что

превысило аналогичный контрольный показатель на 78% ($P < 0.001$). Введение солкосерила крысам этой группы в течение первых семи дней после ЧМТ не изменило существенным образом концентрацию МДА в крови животных, которая по-прежнему оставалась большей (в среднем на 32-47%) по сравнению с контрольными наблюдениями. На 14 день лечения концентрация МДА была существенно меньшей по сравнению с аналогичной, отмеченной у травмированных крыс, лечение которым не проводилось ($P < 0.001$; рис. 8, А).

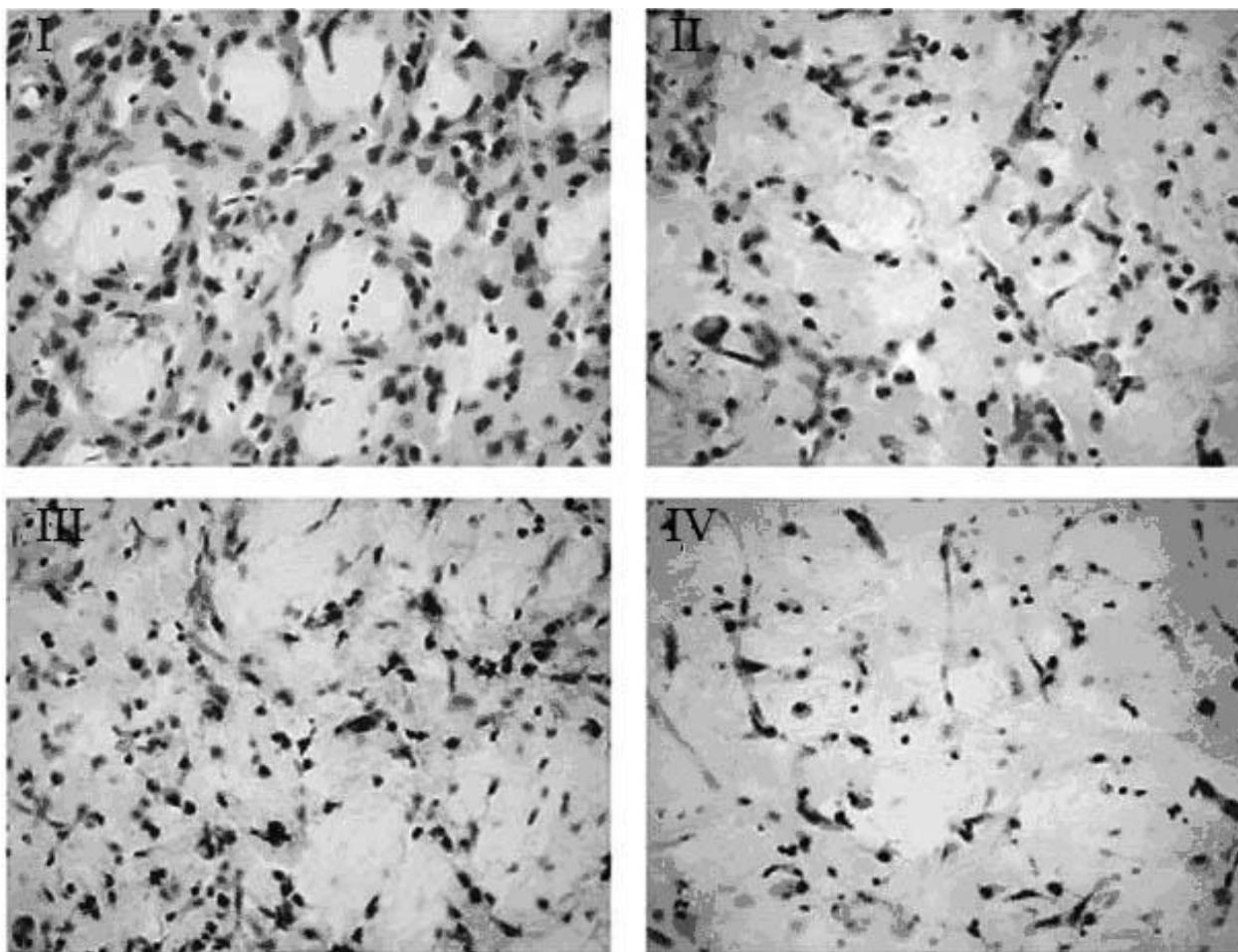


Рис. 7. Морфологические изменения в коре мозга крыс через 14 дней после ИИ.

Фрагменты I и II - кора мозга крыс с ИИ без лечения. Представлены округлые участки замещения нервной ткани соединительной.

Фрагменты III и IV - нормальная структура нейронов.

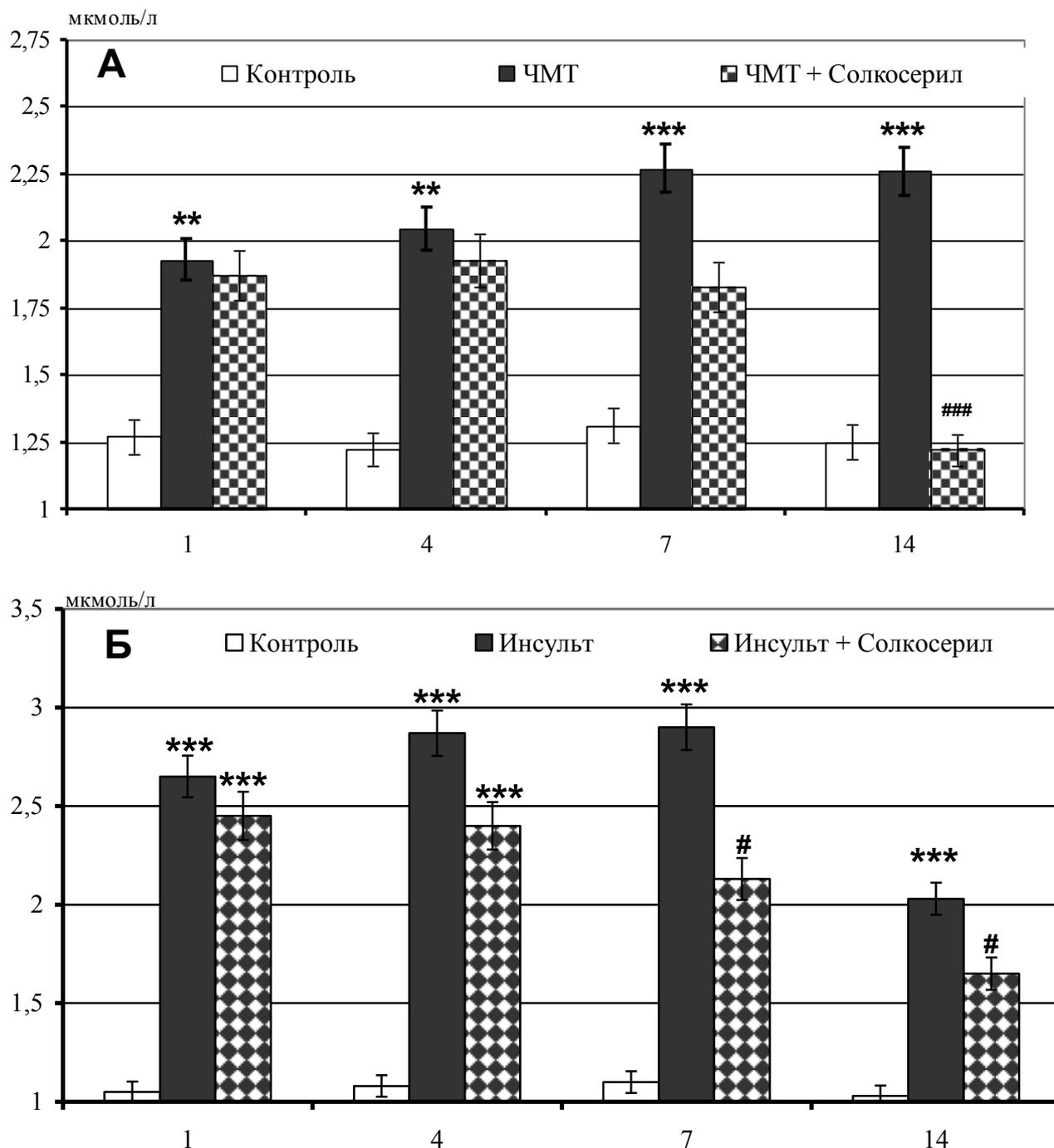


Рис. 8. Динамика изменения концентрации МДА в крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б).

По оси ординат - концентрация МДА, мкмоль/л

По оси абсцисс – дни с момента нанесения животным ЧМТ (инсульта)

Примечания: ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # - $P < 0,05$, ### - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с ЧМТ (инсультом) без лечения (здесь и далее были использованы статистические критерии ANOVA и Neuman-Keuls).

У крыс с ИИ концентрация МДА в крови существенно (в 2.0-2.6 раз) превышала аналогичные показатели в контроле в течение всего времени эксперимента ($P < 0.001$; рис. 8, Б). Экспериментальное лечение не влияло существенно на концентрацию МДА в крови в течение первых 4 дней наблюдения. На 7-й день лечения концентрация МДА в крови крыс с ИИ была на 27% меньше по сравнению с аналогичными показателями у крыс с ИИ без лечения ($P < 0.05$). На 14-й день опыта концентрация МДА в крови крыс после лечения была на 19% меньше, чем у крыс с ИИ без лечения ($P < 0.05$; рис. 8, Б).

Аналогичную ситуацию мы отмечали при исследовании концентрации ДК у животных с ЧМТ (Рис. 9, А) и с ИИ (Рис. 9, Б).

Через 24 ч с момента индукции ЧМТ активность каталазы в крови крыс была на 31% меньше по сравнению с аналогичным показателем в контроле ($P < 0.001$; рис. 10, А). Подобная динамика величины исследуемого показателя сохранялась в течение всего времени опыта. Через 14 дней после ЧМТ исследуемая величина была меньше аналогичного контрольного показателя на 66% ($P < 0.001$). После лечения через 7 дней после ЧМТ концентрация исследуемого показателя в крови была на 64% больше, чем у крыс с ЧМТ без лечения ($P < 0.001$).

На 14 день лечения активность каталазы была на 45% больше по сравнению с аналогичной, отмеченной у травмированных крыс, лечение которым не проводилось ($P < 0.05$; рис. 10, А).

У крыс с ИИ активность каталазы в крови также была сниженной в течение 14 дней наблюдения ($P < 0.001$). Проводимое лечение способствовало повышению активности каталазы на 30% и 33%, соответственно, через 7 и 14 дней после воспроизведения ИИ ($P < 0.05$; рис. 10, Б).

Схожие изменения активности СОД (Рис. 11) и ГР (Рис. 12) отмечены при ТИПМ и экспериментальном лечении в течение 14 дней.

Таким образом, полученные результаты показали, что ЧМТ вызывала у крыс комплекс макро- и микроскопических патоморфологических нарушений, что свидетельствует об определенной стадийности в их развитии.

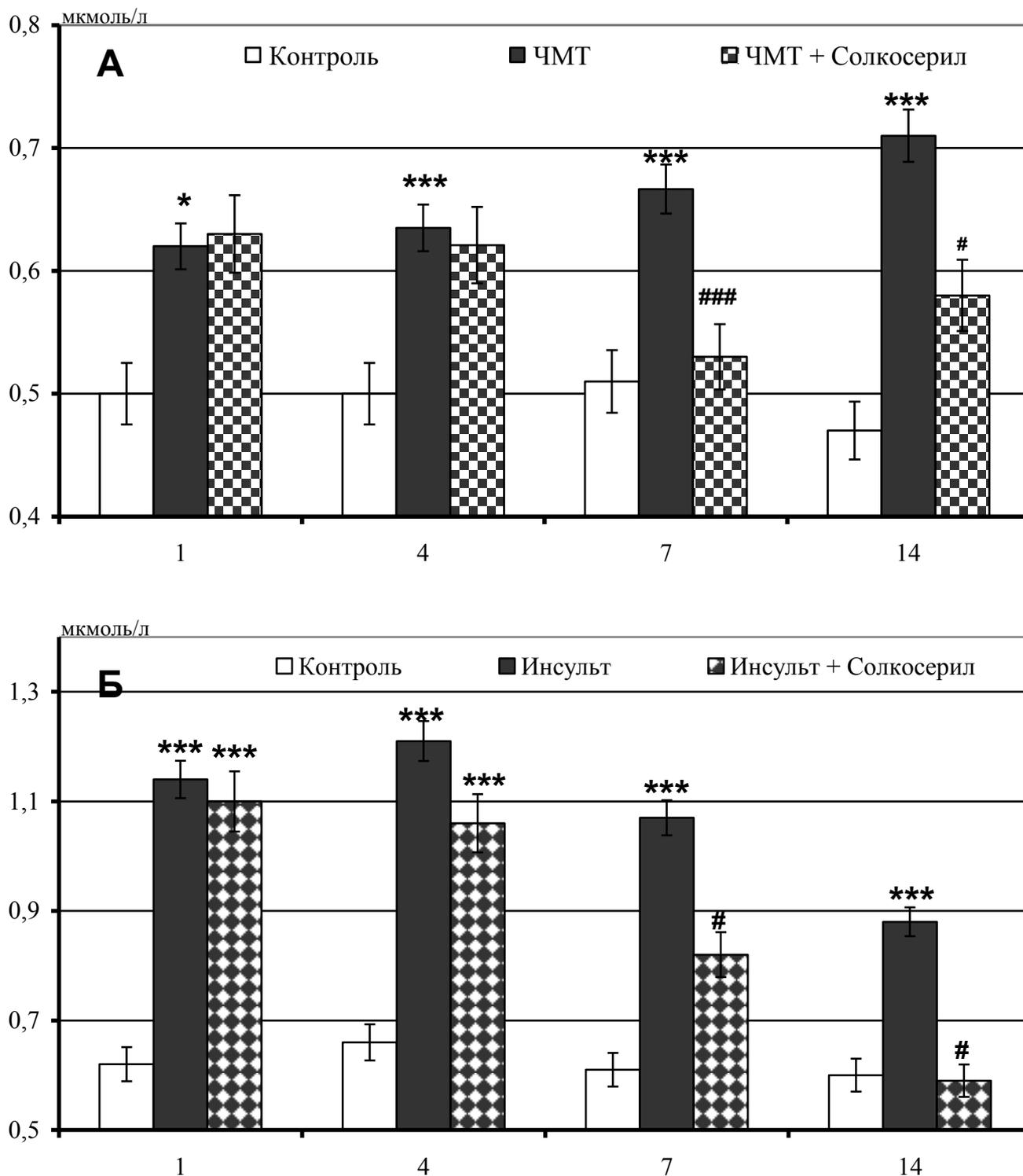


Рис. 9. Динамика изменения концентрации ДК в крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б).
Обозначения – такие же, как и на рис. 8.

Примечания: *- $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # - $P < 0,05$, ### - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с ЧМТ без лечения.

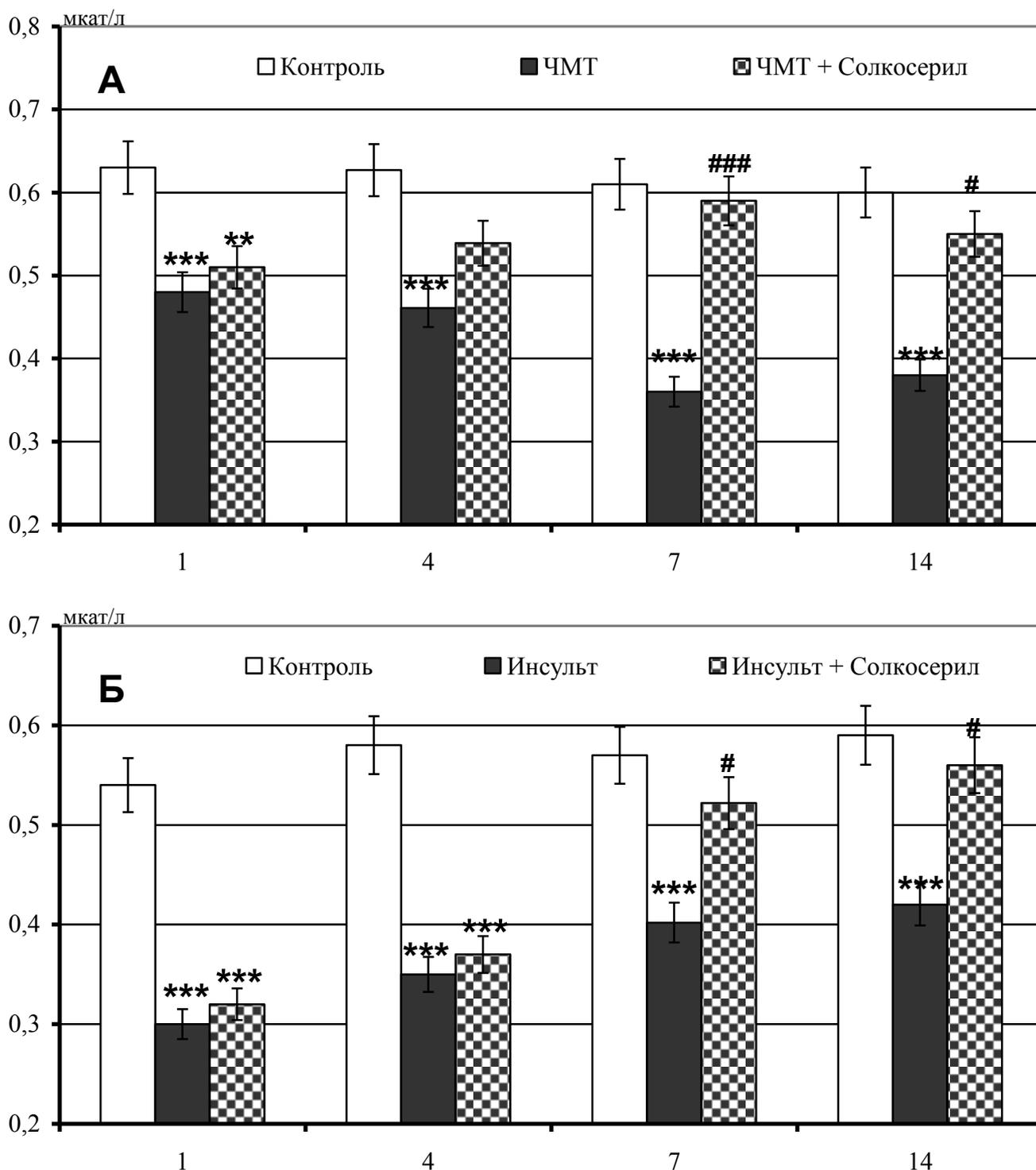


Рис. 10. Динамика изменения активности каталазы в крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б).

Обозначения – такие же, как и на рис. 8.

Примечания: ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # - $P < 0,05$, ### - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с ЧМТ без лечения.

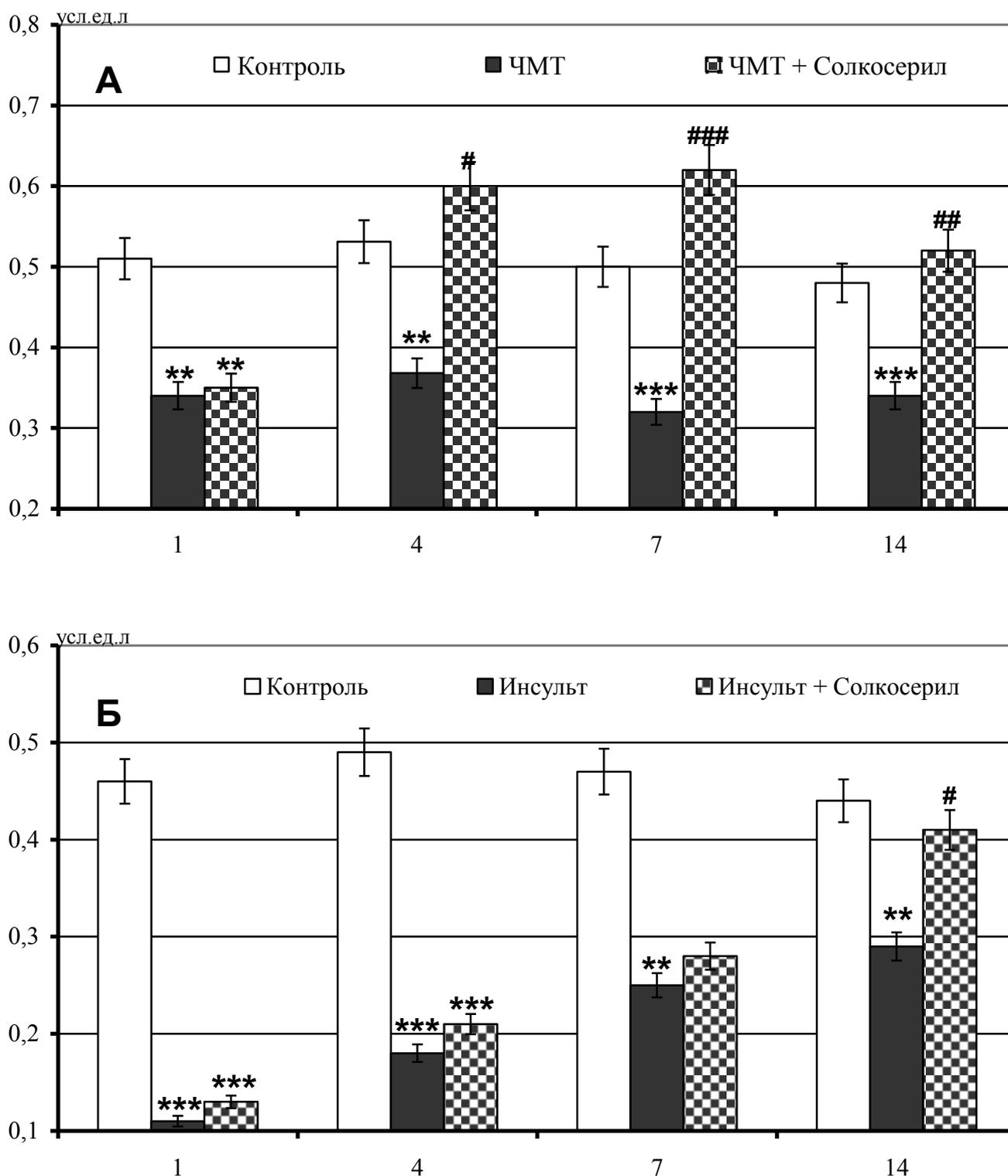


Рис. 11. Динамика изменения активности СОД в крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б).

Обозначения – такие же, как и на рис. 8

Примечания: ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # - $P < 0,05$, ## - $P < 0,01$, ### - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с ЧМТ без лечения.

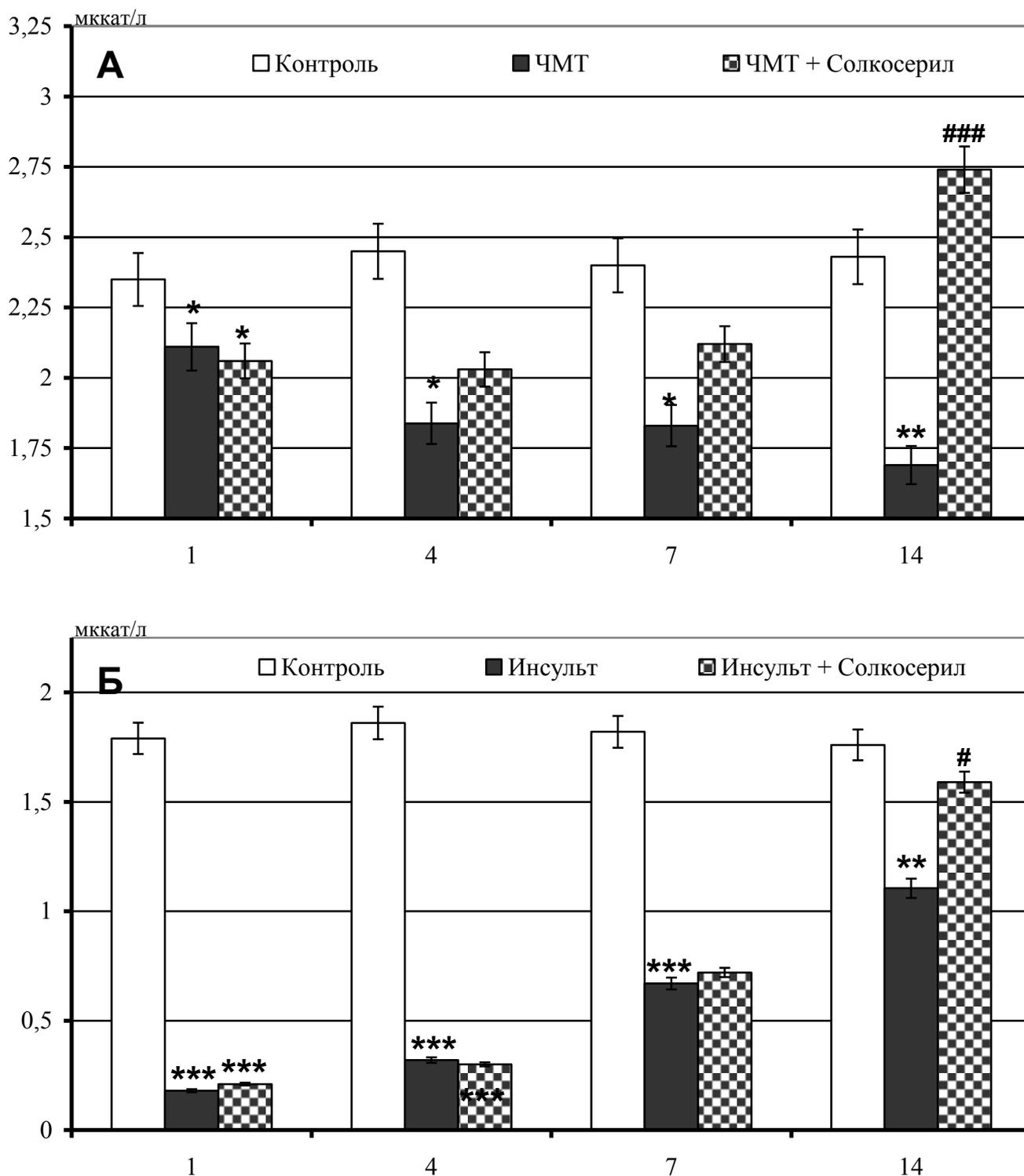


Рис. 12. Динамика изменения активности ГП в крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б).

Обозначения – такие же, как и на рис. 8.

Примечания: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # - $P < 0,05$, ### - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с ЧМТ без лечения.

Так, в первые дни после ЧМТ отмечалось нарастание дисгемических и гидропических функциональных, а затем и дистрофических нарушений в нейронах и в сосудах головного мозга, а затем в течение 2-й недели наблюдается прогрессирование реактивных и репаративных процессов на фоне стабилизации, а затем и регресса отека мозга. Подобная динамика, а также регресс большей части патоморфологических изменений вследствие проведенного экспериментального лечения, по нашему мнению, свидетельствует о функциональном характере этих изменений. Патоморфологические данные показывают развитие необратимых морфоструктурных изменений в виде дистрофических процессов, влекущих за собой появление участков «неполного микронекроза».

Сопоставимые патоморфологические данные были получены в условиях воспроизведения ИИ, которые выявили клеточные нарушения преимущественно в участках коры мозга и поля СА₁ гиппокампа.

Схожие позитивные гистологические результаты были получены нами при исследовании ткани мозга животных после лечения в условиях моделей ТИПМ, выявившие преимущественное восстановление патоморфологических изменений клеточных структур коры мозга, подкорковых образований и гиппокампа под влиянием солкосерила. Эффективность препарата проявлялась, начиная с 7-х суток эксперимента, что, по всей видимости, выдвигает данный препарат в качестве кандидата для вторичной нейропротекции. Нейропротекция на клеточном уровне, восстановление функциональной активности нейронов, находящихся на границе с очагами поражения (т.н. зона пенумбры) – вот, как нам представляется, место солкосерила в терапевтических схемах лечения больных с ИМ и ЧМТ.

Второй блок результатов показывает, что течение посттравматического и послеинсультного периодов у крыс сопровождалось интенсификацией процессов ПОЛ в крови и снижением активности ферментативного звена антиоксидантной защиты. Эти данные логично встраиваются в общее понимание патофизиологических механизмов повреждения клеточных мембран

в условиях ТИПМ [3, 5-7], а также соответствуют результатам исследований об усилении процессов ПОЛ и снижении активности системы антирадикальной защиты при нейродегенеративных заболеваниях [5, 9, 10, 12]. Показательны в этой связи данные об активации процессов ПОЛ и снижении активности антиоксидантных ферментов при развитии эпилептиформной активности [28], в условиях которой также отмечается гибель нейронов по ишемическому механизму.

Усиление процессов ПОЛ и сопряженное с ним снижение активности антиоксидантной защиты являются причиной развития каскадных патобиологических изменений - тканевых, сосудистых и функциональных - в посттравматическом и в послеинсультном периодах. Важно представлять, что ишемическое повреждение мозга при ЧМТ либо при ИИ в первые часы заболевания не означает полную гибель нейронов. Для обозначения данного феномена при ИИ сформулирована концепция т.н. ишемической полутени (*ischemic penumbra*), суть которой заключается в том, что в случае ишемии мозга формируется зона ишемизированной, однако, жизнеспособной ткани мозга, окружающей участок погибших некротизированных клеток [1, 7, 10, 14]. С учетом показанного антиоксидантного эффекта солкосерила видно, что данный препарат при его комплексном и раннем введении при ТИПМ в состоянии предупреждать ишемическую гибель нейронов, снижая выраженность процессов липопероксидации и усиливая активность ферментативного звена антиоксидантной защиты.

Таким образом, при экспериментальном ТИПМ развивается комплекс патохимических реакций, который проявляется усилением процессов ПОЛ и снижением антирадикальной защиты, что является общим патогенетическим звеном ЧМТ и ИИ. В обоих случаях повреждения мозга функциональная активность части ишемизированных (поврежденных) нейронов с высоким риском развития в них патологических изменений может быть спасена вследствие назначения специального лечения, основными характеристиками

которого должны быть адекватность, антиоксидантный механизм реализации действия и высокая эффективность.

При различных этиологических механизмах инсульта и травматического повреждения мозга накоплены значительные данные, позволяющие говорить о схожих патофизиологических процессах ТИПМ либо об их взаимосвязи. По мнению [5, 14], в основе гибели клеток при травмах мозга и инсультах лежат одинаковые молекулярные процессы. С учетом того, что обязательным звеном ЧМТ является периоды ишемии нейронов мозга, а также обязательной травматизации нейронов мозга в участках гипоксии при инсультах показано, что ультраструктурные и морфологические изменения в паренхиме мозга при ЧМТ и инсультах являются одинаковыми [10]. Сопоставимость патоморфологической картины повреждения мозга и изменения активности в функциональной системе «липเปอร์оксидация- антиоксидантная защита», с одной стороны, и нормализация исследуемых показателей вследствие проведенного лечения, с другой стороны, также позволяют полагать схожие механизмы развития ТИПМ, что следует учитывать при составлении схем комплексного патогенетического лечения.

Выводы. 1. У животных в условиях ТИПМ развиваются комплекс патоморфологических нарушений, отражающих последовательны процессы дистрофии, некроза и гибели клеток ствола и среднего мозга (при ЧМТ), а также коры мозга и поля СА₁ гиппокампа (при ИИ). При этом у крыс редуцируется количество нейронов с повышенной функциональной активностью.

2. В условиях экспериментальных моделей ТИПМ в течение 14 дней отмечается интенсификация процессов ПОЛ в крови и снижение активности антиоксидантных ферментов – каталазы, СОД и ГП.

3. Экспериментальное лечение с применением солкосерила способствовало качественной и количественной нормализации морфологической структуры мозга животных в условиях моделей ТИПМ (на 14-е сутки), а также

нормализации концентрации МДА и ДК и активности антиоксидантных ферментов (7 сутки).

4. Усиление процессов ПОЛ, снижение антиоксидантной защиты, сопоставимые патоморфологические данные в условиях моделей ТИПМ, а также позитивные эффекты вследствие лечения позволяют говорить об общности патогенетических механизмов ЧМТ и ИИ, что предполагает общие направления комплексной патогенетически обусловленной терапии данных патологических состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. – К.: Наукова думка, 2006. - 286 с.
2. Ельский В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
3. Карахан В.Б. Травматические поражения центральной нервной системы / В.Б. Карахан, В.В. Крылов, В.В. Лебедев // Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман (ред.) Болезни нервной системы. – М.: Медицина, 2001. - 744 с.
4. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-d-aspartate or nitric oxid / superoxide in cortical cell cultures / [E. Bonfoco, D. Krainc, M. Ankarcona et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 7162–7166.
5. Bramlett Н.М. Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / Н.М. Bramlett, W.D. Dietrich // Медицина неотложных состояний. – 2006. -№ 4 (5). – С. 32-34.
6. Bramlett Н.М. Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / Н.М. Bramlett, W.D. Dietrich // Медицина неотложных состояний. – 2006. - № 5 (6). – С. 36-43.
7. Doyle К.Р. Mechanisms of ischemic brain damage / К.Р. Doyle, R.P. Simon, M.P. Stenzel-Poore // Neuropharmacol. – 2008. –Vol. 55, N 3. – P. 310-318.
8. Гусев Е. И. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни / Е. И. Гусев, Г. С. Бурд, А. С. Никифоров. – М. :Медицина, 1999. – 880 с.
9. Ерин А.Н. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях / А.Н. Ерин, Н.В. Гуляева, Е.В. Никушкин // Бюлл. экспер. биол. мед. - 1994, № 10. - С. 343-348.
10. Endres M. Ischemia and stroke / M. Endres, U. Dirnagl // Adv. Exp. Med. Biol. – 2002. – Vol. 513. – P. 455-473.
11. Волохова Г.А. Солкосерил-индуцированная нормализация патоморфологических нарушений структур мозга при черепно-мозговой

- травме в условиях эксперимента / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. -2008. -№3 (19). –С. 49-54.
12. Niizuma K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival / K. Niizuma, H. Endo, P.H. Chan // J. Neurochem. – 2009. –Vol. 109, Suppl. 1. – S. 133-138.
 13. Pellegrini-Giampietro D. E. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death / D.E. Pellegrini-Giampietro, G. Mannaioni, G. Bagetta // FEBS J. – 2009. –Vol. 276, N 1. – P. 2-12.
 14. Seo W. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke / W. Seo, H. Oh // Worldviews Evid. Based Nurs. – 2009. – Vol. 6, N 1. – P. 36-43.
 15. Волохова Г.А. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов // Ліки України. – 2009. - № 6 (131). – С. 92 – 97
 16. Волохова Г.А. Эффективность препаратов эндогенного происхождения при комплексной патогенетической терапии черепно-мозговой травмы / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов // Актуальні проблеми транспортної медицини. — 2009. — № 2. — С. 137-147.
 17. Волохова Г.А. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов // Солкосерил. – Донецк: Межд. неврол. журн. – 2008. – С.56-68.
 18. Руденко А.Ю. Солкосерил – новый препарат для патогенетического лечения пациентов с судорожными формами цереброваскулярной патологии / А.Ю. Руденко, Л.М. Башкирова // Лікарська справа. - 2003. - № 7. – С. 110-113.
 19. Akaike A. Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum / A. Akaike, H. Katsuki, T. Kume // Life Sci. - 2003. – Vol. 74. – P. 263-269.
 20. Шандра О.А. Вплив ушкодження структур мозку каїновою кислотою на судорожні реакції тварин, що перенесли черепно-мозкову травму / О.А. Шандра, Л.С. Годлевський, Г.О. Волохова // Фізіол. журн. - 1993. – Т. 56, № 2-3. – С. 8-14.
 21. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В.Ю.Слесарчук, В.Й. Мамчур // Одеський медичний журнал. – 2008. - № 4 (108). – С. 3-6.
 22. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 63, 66-68.
 23. Метод определения активности каталазы / [М.А. Каролюк, Л.И. Иванова, Н.Т. Майорова, К.Е. Токарев] // Лаб. дело. – 1988. - № 1. – С. 16-18.
 24. Чевари С. Способ определения активности супероксиддисмутаза в биологических тканях / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабор. дело. – 1985. - № 11. – С. 678-681.

25. Пахомова В.А. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В.А. Пахомова, Г.Н. Крюкова, Н.П. Козлянина. – А.С. 922637 СССР, МКИ в G 01. Опубл. 23.04.1982. Биол. ИиО №15. – 2 с.
26. Волохова Г.А. Солкосерил-индуцированная нормализация патоморфологических нарушений структур мозга при черепно-мозговой травме в условиях эксперимента / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. -2008. -№3 (19). –С. 49-54.
27. Насибуллин Б.А. Морфо-функциональная характеристика основных звеньев вестибулярного аппарата при хронических нарушениях мозгового кровообращения в условиях действия неблагоприятных факторов среды / Б.А. Насибуллин. – Дис. ... д.мед.н. –Харьков, 1996. –436 с.
28. Крыжановский Г.Н. Сравнительный анализ содержания продуктов перекисного окисления липидов в коре головного мозга, спинномозговой жидкости и периферической крови при эпилептической активности / Г.Н. Крыжановский // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 1983. - №11. - С. 36-38.

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ
СИСТЕМ – ОДИН ИЗ ОБЩИХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
МЕХАНИЗМОВ ТРАВМАТИЧЕСКИХ И ГИПОКСИЧЕСКИХ
ПОВРЕЖДЕНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

В механизмах развития травматических и гипоксических повреждений внутренних органов человека выделяют комплексы патобиохимических патоморфологических реакций, которые в совокупности своей способствуют формированию необратимых некротических изменений клеток [Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И., 2002; Bramlett H. M., Dietrich W. D., 2006; Doyle K. P., Simon R. P., Stenzel-Poore M. P., 2008]. В этой связи важно себе представлять общность патофизиологических механизмов альтерации головного мозга и внутренних органов, поскольку понимание этого будет способствовать экспериментальным, а впоследствии и клиническим попыткам разработки и клинического внедрения схем комплексной патогенетически обоснованных коррекции развившихся патологических состояний.

В качестве примеров и патологических моделей для изучения последних нами были выбраны травматическое повреждение мозга (черепно-мозговая травма, ЧМТ), ишемический инсульт, а также острый панкреатит (ОП; острое гипоксическое повреждение паренхимы поджелудочной железы), статистические показатели заболеваемости и смертности пациентов от которых «лидируют» в своих нозологических группах. Актуальность такого рода исследований в современной медико-биологической науке переросла медицинскую и социальную значимость и оказывает существенное влияние на экономическую составляющую жизни, поскольку отмеченные патологические состояния встречаются преимущественно у молодых людей в наиболее работоспособном возрасте [Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И., 2002; Демидов В. М., Демидов С. М., 2012; Seo W., Oh H., 2009]. С учетом этого задача повышения эффективности комплексных диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у выбранных для исследований контингентов

пациентов требует детального изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе травматического и гипоксического повреждения внутренних органов (ТГПВО).

Этиология инсульта и травматического повреждения мозга различна, однако, имеется достаточное число сообщений, которые позволяют говорить о схожих патофизиологических процессах ТГПВО либо об их взаимосвязи. В основе гибели клеток при травмах мозга и инсультах лежат одинаковые молекулярные процессы [Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И., 2002; Bramlett H. M., Dietrich W. D., 2006; Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M. A., 1999; Pellegrini-Giampietro D. E., Mannaioni G., Bagegga G., 2009]. С учетом того, что обязательным механизмом формирования ЧМТ является ишемия нейронов мозга, а также повреждение нейронов мозга в участках гипоксии при инсультах показано, что ультраструктурные и морфологические изменения в паренхиме мозга при ЧМТ и инсультах являются схожими [Віничук С. М., Прокопів М. М., 2006; Ельський В. Н., Зяблицев С. В., 2008]. В этой связи следует добавить, что ведущим патофизиологическим механизмом ОП также является гипоксия паренхимы поджелудочной железы, вследствие чего «запускаются» цепные патологические процессы, способствующие деструкции ацинарных клеток железы [Демидов В.М., Демидов С.М., 2012].

Схожими являются патофизиологические механизмы ТГПВО, которые инициируются чрезмерным количеством высвобождающихся возбуждающих аминокислот, вызывающих гибель нейронов по механизму «уничтожения аксонов» [Doyle K. P., Simon R. P., Stenzel-Poore M. P., 2008]. «Триггерными» механизмами при этом являются гиперактивация глутаматных (преимущественно ионотропных, например, NMDA) рецепторов, повышение вплоть до токсических уровней внутриклеточной концентрации свободного кальция, азот-содержащих компонентов (в том числе и высокореактивного оксида азота), активация системы цитокинового ответа, а также резкое усиление образования активных альтерирующих радикалов с симультанным

снижением выраженности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты [Ельский В. Н., Зяблицев С. В., 2008].

Последний механизм известен как «окислительный стресс», инициирующий распространяющуюся гибель нейронов в нисходящем направлении [Niizuma K., Endo H., Chan P. H., 2009; Seo W., Oh H., 2009]. Формируется замкнутый патологический круг, в котором можно четко проследить каскад взаимосвязанных патологических реакций: повреждение (травматическое или гипоксическое) нейронов и паренхиматозных клеток внутренних органов способствуют усилению выработки возбуждающих нейротрансмиттеров, дефицита макроэргических субстанций, накоплению свободного кальция, оксида азота, провоспалительных цитокинов, эндогенных каннабиноидов и прочих субстанций, что в совокупности в свою очередь «запускает» усиление выраженности процессов липопероксидации [Болдырев А. А., Куклей М. Л., 1996]. Активные радикалы при этом дестабилизируют работу клеточных мембран и, усиливая тем самым выраженность процессов липопероксидации, способствуют избыточному поступлению глутамата, ионов кальция и прочих альтерирующих компонентов через микродефекты внутрь клетки, что в совокупности своей является патогенетическими механизмами апототической и некротической гибели клеток внутренних органов [Bonfoco E. et al., 1995].

Развитие патологической дезинтеграции различных органов и систем органов, по мнению академика Г. Н. Крыжановского, является ведущим патофизиологическим механизмом нейропатофизиологических синдромов [Дизрегуляторная патология нервной системы, 2009], что мы в настоящем исследовании проверили с акцентом на возможную патогенетическую роль патологической нейро-иммунной дезинтеграции при ОП.

С усилением высвобождения провоспалительных цитокинов и факторов роста, а также с активацией процессов липопероксидации и сопряженным с этим угнетением выраженности антиоксидантной защиты – как одним из звеньев патогенеза ТГПВО - связаны основные направления поиска

фармакологического лечения названных патологических состояний [Вастьянов Р. С., Шандра О. А., 2007; Олейник А. А., Вастьянов Р. С., 2008]. Известна также ведущая роль интенсификации процессов высвобождения цитокинов, усиления липопероксидации в развитии нейродегенеративных состояний и при остром повреждении паренхимы поджелудочной железы [Вастьянов Р. С., Шандра О. А., 2007; Демидов В. М., Демидов С. М., 2012; Ерин А. Н., Гуляева Н. В., Никушкин Е. В., 1994; Galuppo M. et al., 2011]. Эксайтотоксичность, индуцированная гиперактивацией нейромедиаторной системы возбуждающих аминокислот, повреждение клеточных мембран и митохондрий как их основных энергетических ресурсов, интенсификация процессов липопероксидации, гиперсекреция провоспалительных цитокинов и факторов роста, воспаление, апоптоз часто рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для разработки схем терапевтического воздействия при лечении ТГПВО.

В этой связи после детального анализа нейрогуморальных изменений в организме животных с ТГПВО мы исследовали эффекты структурного и функционального аналога эндогенного интерлейкина-2 – ронколейкина. Наши исходные предпосылки включали в себя перспективу выявления возможной патологической дезинтеграции нервной и иммунной систем в условиях тестируемых патологических моделей, что, в случае успеха, позволит использовать ронколейкин в качестве составной части комплексной патогенетической терапии изучаемых патологических моделей.

Материал и методы исследования

Исследования проводилась в условиях хронического эксперимента на половозрелых крысах линии Вистар массой от 180 до 250 г, которых содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60%, температурой $22 \pm 1^\circ\text{C}$, со свободным доступом к воде и пище, в соответствии с указаниями, изложенными в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов». Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением основных нормативных и

этических требований к проведению лабораторных и иных опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

ЧМТ воспроизводили по методу, подробно описанному в [Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И., 1999]. Методика воспроизведения ишемического инсульта (ИИ) мозга изложена в работе [Слесарчук В. Ю., Мамчур В. Й., 2008]. Острый панкреатит у крыс воспроизводили по методике, изложенной в работе [Сыновец О. А., 2000].

В условиях трех использованных моделей ТГПВО использовали следующие группы животных. Крысам, у которых воспроизводили модели ЧМТ, ИИ и ОП, в течение 14 дней внутривенно (в/вр) вводили 0.25 мл 0.9% физиологического раствора NaCl (контрольные группы). Животным опытных групп в течение последующих 14 дней через день однократно в/вр вводили ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2; ООО «Биотех», Россия) в дозе 10 мкг/кг.

Через 24 часа, 4, 7 и 14 дней после нанесения ЧМТ и воспроизведения ИИ и ОП из каждой группы животных передозировкой нембутала (100 мг/кг, в/вр) выводили по 6 крыс, в сыворотке крови которых исследовали концентрацию промежуточных и конечных продуктов ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) [Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977] и диеновых конъюгат (ДК) [Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977], а также активность каталазы [Каролук М. А. и др., 1988], супероксиддисмутазы (СОД) [Чевари С., Чаба И., Секей И., 1985] и глутатионпероксидазы (ГП) [Пахомова В. А., Крюкова Г. Н., Козлянина Н. П., 1982]. Кроме этого с использованием ELISA-теста с использованием вторичных видоспецифических моноклональных антител через 1 час после воспроизведения патологических состояний в крови животных определяли уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО), интерлейкин-1-бета (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6). Калориметрически при реакции с использованием реактива Грейса при длине волны 540 нм определяли активность ключевого фермента синтеза оксида азота – NO-синтазы.

Для обработки полученных данных использовали программу "Primer Biostatistics". $P < 0.05$ выбирали критерием достоверности.

Результаты и их обсуждение

В течение 1 часа после нанесения животным ЧМТ существенно возросла концентрация ФНО (в 22 раза, $P < 0.001$), ИЛ-1 (в 17 раз, $P < 0.001$) и активность NO-синтазы (в 12 раз, $P < 0.001$) по сравнению с аналогичными показателями в крови животных контрольной группы (рис. 1). Аналогичные показатели, которые выявили существенную активацию синтеза цитокинов (ФНО и ИЛ-1) и оксида азота были нами отмечены в крови животных через 1 час после воспроизведения ИИ и ОП. Активность ИЛ-6 была сопоставимой с таковыми контрольными показателями в условиях всех использованных моделей (рис. 1).

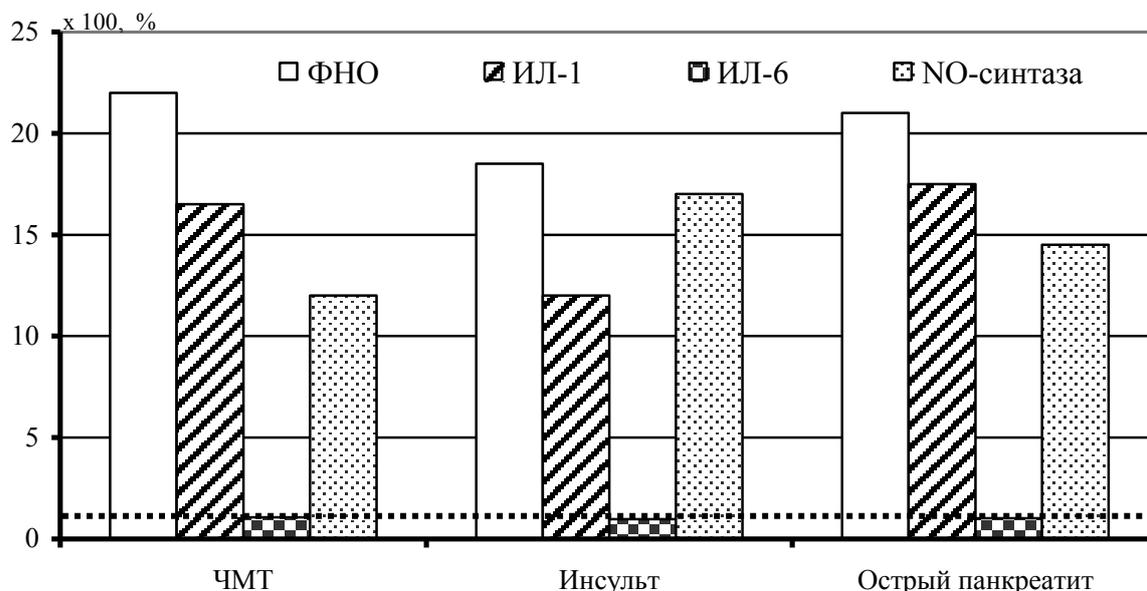


Рис. 1. Концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) и активность фермента NO-синтазы в крови животных в условиях экспериментальных моделей ЧМТ, ишемического инсульта и ОП.

По оси ординат - концентрация исследуемых субстанций, выраженная в % (взято в качестве измерения 10^2) по сравнению соответствующим контрольными показателями, которые приняты за 100% и выражены пунктирной линией.

Примечания: все показатели в группах для ФНО, ИЛ-1 и NO-синтазы имеют статистические различия по сравнению с с аналогичными у крыс контрольных групп ($P < 0,001$). Использован статистический критерий ANOVA.

В дальнейшем мы тестировали эффекты Ронколейкина в аспекте его влияния на показатели процессов липопероксидации в крови животных опытных групп.

Через 24 ч с момента нанесения ЧМТ концентрация МДА в сыворотке в крови крыс была равна 1.89 ± 0.16 мкмоль/л, что в 1.5 раза превысило соответствующий показатель в контрольных наблюдениях ($P < 0.01$; рис. 2, А). В дальнейшем исследуемый показатель продолжал увеличиваться, будучи равным 2.17 ± 0.18 мкмоль/л на 14 день опыта, что превысило аналогичный контрольный показатель на 74% ($P < 0.001$).

Введение ронколейкина крысам этой группы в течение первых семи дней после ЧМТ не изменило существенным образом концентрацию МДА в крови животных, которая по-прежнему оставалась большей (в среднем на 30-45%) по сравнению с контрольными наблюдениями.

На 14 день введения ронколейкина концентрация МДА была существенно меньшей по сравнению с аналогичной, отмеченной у травмированных крыс, лечение которым не проводилось ($P < 0.001$; рис. 2, А).

У крыс с ИИ концентрация МДА в сыворотке крови существенно превышала аналогичные показатели в контрольных наблюдениях в течение всего времени эксперимента (в среднем – в 2.0-2.5 раза; $P < 0.001$; рис. 2, Б).

Применение ронколейкина не влияло существенно на концентрацию МДА в крови в течение первых 4 дней наблюдения.

На 7-й день опыта концентрация МДА в сыворотке крови крыс с ИИ, которым вводили ронколейкин, составила 2.15 ± 0.17 мкмоль/л, что было на 28% меньше по сравнению с аналогичными показателями у крыс с ИИ без лечения ($P < 0.05$).

Аналогичные изменения исследуемых показателей были зарегистрированы на 14-й день исследования: концентрация МДА в крови крыс, которым после ИИ вводили ронколейкин, была на 18% меньше, чем у крыс с ИИ без лечения ($P < 0.05$; рис. 2, Б).

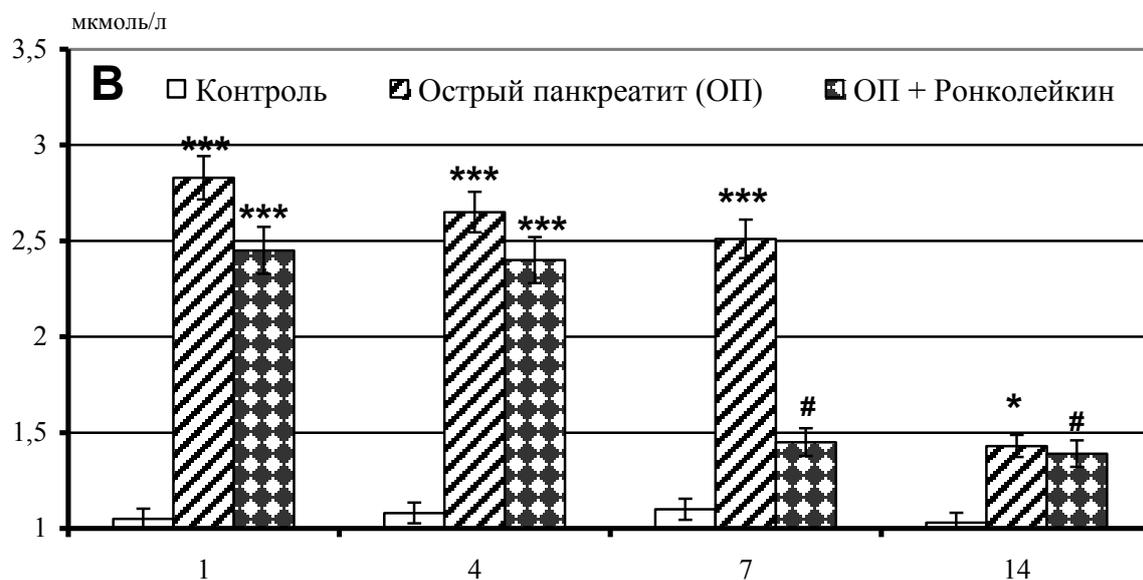
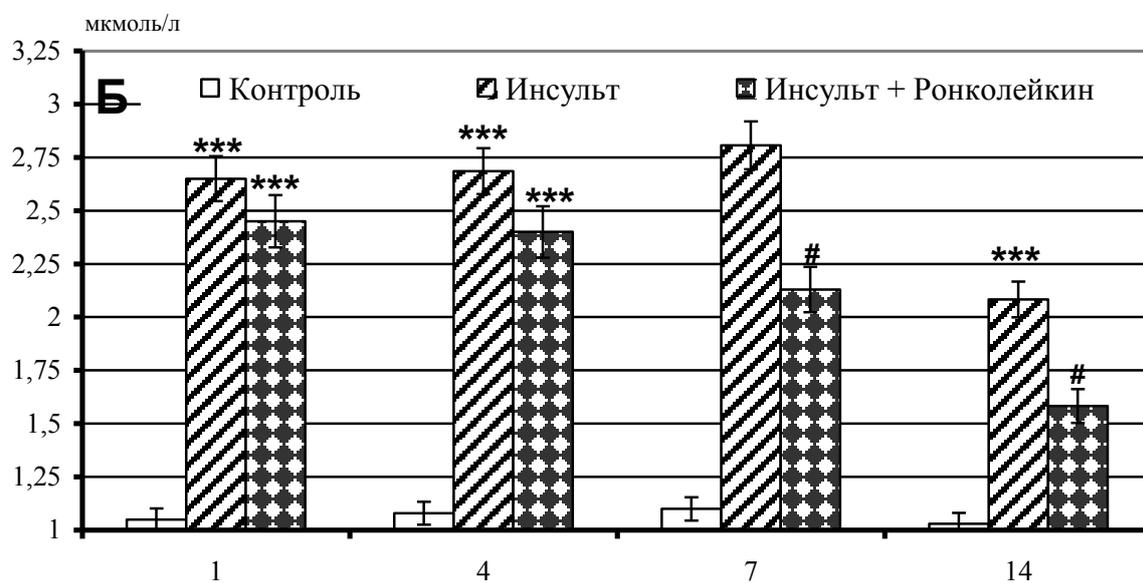
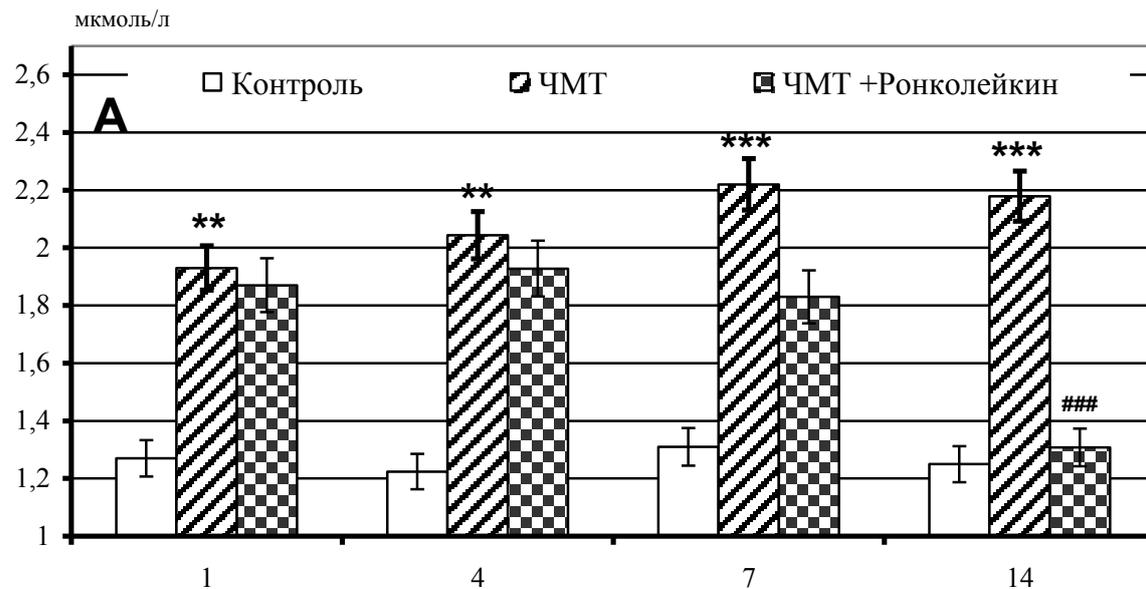


Рис. 2. Динамика изменения концентрации МДА в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

По оси ординат - концентрация МДА, мкмоль/л

По оси абсцисс – дни с момента воспроизведения патологического состояния

Примечания (в этом рисунке и далее): ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы;

- $P < 0,05$, ### - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с ЧМТ (инсультом или ОП) без лечения (здесь и далее были использованы статистические критерии ANOVA и Neuman-Keuls).

Через 24 часа после воспроизведения ОП концентрация МДА в крови животных резко (в 2.8 раза, $P < 0,001$, Рис. 1, В) возросла и оставалась существенно превышающей нормальные показатели в течение всего времени опыта.

Применение ронколейкина в этих условиях оказалось эффективным на 7-е сутки опыта – при этом концентрация МДА оказалась на 39% меньше относительно аналогичного показателя у крыс с ОП без введения данного препарата ($P < 0,05$).

В крови крыс с ЧМТ отмечалось прогрессивное увеличение концентрации ДК по сравнению с аналогичными данными в контрольных наблюдениях. Так, к 7 и 14 дням с момента нанесения травмы величина исследуемого показателя превысила соответствующие контрольные показатели на 30% и 41% ($P < 0,001$; рис. 3, А).

Введение в этих условиях ронколейкина было неэффективным в течение первых четырех дней. На 7-й день после ЧМТ препарат способствовал снижению концентрации ДК в сыворотке крови травмированных крыс на 18% ($P < 0,001$) по сравнению с аналогичными данными в крови крыс с ЧМТ, которым препарат не вводили.

На 14-й день концентрация ДК у травмированных крыс, которым вводили ронколейкин, оказалась на 23% ($P < 0,05$) меньше аналогичных контрольных величин.

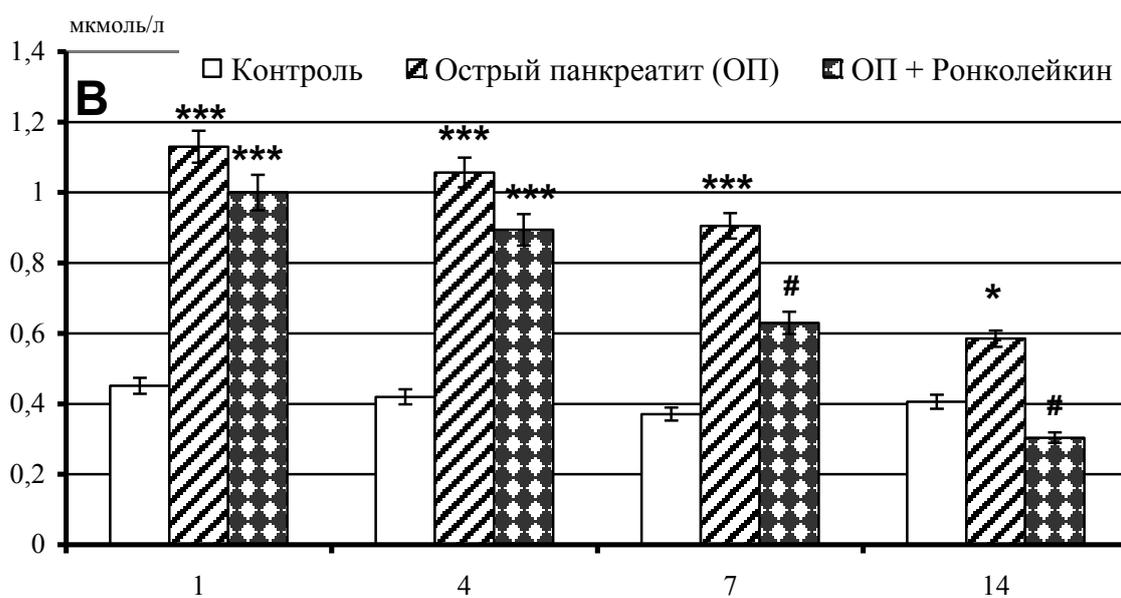
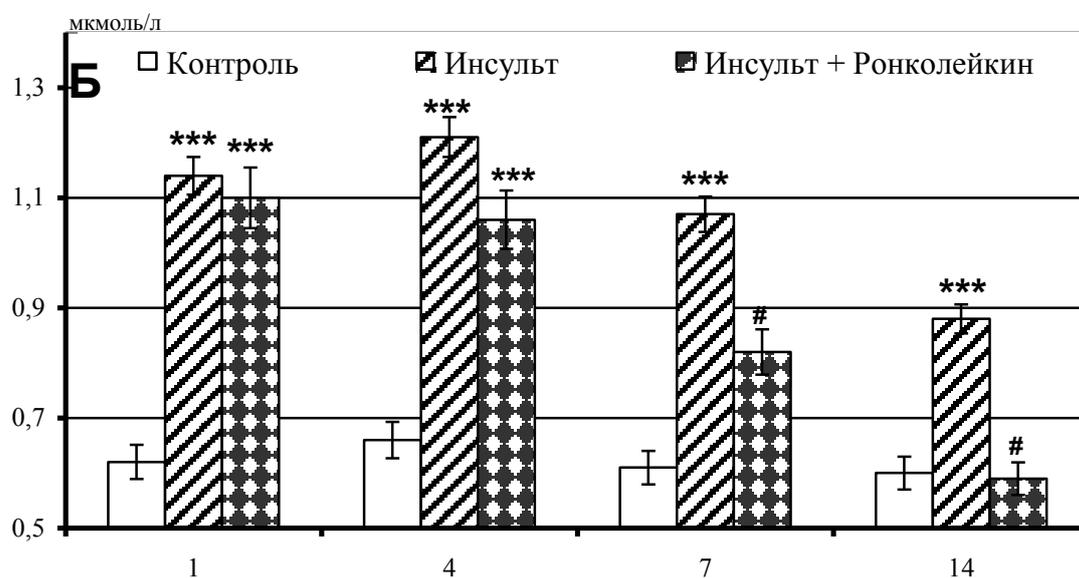
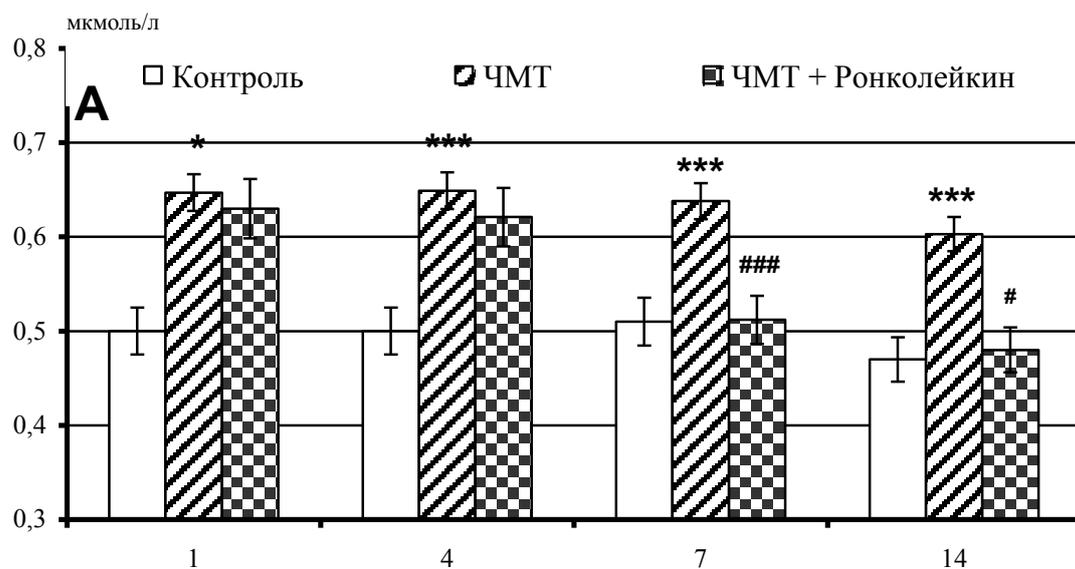


Рис. 3. Динамика изменения концентрации ДК в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).
Обозначения – такие же, как и на рис. 2.

Аналогичную динамику роста концентрации ДК в сыворотке крови крыс с ИИ и ОП по сравнению с контрольными животными мы наблюдали в течение 14 дней наблюдения ($P < 0.001$; Рис. 3, Б, В).

Через 7 и 14 дней с момента воспроизведения ИИ и ОП концентрация ДК в крови крыс, которым вводили ронколейкин, была существенно меньше по сравнению с аналогичными показателями у животных, которым ронколейкин не вводили ($P < 0.05$).

Через 24 ч с момента индукции ЧМТ активность каталазы в крови крыс была равна 0.47 ± 0.03 мкат/л, что было на 30% меньше по сравнению с аналогичным показателем в контрольных наблюдениях ($P < 0.001$; рис. 4, А). Подобная динамика величины исследуемого показателя сохранялась в течение всего времени наблюдения.

Введение ронколейкина крысам этой группы через 7 дней после нанесения ЧМТ способствовало тому, что концентрация исследуемого показателя в сыворотке крови составила 0.57 ± 0.05 мкат/л, что на 61% превысило исследуемый показатель в группе травмированных животных без лечения ($P < 0.001$).

На 14 день лечения ронколейкином отмечалась подобная динамика изменения исследуемого показателя ($P < 0.05$; рис. 4, А).

У крыс с ИИ и ОП активность каталазы в сыворотке крови была существенно сниженной в течение 14 дней наблюдения ($P < 0.001$; рис. 4, Б, В). В этих условиях под влиянием ронколейкина исследуемые показатели на 7 и 14 дни с момента воспроизведения ИИ и ОП 21-33% превышали соответствующие показатели у крыс с ИИ и ОП без лечения ($P < 0.05$).

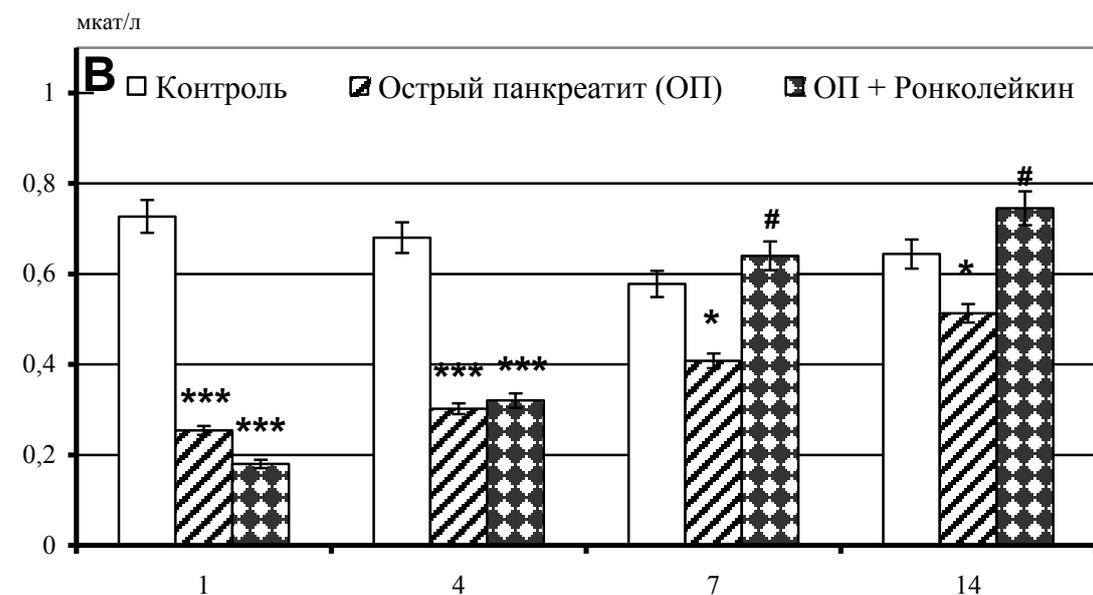
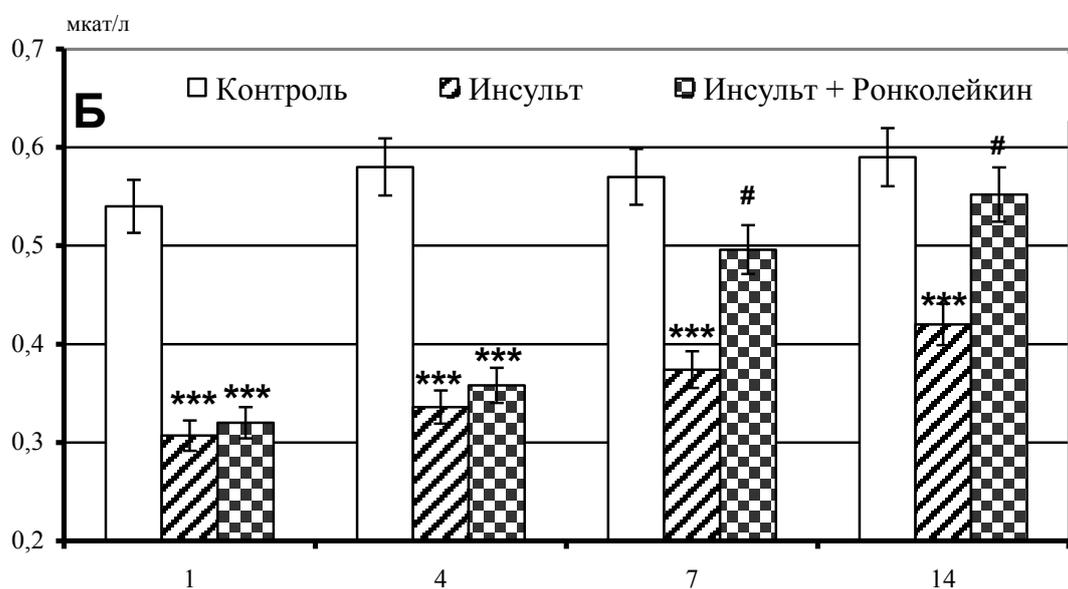
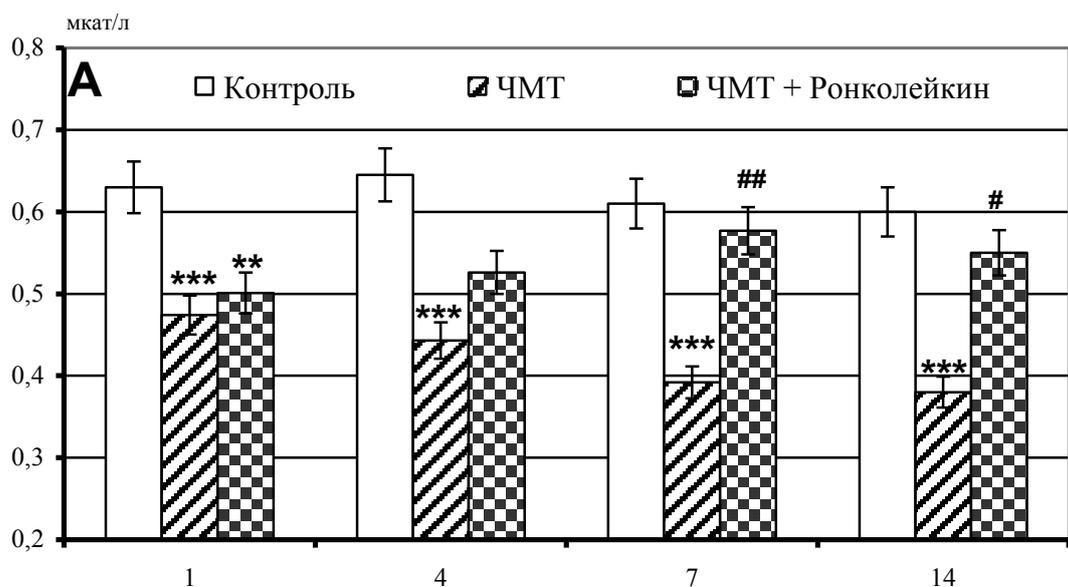
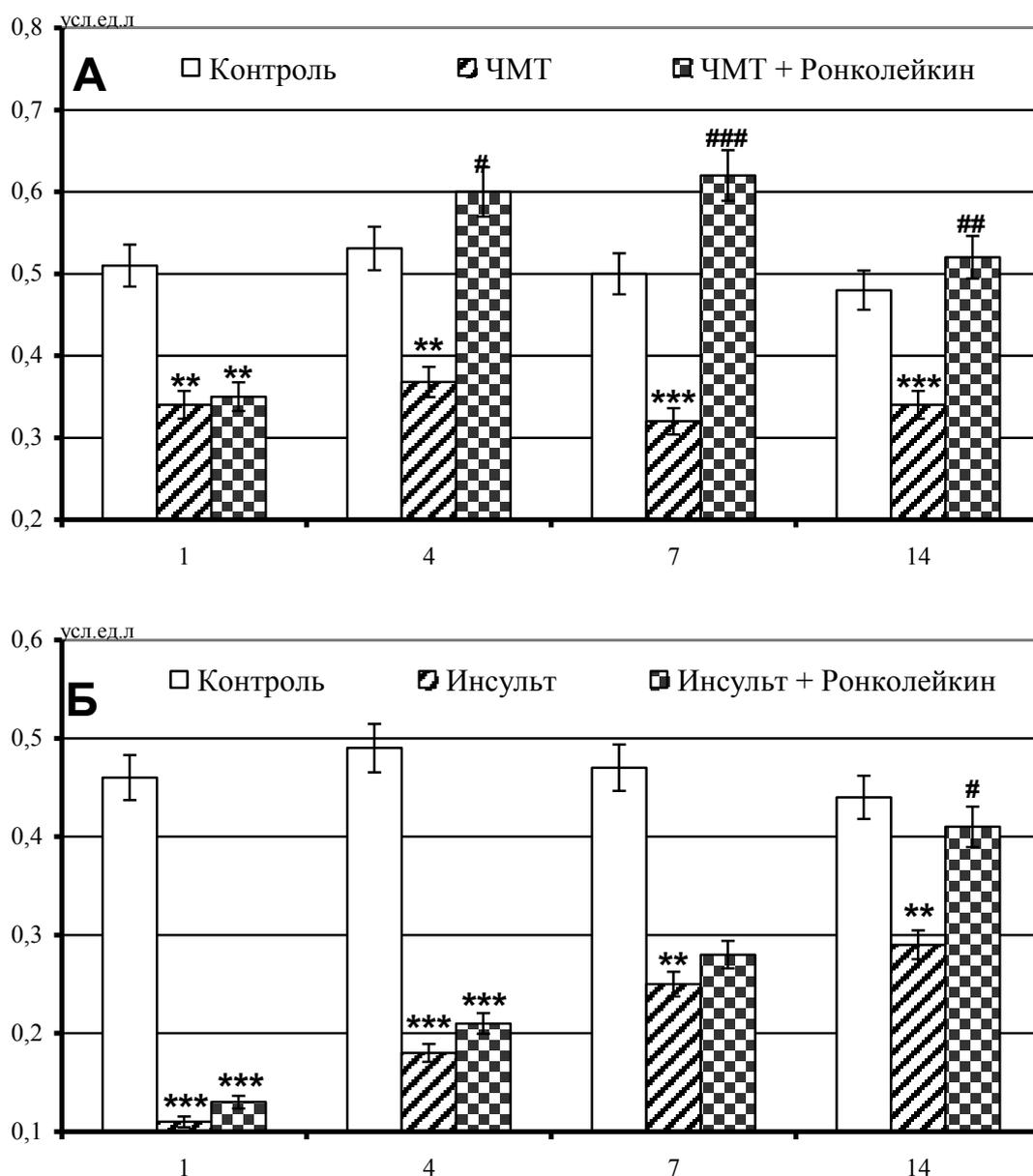


Рис. 4. Динамика изменения активности каталазы в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

У крыс с ЧМТ отмечалось выраженное снижение активности СОД в течение 14 дней наблюдения ($P < 0.001$; рис. 5, А). Через 7 и 14 дней после ЧМТ величины исследуемого показателя в сыворотке крови травмированных крыс под влиянием ронколейкина существенно превышали аналогичные показатели в крови травмированных крыс без лечения на ($P < 0.01$; рис. 5, А).



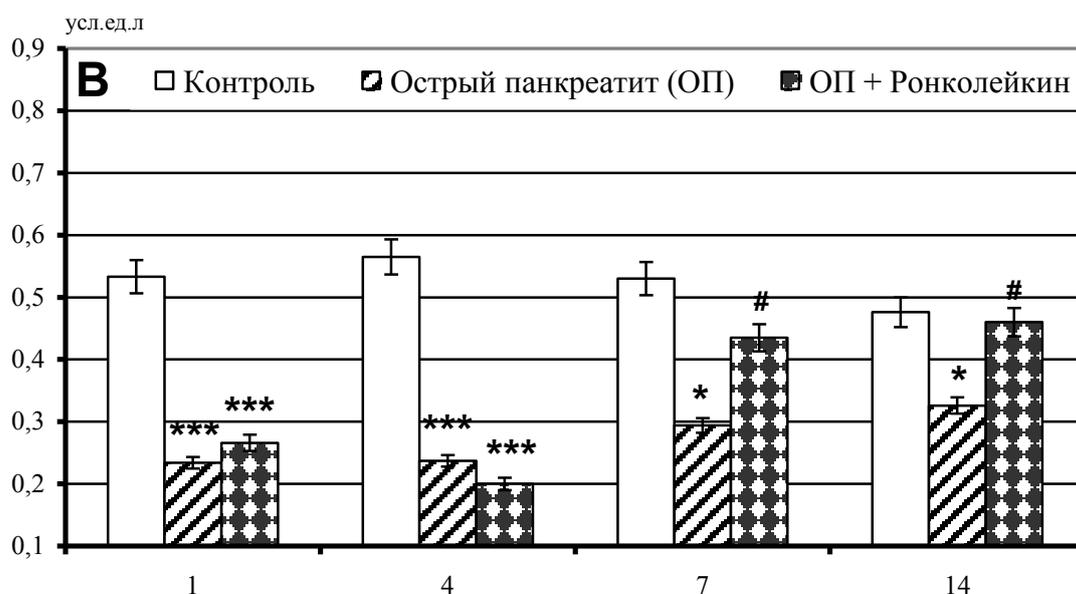


Рис. 5. Динамика изменения активности СОД в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

Активность СОД в сыворотке крови крыс с ИИ и ОП также была существенно сниженной в течение всего времени наблюдения ($P < 0.01$; рис. 5, Б и В), однако, прослеживалась тенденция к возрастанию активности данного фермента, начиная с 7 дня опыта. Введение крысам этих групп ронколейкина оказалось эффективным при определении активности СОД, начиная с 7 дня опыта (у крыс с ОП, Рис. 5, В) и на 14-й день опыта (у крыс с ИИ и ОП, Рис. 5, Б и В), когда исследуемые величины существенно (на 37-43%) превышали аналогичные данные в опытных группах крыс, которым не вводили ронколейкин ($P < 0.05$).

Динамика изменения активности ГП в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ, ИИ и ОП представлена на рис. 6. Активность данного фермента была значительно меньшей в течение всего времени наблюдения у крыс всех групп ($P < 0.05$ - $P < 0.01$). В условиях экспериментальных моделей ТГПВО ронколейкин оказался эффективным в плане нормализации активности ГП на 7-й (в случае ОП) и на 14-й день опыта (у крыс с ЧМТ и ИИ).

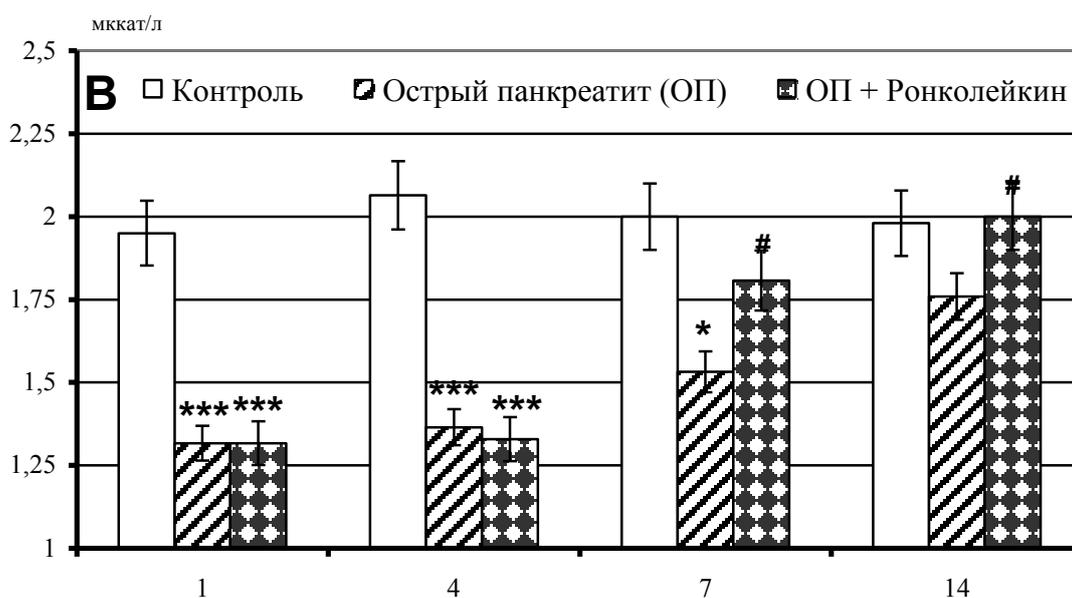
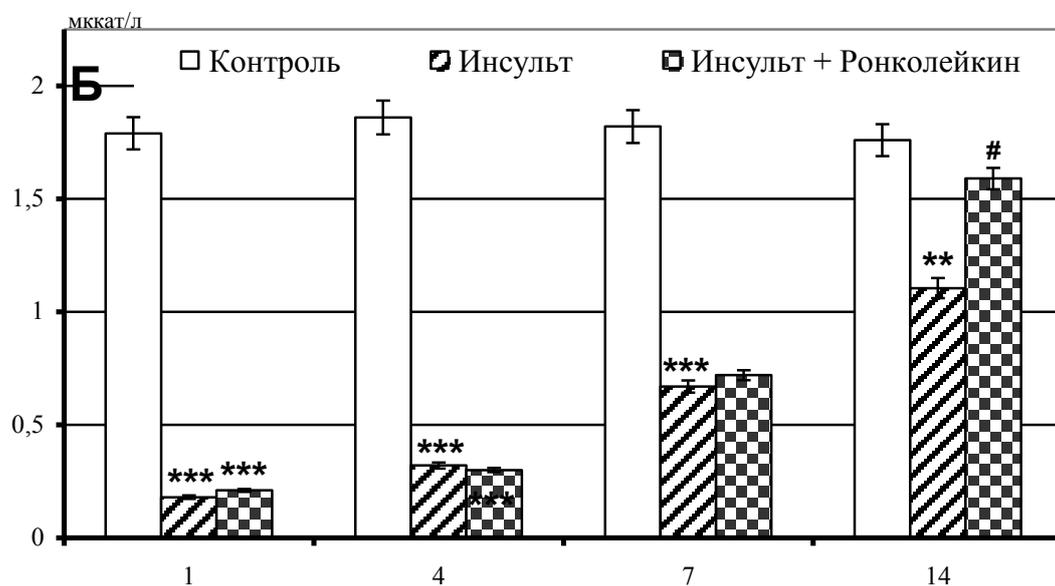
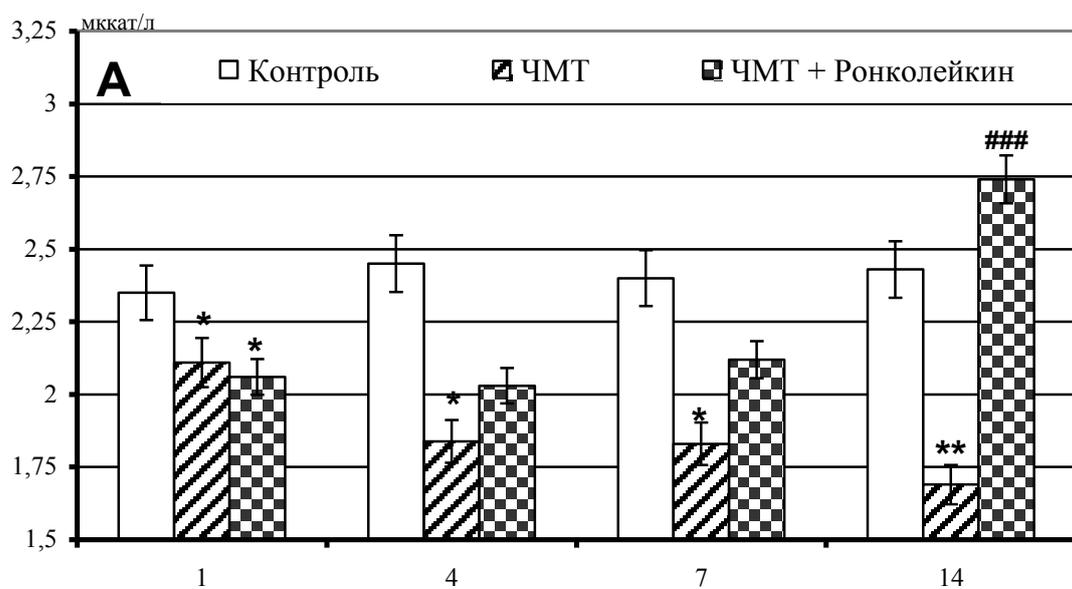


Рис. 6. Динамика изменения активности ГП в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

Таким образом, полученные результаты показали, что в условиях экспериментальных моделей ЧМТ, ИИ и ОП, то есть патологических состояний, в которых ведущая патогенетическая роль отводится травматическим и гипоксическим альтерирующим воздействиям, отмечается активация высвобождения цитокинов «немедленного ответа» - ФНО и ИЛ-1. Подобные состояния характеризуются также выраженной активацией синтеза оксида азота, который, как известно, опосредует значительную часть ишемически-гипоксических патологических состояний в организме. Следовательно, различные по патоморфологическим признакам патологические состояния, воспроизведенные нами у крыс при ЧМТ, ИИ и ОП, выявили схожий уровень иммунного ответа, что соответствует результатам экспериментальных и клинических исследований многих авторов об активации цитокиновой провоспалительной системы при воспалительных и прочих патологических процессах, в том числе и при нейропатологических состояниях [Вастьянов Р. С., Шандра О. А., 2007; Олейник А. А., Вастьянов Р. С., 2008; Демидов В. М., Демидов С. М., 2012; Сыновец О. А., 2000].

Интересны в этой связи наши данные последующей части исследований, которые выявили одинаковый профиль усиления выраженности процессов ПОЛ и снижения антирадикальной защиты в условиях использовавшихся моделей ТГПВО. В течение 14 дней опыта в этих моделях мы отмечали повышение концентрации промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и ДК - и снижение активности антиоксидантных ферментов - каталазы, СОД и ГП. Полученные результаты вполне логично встраиваются в общее понимание о патофизиологических механизмах повреждения клеточных структур, которые возникают в результате гипоксии клеток либо при нанесении травматического воздействия [Doyle K. P., Simon R. P., Stenzel-Poore M. P., 2008]. Аналогичные процессы показаны при нейродегенеративных заболеваниях [Вастьянов Р. С.,

Шандра О. А., 2007; Вицкова Г. Ю. «и др.», 2003; Гуляева Н. В., Ерин А. Н., 1995].

Усиление процессов ПОЛ и сопряженное с этим процессом снижение активности системы антиоксидантной защиты являются причиной развития каскадных патобиологических изменений - тканевых, сосудистых и функциональных - в посттравматическом и в послеишемических периодах. Важно представлять, что ишемическое повреждение мозга при ЧМТ либо при ИИ в первые часы заболевания не означает полную гибель нейронов, равно как первоначальная ишемия паренхимы поджелудочной железы не повреждает критическую массу клеток островковой части железы, что впоследствии оставляет шансы на терапевтические мероприятия. Для обозначения данного феномена при ИИ сформулирована концепция т.н. ишемической полутени (*ischemic penumbra*), суть которой заключается в том, что в случае ишемии мозга формируется зона ишемизированной, однако, жизнеспособной ткани мозга, окружающей участок погибших некротизированных клеток [Віничук С. М., Прокопів М. М., 2006]. Задача врачей при ранней и адекватной диагностике заключается в том, чтобы сохранить функциональную активность нейронов, располагающихся в зоне ишемической полутени [Віничук С. М., Прокопів М. М., 2006]. Аналогичная ситуация с перспективой ранней диагностики ОП позволяет назначить эффективное панкреатотропное лечение.

Принимая во внимание показанные позитивные, в том числе антиоксидантные эффекты агониста противовоспалительного цитокина – ИЛ-2 – ронколейкина, можем заключить, что данный препарат при его комплексном и раннем введении при ТГПВО в состоянии предупреждать необратимые травматические и гипоксические транзиторные состояния, снижая выраженность процессов липопероксидации и усиливая активность ферментативного звена антиоксидантной защиты.

Интересно, что антиоксидантная активность препарата в условиях ОП развивалась, начиная с 7 дня опыта, у крыс с ЧМТ и ИИ – на 14 сутки. Эти данные позволяют надеяться на дальнейшую экспериментальную проверку

полученных результатов и являются экспериментальным доказательством целесообразности клинического тестирования ронколейкина в качестве составного компонента комплексного патогенетически ориентированного лечения пациентов с ЧМТ, ИИ и ОП.

Наши результаты важны и с фундаментальной точки зрения в том плане, что они подтверждают сформулированную академиком Г. Н. Крыжановским концепцию о формировании патологической дезинтеграции органов и систем при патологических состояниях [Дизрегуляторная патология нервной системы, 2009]. В наших исследованиях столь разные по клиническим признакам модели экспериментальных состояний как ЧМТ, ИИ и ОП выявили схожие признаки наличия нейро-гуморально-иммунного дисбаланса, что позволяет нам трактовать их патофизиологические механизмы как формирование нового типа взаимодействия, усиливающего течение патологического процесса, с участием системы цитокинов.

Заключение

Таким образом, в условиях экспериментального ТГПВО развивается комплекс патобиохимических реакций, которые характеризуются усилением синтеза провоспалительных цитокинов, активацией нитратергических механизмов. Эти процессы сопровождаются также интенсификацией липопероксидации в крови и снижением антирадикальной защиты, что является общим патогенетическим звеном ЧМТ, ИИ и ОП. При этом альтерация клеток органов подвергшихся травматическому и/или гипоксическому воздействию, равно как и функциональная активность этих органов быть предотвращена вследствие назначения патогенетически ориентированного лечения, основными направлениями которого должны быть патогенетическая адекватность, торможение синтеза цитокинов и активности системы, реализующей синтез оксида азота, антиоксидантный механизм реализации действия и высокая эффективность.

Можно заключить, что одним из механизмов реализации защитных эффектов ронколейкина в условиях экспериментального ТГПВО является

антиоксидантное действие препарата, что является экспериментальным обоснованием возможности его клинического применения при травматических и гипоксических повреждениях органов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Болдырев А. А., Куклей М. Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. 1996. Т. 13. С. 25-29.
- Вастьянов Р. С., Шандра О. А. Вплив фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета на експериментальний судомний синдром // Вісник психіатр. психофармакол. 2007. № 2 (12). С. 30-38 (на укр. языке).
- Віничук С. М., Прокопів М. М. Гострий ішемічний інсульт. – К. : Наукова думка, 2006. - 286 с (на укр. языке).
- Вицкова Г. Ю., Наркевич В. Б., Микоян В. Д., Башкатова В. Г. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются мексидолом и альфа-токоферолом // Эксп. клин. фармакология. 2003. № 4. С. 13-17.
- Гуляева Н. В., Ерин А. Н. Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера) // Нейрохимия. 1995. Т. 12, Вып. 2. С. 3-15.
- Демидов В. М., Демидов С. М. Клініко-теоретичне обґрунтування методичних аспектів ранньої діагностики гострого панкреатиту // Хірургія Донбасу. 2012. Т. 1, № 1. С. 24 – 33 (на укр. языке).
- Дизрегуляционная патология нервной системы ; под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство. 2009. 512 с.
- Ельский В. Н., Зяблицев С. В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. – Донецк : Изд-во «Новый мир». 2008. 240 с.
- Ерин А. Н., Гуляева Н. В., Никушкин Е. В. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // Бюлл. exper. биол. мед. 1994, № 10. С. 343-348.
- Каролук М. А., Иванова Л. И., Майорова Н. Т., Токарев К. Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16-18.
- Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И. Клиническая неврология. Учебник. В 3 томах.. - М. : Медицина. 2002. 792 с.
- Олейник А. А., Вастьянов Р. С. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста // Успехи физиологических наук. 2008. Т. 39, № 2. С. 47 - 57.
- Пахомова В. А., Крюкова Г. Н., Козлянина Н. П. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях. А.С. 922637 СССР, МКИ в G 01. Опубл. 23.04.1982. Биол. ИиО №15. 2 с.
- Слесарчук В. Ю., Мамчур В. Й. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті // Одеський медичний журнал. 2008. № 4 (108). С. 3-6 (на укр. языке).

- Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Современные методы в биохимии. М. : Медицина. 1977. С. 63, 66-68.
- Сыновец О. А. Модуляция цитокинового каскада как один из патогенетических механизмов формирования острого экспериментального панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. Т. 10, № 6. С. 37 - 43.
- Чевари С., Чаба И., Секей И. Способ определения активности супероксиддисмутазы в биологических тканях // Лабор. дело. 1985. № 11. С. 678-681.
- Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса : Астропринт. 1999. 191 с.
- Bramlett Н. М., Dietrich W. D. Патолофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия // Медицина неотложных состояний. 2006. № 4 (5). С. 32-34.
- Bonfoco E., Krainc D., Ankarcrona M., Nicotera P., Lipton S. A. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-d-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 7162-7166.
- Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M. A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view // Trends Neurosci. 1999. Vol. 22. N 9. P. 391-397.
- Doyle K. P., Simon R. P., Stenzel-Poore M. P. Mechanisms of ischemic brain damage // Neuropharmacol. 2008. Vol. 55. N 3. P. 310-318.
- Galuppo M., Nocentini G., Mazzon E., Ronchetti S., Esposito E., Riccardi L., Sportoletti P., Di Paola R., Bruscoli S., Riccardi C., Cuzzocrea S. The glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (GITR) is critical to the development of acute pancreatitis in mice // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol. 162. N 5. P. 1186 - 1201
- Niizuma K., Endo H., Chan P. H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival // J. Neurochem. 2009. Vol. 109. Suppl. 1. S. 133-138.
- Pellegrini-Giampietro D. E., Mannaioni G., Bagetta G. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death // FEBS J. 2009. Vol. 276. N 1. P. 2-12.
- C. B. Pocernich, Cardin A. L., Racine C. L., Lauderback C. M., Butterfield D. A. Glutathione elevation and its protective role in acrolein-induced protein damage in synaptosomal membranes: relevance to brain lipid peroxidation in neurodegenerative disease // Neurochem. Int. 2001. Vol. 39. N 2. P. 141-149.
- Seo W., Oh H. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke // Worldviews Evid. Based Nurs. 2009. Vol. 6. N 1. P. 36-43.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА ВСЛЕДСТВИЕ СНИЖЕНИЯ КРОВОТОКА ПО ПОЗВОНОЧНЫМ АРТЕРИЯМ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Лечение хронических форм недостаточности мозгового кровоснабжения приобретает особую актуальность. Указанная сосудистая патология касается значительного количества пациентов. Учитывая комплекс негативных возрастных тенденций цереброваскулярная патология, прогрессирует преимущественно в виде стенозирующих поражений экстракраниальных церебральных артерий атеросклеротического генеза и патологической извитости проксимальных сегментов сонных и позвоночных артерий [1, 3, 8], следует отметить рост с возрастом пациентов частоты остеохондроза шейного отдела и его вклад в развитие хронической ишемии мозга (ХИМ).

С увеличением количества пожилых пациентов возрастает число выявленных симптомов вестибулярной дисфункции (ВД) [6, 12, 16]. При этом следует учитывать, что ВД развиваются также вследствие перенесенных стрессов, проблем экологического характера, травматических повреждений мозга и ЦНС, сердечно-сосудистых проблем, эндокринологических заболеваний, например, сахарного диабета и т.д., которые при наличии их в анамнезе пациентов также ухудшают клиническое состояние больных с возрастом [11, 13, 17]. Итак, разнообразие причин, при которых развиваются расстройства функционирования вестибулярного анализатора, разнообразие проявлений и симптомов при ВД обуславливают возникновение определенных трудностей диагностического и лечебного характера, выбора адекватной тактики лечения. Социальная значимость выбранной нами для исследований проблемы ВД несомненна, поскольку основные симптомы ВД могут привести к длительной нетрудоспособности или стойкой ее потере, а также негативно сказаться на качестве жизни пациентов в целом [2, 18]. Поэтому для проведения эффективного лечения необходим быстрый и верный диагноз.

Мы считаем ХИМ ведущим фактором развития ВД у пожилых больных с шейным остеохондрозом. Однако, несмотря на фундаментальный принцип патогенетической обусловленности лечения любого заболевания, с целью проверки этого предположения и разработки на этой основе патогенетически обоснованной схемы лечения, нами проведен ряд экспериментальных исследований, посвященных указанной выше проблематике.

Цель работы - определение моторных, мышечных, неврологических и эмоциональных коррелятов экспериментальной модели ХИМ.

Материал и методы исследования. Опыты были проведены в условиях хронического эксперимента на крысах-самцах линии Вистар с соблюдением общепринятых требований относительно использования лабораторных животных в экспериментальных исследованиях (Конвенция Совета Европы, 1986, Закон Украины от 21.02.2006, №3447-IV).

У крыс после разреза кожи шеи выделяли позвоночные артерии (ПА), которые перевязывали билатерально, после чего за животными наблюдали в течение 6 ч в тот же день и в течение 7 суток после операции. Оклюзию ПА для экспериментального воспроизведения ВД выбирали с учетом того, что ухудшение кровоснабжения в бассейне этих артериальных сосудов является ведущим фактором развития шейного остеохондроза у пациентов, выраженность которого прогрессирует с возрастом [2, 5].

В течение указанного срока у крыс определяли моторную активность в тесте «открытое поле» по методике [4]. Для этого, крысы плавно размещали в центр открытого поля, спонтанную двигательную активность животных исследовали в течение 2 мин. Определяли число пересеченных квадратов, число вертикальных стоек, а также число заглядываний в отверстия в полу «открытого поля». Определяли также наличие ротационных движений, оценивали их выраженность, подсчитывали их количество в течение 2-мин срока.

Мышечную активность определяли по времени, в течение которого крысы были способны с помощью передних и задних конечностей удерживаться на двух горизонтально расположенных палках [16]. Тест на

координацию движений заключительный в способности крыс удерживаться на горизонтально вращающемся ротароде диаметром 25 мм, длиной 60 см, который был разделен с помощью 5 дисков на 6 частей [14]. Определяли число животных, которые способны были удержаться на ротароде с частотой 15 вращений в мин в течение 120 сек. Для определения способности крыс к координированным движениям пользовались тестом «подведенной сетки».

Неврологический статус оценивали при подсчете выраженности неврологического дефицита по шкале оценки моторных сдвигов в модификации чл.-корр. РАМН проф. И. В. Ганнушкиной [7].

Дополнительно определяли выраженность эмоциональных расстройств в тесте агрессивно защитного поведения (АЗП) по характеру поведенческого ответа животных на попытку взятия в руку после билатеральной окклюзии ПА и выражали в баллах по шкале, предложенной R. M. Post и соавт. [19]. Учитывали среднюю выраженность агрессивно-оборонительных реакций.

Выделяли две группы крыс: 1 - контроль (наркоз и разрез кожи на шее; n=9), 2 - крысы с окклюзией ПА (n=24).

Полученные данные вычисляли статистически. $P < 0.05$ выбирали в качестве критерия достоверности.

Результаты и их обсуждение.

Результаты и их обсуждение. Крысы контрольной группы при исследовании в «открытом поле» пересекали в среднем от 18 до 26 квадратов (Рис. 1, А), а также демонстрировали в среднем от 4 до 8 вертикальных стоек (Рис. 1, Б) в течение 7-дневного срока наблюдения. У этих животных было отмечено в среднем от 3 до 6 заглядываний в пол «открытого поля».

Через 1 сутки после перевязки ПА крысы с ХИМ пересекали в среднем 5.1 ± 0.4 (рис. 1, А) квадратов и делали 1.1 ± 0.2 (Рис. 1, Б) вертикальные стойки, что оказалось существенно меньше при сравнении с соответствующими показателями в контрольных наблюдениях ($P < 0.001$). Можно проследить идентичные показатели горизонтальной (Рис. 1, А) и вертикальной (Рис. 1, Б) активности в тесте «открытое поле», которые имели существенные

статистические различия у крыс исследуемых групп в течение всего срока наблюдения.

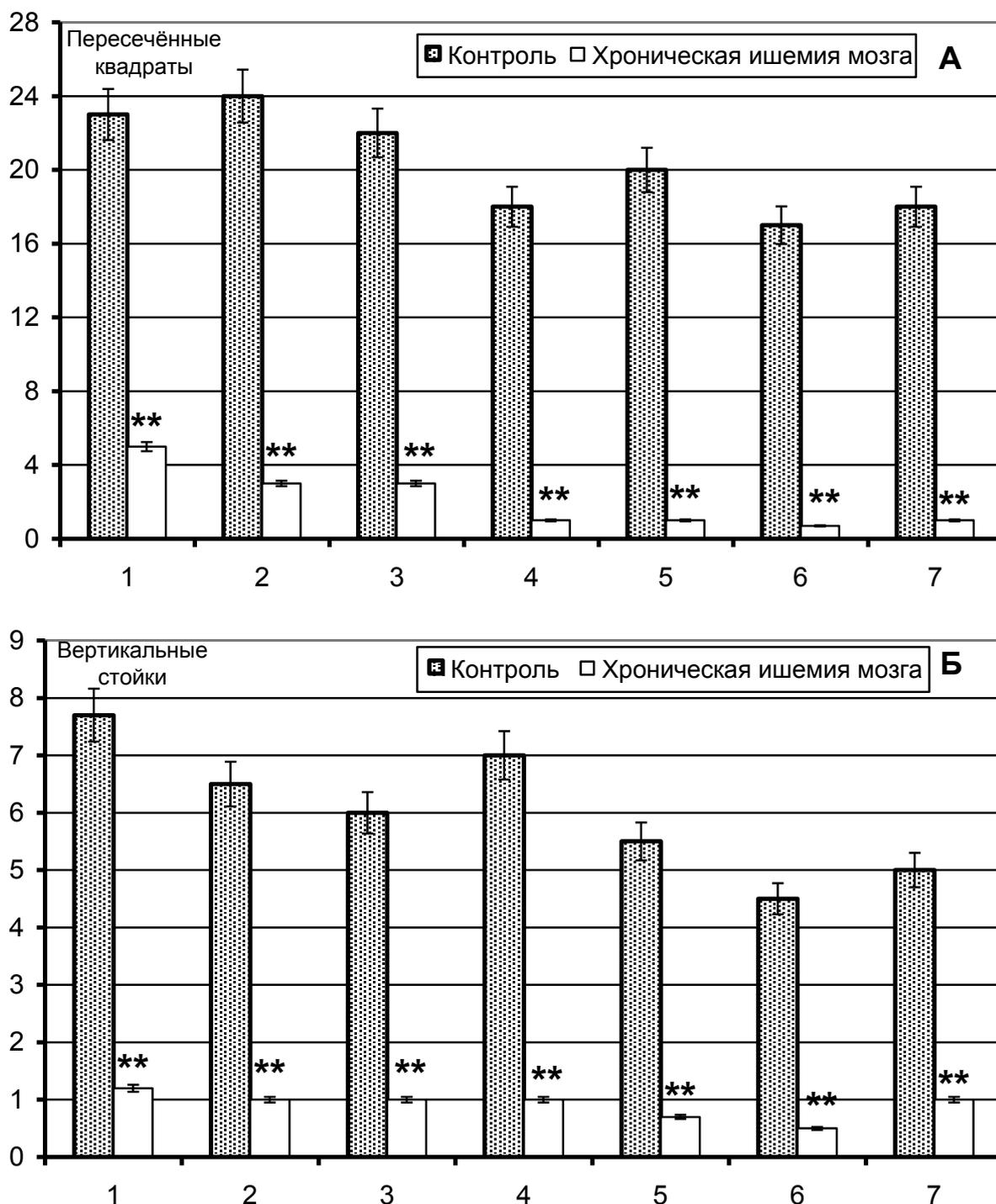


Рис. 1. Динамика показателей горизонтальной (фрагмент А) и вертикальной (фрагмент Б) двигательной активности крыс после билатеральной окклюзии позвоночных артерий в тесте «открытое поле».

Обозначения: ** - $P < 0.001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с контрольными (статистический критерий ANOVA с пост-хок тестом Ньюман-Кулль).

При исследовании в «открытом поле» крысы после перевязки ПА не делали заглядывания в пол «открытого поля», что также имело статистические различия между двумя изучаемыми группами ($P < 0.001$).

Крысы после перевязки ПА демонстрировали также постоянные лево- и правосторонние ротации с частотой в среднем от 5 до 7 в минуту. Максимальное количество ротаций мы обнаружили на 4-й сутки опыта - 7.6 ± 1.0 , причем количество ротаций на протяжении всего срока наблюдения не различалась существенно. Направление ротационных движений был разнообразным - с одинаковой частотой выявлялись лево- и правосторонние ротации.

В условиях опыта ни одна из крыс в контрольных наблюдениях не демонстрировала вялость, медлительность и слабость движений (только по 1 крысе на 1-й, 3-й и 7-й сутки), «манежные движения», парез и паралич конечностей (таблица).

При исследовании выраженности неврологического дефицита у крыс через 1 сутки после перевязки ПА 22 крысы демонстрировали вялость и медлительность движений, все крысы проявляли слабость движений, 17 крыс демонстрировали «манежные движения», что было значительно больше при сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе ($P < 0.001$). Подобные результаты без динамики увеличения или уменьшения были зарегистрированы в течение всего срока наблюдения (таблица).

Все крысы контрольной группы удерживались на двух горизонтальных палочках (Рис. 2, А), а также на ротароде (Рис. 2, Б) в течение всего опыта.

На 1-й сутки опыта на двух горизонтальных палочках удержали позу 5 крыс из 24 с ХИМ, на 2-й - 4 крысы, на 3-й - 3 крысы, что было существенно меньше, чем аналогичные показатели в контрольных наблюдениях ($P < 0.001$; Рис. 2, А). На вращающемся стержне через 1 и 2 суток после перевязки ПА удерживались только 4 крысы с 24 на 3-й сутки - 3 крысы, на 4-й 2 крысы, что также было значительно меньше, чем соответствующие показатели в контрольных наблюдениях ($P < 0.001$; Рис. 2, Б).

Динамика выраженности неврологического дефицита (%) у крыс после билатеральной окклюзии позвоночных артерий по шкале, модифицированной И. В. Ганнушкиной

Группы животных	Вялость, замедленность движений	Слабость движений	“Маневренные” движения	Парез 1-4 конечностей	Паралич 1-4 конечностей
1-й день					
Контроль, n=9	11	11	0	0	0
Опыт, n=24	92**	100**	71**	8	0
2-й день					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Опыт, n=24	96**	96**	67**	17	0
3-й день					
Контроль, n=9	0	11	0	0	0
Опыт, n=24	92**	100**	71**	8	0
4-й день					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Опыт, n=24	100**	92**	71**	8	0
5-й день					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Опыт, n=24	92**	96**	54*	8	0
6-й день					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Опыт, n=24	100**	96**	67**	8	0
7-й день					
Контроль, n=9	0	11	0	0	0
Опыт, n=24	96**	100**	71**	8	0

Примечания: * - $P < 0.01$ и ** - $P < 0.001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению таковыми у контрольных крыс (статистический критерий ANOVA с пост-хок тестом Ньюман-Кулль).

Схожие результаты количества крыс, которые удерживали позу на двух горизонтальных палочках (Рис. 2, А) и на вращающемся стержне (Рис. 2, Б), в двух исследуемых группах, имели существенные статистические расхождения, и сохранились до конца опыта.

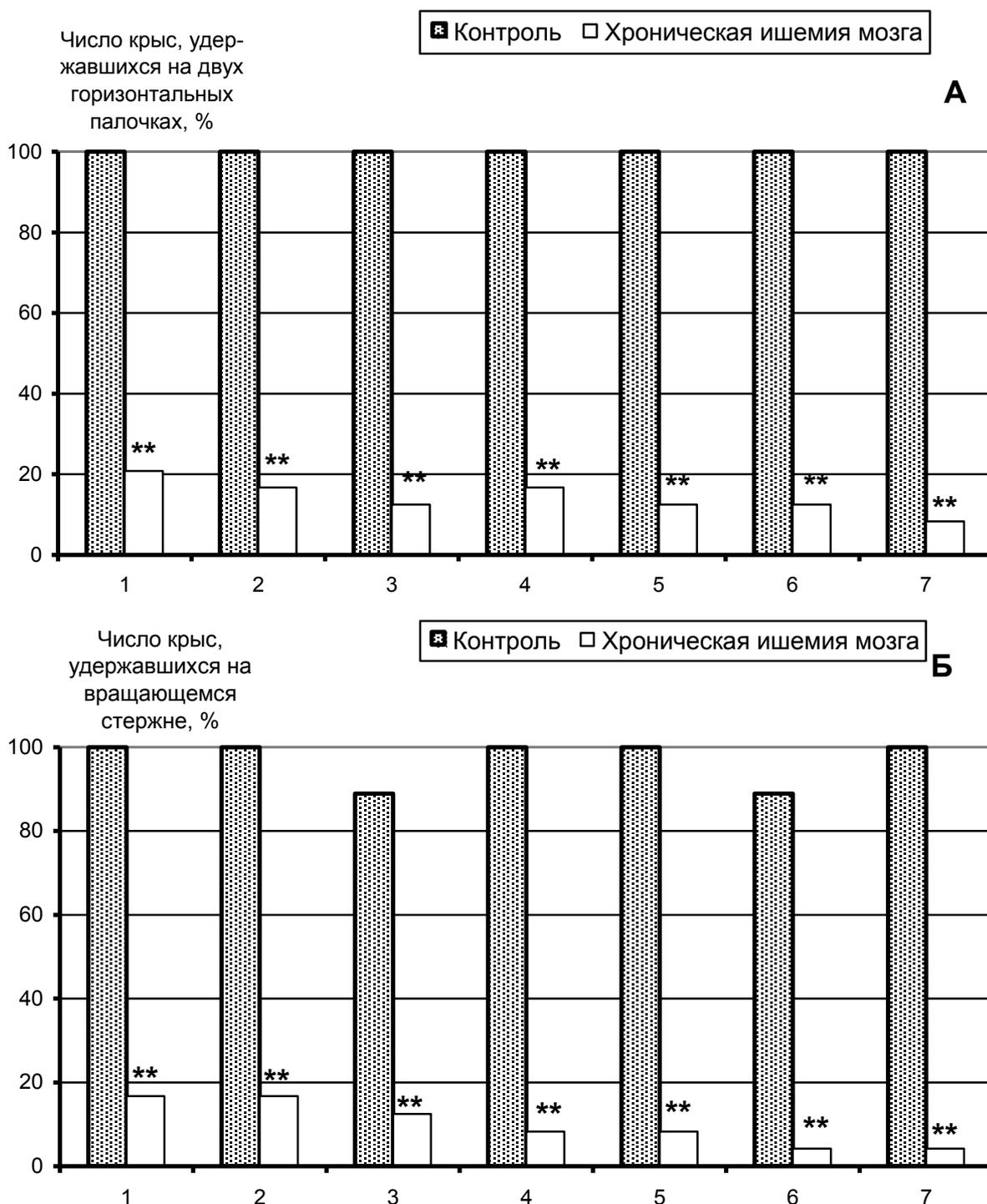


Рис. 2. Динамика изменений мышечной активности у крыс после билатеральной окклюзии позвоночных артерий в тесте «открытое поле». Обозначения – такие же, как и на Рис. 1.

Все крысы контрольной группы в течение всего срока наблюдения удерживались на поверхности, подведенной до угла 80° металлической сетки (Рис. 3). Через 1 день после билатеральной окклюзии ПА на поверхности «подведенной сетки» удерживались 3 крысы из 24, через 2 дня - 4 крысы, через

3 дня - 3 крысы из 24, что имело существенные статистические различия по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе крыс ($P < 0.001$). Подобная тенденция фактических данных при исследовании координационной способности крыс при ХИМ сохранялась в течение 7 дней опыта (Рис. 3).



Рис. 3. Динамика координационной активности крыс после билатеральной окклюзии позвоночных артерий в тесте «приподнятой сетки». Обозначения – такие же, как и на Рис. 1.

Начиная со 2-го дня после перевязки ПА, выраженность АЗП у крыс имела статистическую достоверность у крыс обеих исследуемых групп ($P < 0.01$). К концу опыта выраженность АЗП у крыс с ХИМ составляла от 3.7 ± 0.4 баллов на 3-й день до 3.6 ± 0.4 баллов на 7-й день, что было на 29.7% и 44,4%, соответственно, больше при сравнении с соответствующими данными у крыс контрольной группы ($P < 0.01$; Рис. 4).

Таким образом, у крыс уже в течение первых суток после формирования ХИМ в результате билатеральной окклюзии ПА происходят выраженные изменения моторного поведения, позного поведения, мышечной и координационной активности, развиваются ротационные движения,

неврологические нарушения и эмоциональные расстройства. Важно, что зарегистрированные нарушения с разной частотой выраженности встречаются при клиническом обследовании пациентов с ВД [10].

В течение 7 дней опыта после перевязки ПА у крыс регистрировалось выраженное уменьшение показателей горизонтальной и вертикальной активности в тесте «открытое поле». В характере двигательной активности крыс преобладали ротационные движения, «манежные движения». Проявлялась также вялость, медлительность и слабость движений. Вдобавок к этому крысы не были способны удерживать позу на двух вертикально расположенных палочках и на поверхности вращающегося стержня, т.е. существенно уменьшался мышечный тонус. При попытке выявить наличие координационной активности крыс с ХИМ в тесте «подведенной сетки» показана полная неспособность крыс опытной группы удержаться на поверхности подведенной сетки.

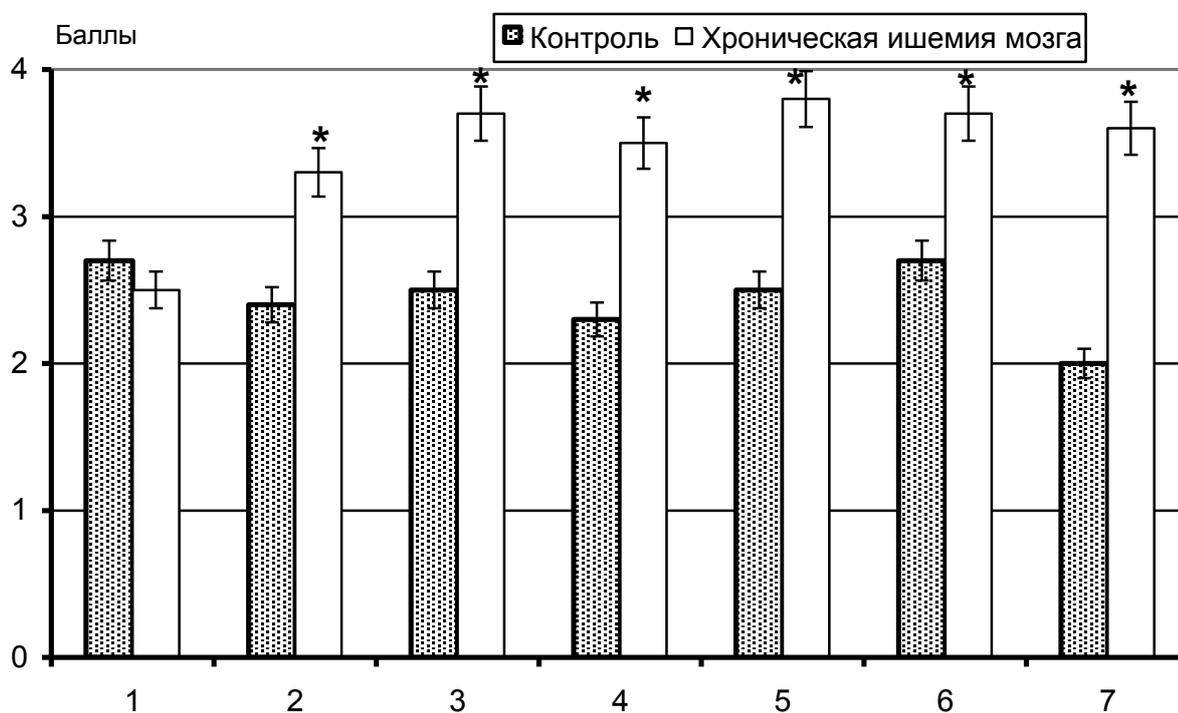


Рис. 4. Выраженность агрессивно-защитного поведения крыс после билатеральной окклюзии позвоночных артерий.

Обозначения: * - $P < 0.01$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с контрольными (статистический критерий ANOVA с пост-хок тестом Ньюман-Куллз).

Интересно, что обнаруженные моторные ротационные, позные, мышечные и координационные расстройства не имели динамики в течение всего срока наблюдения.

Вследствие развития ХИМ у крыс, начиная со 2-го дня опыта, усиливалась выраженность АЗП, выраженность которого также была без существенной динамики в течение 7-дневного срока опыта.

Поддерживая ведущую концепцию относительно патогенетической направленности лечения нейропатологических синдромов [9], считаем целесообразным, отталкиваясь от результатов этого экспериментального исследования, включение в схемы комплексного патогенетического лечения ВД лекарственных средств с антиишемическим механизмом действия и тех, которые в состоянии улучшить кровоснабжение мозга.

Выводы. 1. С 1-х суток после формирования ХИМ в результате билатеральной окклюзии ПА у крыс происходят выраженные изменения моторного, позного поведения, мышечной и координационной активности, развиваются ротационные движения, неврологические нарушения и эмоциональные расстройства.

2. Выявленные моторные ротационные, позные, мышечные и координационные расстройства не имели никакой динамики в течение всего срока наблюдения.

3. У крыс, начиная со 2-го дня опыта, усиливалось АЗП, выраженность, которой также не имела существенной динамики в течение 7-дневного срока эксперимента.

4. Выявленные нарушения следует учитывать при клинической апробации экспериментально разработанных схем лечения, в которые следует включить лекарственные средства с антиишемическим механизмом действия и те, которые способны улучшить кровоснабжение мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Н. С. Периферические кохлеовестибулярные синдромы, обусловленные вертебро-базиллярной недостаточностью (патогенетические аспекты, клинические характеристики, лечение) / Н. А. Алексеева // Южно-рос. мед. журн. - 2003. - № 4. - С. 25.
2. Бабияк В. И. Нейрооториноларингология: рук. для врачей / В. И. Бабияк, В. Р. Гофман, Я. А. Накатис. СПб.: Гиппократ, 2002. - 727с
3. Березина Н. Н. Вестибулярные нарушения при поражении шейного отдела спинного мозга и позвоночника / Н. Н. Березина // Вестн. оторинолар. - 1969. - № 1. - С. 50 - 54.
4. Вероятностные характеристики поведения крыс условиях "открытого поля" / [Лазаренко Н. С., Петров Е. С., Забродин И. О., Вартанян Г. А.] // Журн. высш. нерв. деят. - 1982. - Т. 32, №6. - С. 1096 - 1103.
5. Гайворонский И. В. Развитие коллатералей и изменения микроциркуляторного русла в области шеи при перевязке общих сонных и позвоночных артерий: автореф. дис. . канд. мед. наук / И.В. Гайворонский. - Л., 1982-24 с.
6. Ганичкина И. Я. Вестибулярные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста / И. Я. Ганичкина, Л. А. Лучихин, С. Н. Деревянко // Вестн. оторинолар. - 2000. - № 6. - С.12 - 15.
7. Ганнушкина И. В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / И. В. Ганнушкина. – М., 1977. – 119 с.
8. Клиническая характеристика ишемии головного мозга при стенозе экстракраниальных церебральных артерий / Н. С. Субботина, И. П. Дуданов, А. А. Скоромец и др. // Нейроиммунология: матер. Всерос. конф. С-Пб., 2000. - С. 278 - 279.
9. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – 283 с.
10. Лиленко С. В. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика / С. В. Лиленко, Ю. К. Янов, В. П. Ситников. СПб.: Агентство Медицинской Информации «РИА-МИА», 2005. -128с.
11. Лучихин Л. А. Вестибулярная проблема - аналитический обзор публикаций за 70лет / Л. А. Лучихин // Вестн. оторинолар. - 2006.- № 5. - С. 48-52.
12. Минский О. В. Состояние слуха и вестибулярной функции у больных шейным остеохондрозом / О. В. Минский, А. М. Гафарова // Тез. докл. респ. конф. оториноларингологов Таджикистана. – Душанбе, 1982. - С. 122 - 124.
13. Пальчун В. Т. Соотношение соматических и сенсорных проявлений при вестибулярной дисфункции различного генеза / В. Т. Пальчун, Л. А. Лучихин // Актуальные вопросы клинической оториноларингологии. – М., 1992. - С. 242 - 244.

14. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain / [D. Christensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser] // *Pain*. – 1999. – Vol. 83. – P. 433 - 440.

15. Correlation between the body balance and functional capacity from elderly with chronic vestibular disorders / [de Sousa R.F., Gazzola J.M., Ganança M.M., Paulino C.A.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 77, N 6. – P. 791-798.

16. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // *Epilepsia*. – 1981. – Vol. 27, N 4. – P. 559 - 568.

17. Postural strategies in normal subjects and in patients with instability due to central nervous system diseases after sudden changes in the visual flow / [Suarez H., Geisinger D., Suarez A. et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 2008. – Vol. 128, N 4. – P. 398-403.

18. Tinetti M. E. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome / M. E. Tinetti, C. S. Williams, T.M. Gill // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132, N 5. – P. 337-344.

19. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures / [R. M. Post, K. M. Squillace, A. Pert, W. Sass] // *Psychopharmacology (Berl)*. - 1981. - Vol. 72, N2. - P. 189 - 196.

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ
РАССТРОЙСТВ ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА НА ФОНЕ ШЕЙНОГО
ОСТЕОХОНДРОЗА И ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**

Проблема церебро-васкулярной патологии (ЦВП) переросла из сугубо медицинской в социально значимую. Важное место в ангионеврологии занимает патология брахиоцефальных артерий (распространенность - 41,4 случая на 1000 человек). При этом в 30-38 % всех случаев эта патология вовлекает в себя подключичные и позвоночные артерий [1]. С учетом увеличения количества пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника понятным становится превалирование в клинической картине пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) вестибулярных дисфункции (ВД). В среднем 10-20% из них являются пациентами невролога [2]. ВД, проявившиеся головокружением, сопровождаются акустическими симптомами, расстройствами координации, шаткостью походки, тошнотой или рвотой [3].

Разнообразие причин, при которых возникают ВД, и их клинических проявлений обуславливают диагностические и лечебные трудности. Следует также учитывать важность обеспечения нервных процессов в зрительной, проприоцептивной и других сенсорных системах для адекватной локомоции, а также ведущую роль ЦНС [4] и её морфо-функциональные связи с вегетативной нервной системой (ВНС), также принимающей участие в обеспечении этих процессов [5]. Показано также, что важным аспектом, детерминирующим изменения статолокомоторики, являются психоэмоциональные расстройства [6].

Цель работы - клинико-экспериментальное изучение вегетативных, моторных и эмоциональных компонентов ВД, нарушений статолокомоторики при ХИМ, обусловленной остеохондрозом позвоночника, а также их патогенетически ориентированная коррекция.

Материал и методы исследования. Были обследованы 36 пациентов с ВД, страдающих ХИМ на фоне шейного остеохондроза позвоночника. Эти пациенты были разделены на 2 группы. Основная группа (22 пациента) принимала оригинальный лечебный комплекс: вертикализованная вестибулоадаптационная терапия в комбинации с танаканом, вазобралом, диклофенаком, а также электрофорезом 1,5 % раствора нейромидина на боковые проекции шейной симпатической цепочки. Пациенты группы сравнения (24 человек) получали традиционное лечение [7].

Пациентам проводили клиничко-неврологическое обследование, изучали вегетативные характеристики; эмоциональная сфера (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [8]; состояние вестибулярного аппарата (оценка вестибуло-сенсорной, вестибуло-позной, вестибуло-моторной, вестибуло-окуломоторной составляющих; вестибулярной памяти и высших ассоциативных функций атаксографии с использованием интегрального индекса атаксии (ИИА).

Экспериментальная часть работы заключалась в билатеральной перевязке позвоночной артерии (ПА) у 24 крыс-самцов линии Вистар. Контроль составили 9 животных (наркоз и разрез кожи на шее). Изучали неврологический статус, моторную, статолокомоторную активность и агрессивно-защитное поведение.

Результаты и их обсуждение. Среди субъективных симптомов у всех обследованных с ВД отмечалось головокружение (91,7%), в 43,5% случаев – системного, 51,9% - несистемного характера, которое провоцировалось движениями в шейном отделе позвоночника – 47,2%, раздрацией системы заднего продольного пучка – 16,7% случаев. Цефалгии (86,1%) носили чаще диффузный характер (33,3%) с локализацией в затылочной (22,2%), теменной (13,9%), лобной (8,3%) областях.

Боли в шейном отделе позвоночника (80,5%) носили ноющий (52,7%), стреляющий (27,7%) и жгучий (19,4%) характер. У 33,3% пациентов они иррадиировали в правое/левое надплечье и руку. В 72,2% боль усиливалась при движении головы и шеи, или (36,8%) зависела от мышечного напряжения.

Шаткость при ходьбе отмечалась у 55,5%, неустойчивость - у 49,1%, предчувствие падения – у 38,9% пациентов. У половины пациентов были повышены цифры АД, гипертоническая болезнь диагностирована у 19,4%.

Характерные зрительные расстройства наблюдались в 30,5% случаях. Шум в голове возникал в 50,0%, снижение слуха в 19,4% пациентов. Ортостатическая гипотензия - у 19,4% пациентов. Сосудистая гипотония (5,5%) ярко проявлялась при запрокидывании головы или была первичной (8,3%), связанной с дисфункциями ВНС. Нейрогенные вазо-вагальные пресинкопы зарегистрированы у 36,1% пациентов. Общая слабость (61,1%), эмоциональная лабильность (52,7%), раздражительность (47,2%) преобладали в компенсированной стадии ХИМ (86,1% пациентов), как проявление псевдоневрастенического синдрома.

Снижение памяти у 36,1% пациентов, по мере прогрессирования ХИМ имело обратную зависимость между жалобами больных и определяемыми расстройствами памяти. Реже (16,7%) было связано с астенией, переутомлением, стрессовыми ситуациями. Диссомнии и гипресомнии отмечены в 20,4 % случаев, расстройства засыпания – у половины пациентов. ВД преимущественно находилось в диапазоне легкой (5-9 баллов, 33,3%) и средней (10-14 баллов, 52,7%) степени выраженности.

Пробы Ромберга, Уемуры подтвердили преобладание умеренных ВД. При исследовании письменной пробы Фукуды небольшая латерализация письма в столбик (до 30°) зарегистрирована у 50,0% пациентов. Вестибуло-атактические расстройства легкой и умеренной степени выявлены у 77,8% обследованных.

При экспериментальном изучении моторной активности крыс (тест «открытое поле»), оперированные животные не пытались заглянуть в отверстие в полу ($P < 0,001$). Были выражены координаторные, статолокомоторные изменения на горизонтально вращающемся ротароде, Неврологический дефицит, через сутки после перевязки ПА у 22 животных заключался в слабости движений, у 17 – зарегистрированы «манежные движения» на

протяжение всего времени эксперимента ($P < 0,001$). Через сутки после билатеральной окклюзии ПА на поверхности подведенной до угла 80° сетки удерживались 3 из 24 крыс.

Начиная со 2-х суток эксперимента, отмечено усиление выраженности агрессивно-защитного поведения у крыс. Его выраженность в баллах (на 3-и и 7-е сутки) на 29,7 % и 44,4 % превышала таковые показатели в контрольной группе ($P < 0,01$). Таким образом, при билатеральной окклюзии ПА у животных проявлялись изменения моторного поведения, статолокомоторной и координаторной активности, неврологические и эмоциональные расстройства, что подтверждает ведущий сосудистый компонент патогенеза ВД.

После проведенного лечения количество жалоб на головную боль у пациентов основной группы снизилось в 2,1 раза по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$). Аналогичные изменения наблюдались в отношении головокружений (в 1,9 раза, $P < 0,05$), количество синкопальных состояний снизилось на 27,3%, в группе сравнения – на 14,3% ($P < 0,05$). У больных отмечалось исчезновение или снижение интенсивности шума в ушах (29,0% и 13,0%, соответственно). Снизилась эмоциональная лабильность (в 2,4 раза, $P < 0,05$). Нормализовался сон (в 2 раза, $P < 0,05$). Улучшилась работоспособность (в 2,4 раза, $P < 0,05$). Получены положительные изменения основных показателей церебральной гемодинамики и психометрического тестирования.

Исследование ИИА указывало на восстановление статолокомоторики под влиянием оригинального способа лечения у больных основной группы, у которых была зарегистрирована наибольшая устойчивость по отношению к вертикальной оси ($P < 0,05$). Максимальными эти показатели были при исходной симпатикотонии ($P < 0,05$). Зарегистрирована также положительная динамика при оценке вестибуло-сенсорной, вестибуло-позной, вестибуло-моторной, вестибуло-окуломоторной составляющих, вестибулярной памяти при ВД ($P < 0,05$) в основной группе пациентов.

Таким образом, у больных с ХИМ на фоне шейного остеохондроза ведущими в клинической картине были ВД, которые коррелировали со степенью поражения мозга.

Экспериментально было подтверждено, что сосудистые расстройства являются решающим фактором развития ВД, прежде всего в вертебрально-базиллярном бассейне, что проявлялось изменениями моторного, позного поведения, мышечной, координационной активности, психоэмоциональными расстройствами, которые были стойкими на протяжении всего эксперимента.

Важным аспектом патогенеза ВД являются дисфункции ВНС и состояние вегетативного тонуса, детерминирующие статолокомоторику, церебральную гемодинамику, обеспечение психоэмоционального фона. Отмеченные вегетативные критерии могут вызывать или утяжелять клиническую картину ВД, характерных для изученного контингента пациентов.

Предложенная терапия ВД при ХИМ на фоне остеохондроза позвоночника является патогенетически ориентированной, позволяет существенно улучшить состояние пациентов, состояние церебральной гемодинамики, вегетативный статус, обеспечение статолокомоторики и психоэмоциональные наложения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга, Румянцева С. А., Силина Е. В., М: Медицинская книга (2007).
2. Strupp M., Planck J.H., Arbusow V., Steiger H.J., Brückmann H., Brandt T., "Rotational vertebral artery occlusion syndrome with vertigo due to "labyrinthine excitation," *Neurol.* **54**, 1376–1379, (2000).
3. Склют И. А., Лихачев С. А., Овсянкина Г. И., "О выявлении субклинических признаков вестибулярной дисфункции," *Вестник Оториноларингологии.* № 4, 31-34 (1986).
4. Клиническая вестибулология: Руководство для врачей, Бабияк В. И., Ланцов А. А., Базаров В. Г., СПб: Гиппократ (1996).
5. Стоянов А. Н., Сон А. С., Лебедь Е. П., "Перспективы использования особенностей сенсорно-вегетативных магистралей в терапии цереброваскулярной патологии," http://www.rusnauka.com/14_ENXXI_2013/Medecine/7_136122.doc.htm

6. Стоянов А. Н., Сон А. С., Бакуменко И. К., Вастьянов Р. С., “Коррекция нарушений пространственной ориентации при ишемии мозга,” “Найновите научни постижения”. - Матер. за международна научна практична конф., София: «БялГРАД-БГ» (2013)
7. Морозова О. Г., “Головокружение, связанное с миофасциальной дисфункцией шейно-плечевой локализации,” Здоровье Украины - № 4 (19), 8-10, (2011)
8. Zigmond A. S., Snaith R. P., “The Hospital Anxiety and Depression Scale,” Acta Psychiatr. Scand. **67**, No 6, 361-370, (1983).

КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Специфическая функция прямостояния свойственна только человеку [1-3]. Данный сложный двигательный акт реализуется при непосредственном участии и контроле ЦНС, различными её уровнями и структурами - кора мозга, подкорковые ядра, продолговатый мозг, передние рога спинного мозга и др. Пространственную ориентацию тела человека в целом можно рассматривать как одну из функциональных систем, участвующих в процессах адаптивного реагирования. При этом показана ведущая роль и общность вегетативного обеспечения при взаимодействии различных функциональных систем [4, 5].

С точки зрения нейрофизиологии равновесие трактуется как сбалансированность процессов возбуждения и торможения в двигательном анализаторе, системе глубокой чувствительности и мозжечково-вестибулярной функциональной системе [5].

В афферентных звеньях обеспечивающих равновесие функциональных систем важным является адекватное взаимодействие нервных процессов в вестибулярной, зрительной, кожной, проприоцептивной и др. сенсорных систем при ведущей роли высших отделов [4, 6]. Между вышеперечисленными системами и вегетативной нервной системой (ВНС) существует морфологическая и функциональная взаимосвязь [7, 8].

Показаны влияния вестибулярного аппарата на ВНС, деятельность сердца, сосудистые, кожные, температурные, обменные, секреторные, потоотделительные реакции, тонус внутренних органов и др. В то же время, наблюдающиеся лабиринтные симптомы раздражения, нарушения равновесия регистрируются вследствие определенных рефлекторных влияний со стороны глаз, желудка, кишечника, печени, почек и др. внутренних органов [7-9].

Подчеркиваются вегетативные и двигательные взаимосвязи на примере медиального, связанного с вегетативными проводниками сердечно-сосудистой

системы, и латерального, имеющего тесные взаимосвязи с тоническими мышечными функциями, вестибулярных ядер.

Важное значение в координации сенсорных, соматических и вегетативных рефлексов – участие в регуляции позы, походки, движения, тонизировании корковых процессов, нисходящих влияниях через клетки спинного мозга на степень напряжения мышц тела, тонус ВНС и др. – имеет ретикулярная формация продолговатого мозга [10, 11]. Все отмеченное выше свидетельствует о том, что ВНС, непосредственно участвующая в обеспечении положения равновесия, является важным физиологическим компонентом вестибулярных реакций [10].

Известно, что сосудистая патология головного мозга является одной из основных причин развития нарушений пространственной ориентации, координации, соответствующей афферентации, работы двигательного анализатора и др. структур и систем [12, 13].

Цель работы - изучение вегетативного компонента различных статолокомоторных расстройств при ишемических поражениях мозга, дифференцировать функциональные и органические изменения ЦНС, что позволит уточнить степень вовлечения в патологический процесс ВНС клиническую картину, диагностику, эффективность терапии и прогноз.

Материал и методы исследования. Обследовано 36 пациентов, страдающих хронической ишемией мозга (ХИМ) компенсированной, субкомпенсированной стадий с наличием выраженных вегетативных дисфункций. Распределение пациентов по полу было практически равнозначным: мужчин – 19; женщин - 17. Средний возраст пациентов составил $42,8 \pm 5,1$ лет (Рис. 1).

Больные с ХИМ были разделены на 2 группы: основную группу составили 22 пациента, которые принимали предложенную комплексную терапию: эндоназальный электрофорез 2,5 % р-ра мексидола (с анода в разведении 1:1) 8 процедур с дальнейшим в/м введением 2 мл 5 % р-ра два раза в день; Сермион 1 т (30 мг) дважды в день; Миасер 1 т (30 мг) в сутки с

постепенным повышением дозы до 90 мг; Луцетам 1-2 т (800-1600) мг три раза в день; Мильгамма 2 мл в день 10 в/м инъекций, затем по 1 драже 2 раза в день. В контрольную группу входили 14 пациентов, которым назначалось традиционное лечение [13].

Диагностика ишемического повреждения мозга основывалась на изучении анамнеза, симптоматике, критериях дисциркуляторной энцефалопатии с уточнением стадий, инструментальных методов исследования мозгового кровообращения, состояния сосудов, нейровизуализации.

У всех пациентов выявлены признаки вегетативной дисфункции [14], «вегетативный портрет» включал изучение: вегетативного тонуса (ВТ) - таблица «24 стигм для экспресс диагностики ВТ; вегетативной реактивности (глазосердечный рефлекс); вегетативного обеспечения физической деятельности – ортоклиностагическая проба [15].

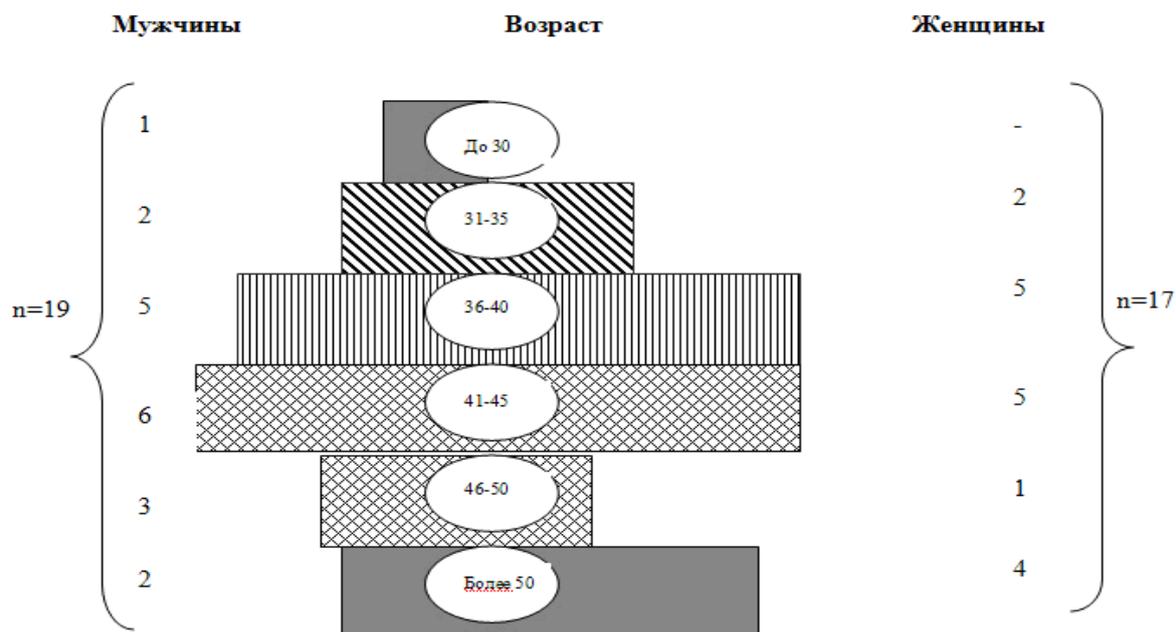


Рис. 1. Распределение пациентов с ХИМ по полу и возрасту (n=36).

Для объективизации статического равновесия, как сложного интегративного двигательного акта, осуществляемого с обязательным участием ВНС, разработано оригинальное устройство и способ его осуществления [16].

Атаксограф содержит вертикальную штангу, на которой горизонтально размещена электропроводная пластина с отверстиями диаметра 10 и 15 мм. Г-образная игла и пластина соединены с регистрирующим устройством.

Для оценки атаксии испытуемый находился в вертикальном положении. С помощью креплений иглу надевали на грудную клетку, загнутый её конец вводили в одно из отверстий на пластине.

Испытуемый при открытых и закрытых глазах старается удержать равновесие в удобной стойке, чтобы конец иглы не касался краёв отверстия. Если игла коснулась края последнего, регистрирующее устройство фиксирует данный электроконтакт в виде «всплеска» на атаксограмме, длительность контакта регистрируется в виде «плато». Время записи атаксограммы в каждом отверстии – 10 секунд. Рассчитывали интегральный индекс атаксии по формуле:

$$U = (a + b^2)/c, \text{ где}$$

U - средний интегральный индекс атаксии (ИИА); a - общее количество касаний всех атаксограмм; b - общее время касаний всех атаксограмм; c - общее время записи всех атаксограмм.

Полученные результаты обрабатывали статистически. Статистическую достоверность определяли при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При исследовании стато-локомоторных функций учитывался зрительный контроль, исключались расстройства глубокой чувствительности (табл. 1).

Использование разработанного нами устройства и способа оценки атаксии по данным ИИА позволяет упростить обработку полученных результатов и использовать атаксографическое исследование для дифференциальной диагностики функциональных и органических изменений нервной системы, изучать статокинетические характеристики у пациентов с ХИМ, вегетативными дисфункциями в процессе адаптации, прогноз и эффективность лечения [17, 18].

Средние значения количества касаний (а) и времени касаний (б) у здоровых испытуемых и пациентов с ХИМ

	Исследуемые показатели	Диаметр отверстия, мм	Здоровые, n=24	Пациенты с ХИМ, n=36
а	Зрительный контроль	15	-	0,9±0,03
		10	0,17±0,05	3,16±0,90
	Закрытые глаза	15	3,58±0,90	7,58±1,09
		10	6,75±1,09	13,9±1,34
б (с)	Зрительный контроль	15	-	0,06±0,01
		10	0,05±0,00	0,32±0,06
	Закрытые глаза	15	0,30±0,06	0,58±0,07
		10	0,48±0,07	1,32±0,09

Субъективные переживания, выявленные у пациентов с ХИМ, представлены на рис. 2. Головная боль (ГБ) отмечалась у 23 пациентов (63,9%). У 17 пациентов (73,9%) преимущественно при компенсированной стадии ХИМ отмечалось её периодическое возникновение в 76,5% случаев. В 23,5% наблюдений ГБ носила постоянный характер, усиливалась во второй половине дня, особенно после физической и/или психоэмоциональной нагрузки. Преобладающая локализация боли - лобно-височная область (82,3%).

При субкомпенсации ХИМ, цефалгии встречались значительно реже (26,1%). Изменялся их характер: превалировали постоянные (83,3%) и всегда диффузные боли.

Затяжные головокружения у 10 (45,4%) пациентов возникали на фоне конституциональной предрасположенности. Чаще протекали в виде постепенно нарастающих пароксизмов с ГБ, приливами, побледнением, дрожанием, потливостью. У 8 (36,4%) пациентов головокружение усиливалось при переходе в вертикальное положение. При этом изменение положения головы мало влияло на интенсивность вертигинозного синдрома. Нередко такие состояния больные описывали, как приближающиеся к обморочным.

Следовательно, головокружения являлись одной из основных жалоб и субъективных ощущений у больных с ХИМ.

Ортостатическая гипотензия, возникшая в структуре вторичной вегетативной недостаточности при сахарном диабете, была зарегистрирована у 2 пациентов (12,5%). В остальных случаях отмечались нейрогенные вазовагальные и ситуационные пресинкопы. К соматогенным синкопам были отнесены 10 наблюдений (62,5 %). У 5 пациентов, они проявлялись пресинкопальными расстройствами с развитием последующей слабости, элементами изменения постурального тонуса.

Кардиалгии (13,9%) у пациентов проявлялись на фоне большого многообразия других субъективных переживаний. Четверо из них страдали сахарным диабетом с выраженными проявлениями вторичной периферической недостаточности со стороны сердечно-сосудистой системы.

Шум в голове отмечали 58,3 % пациентов. Снижение слуха – 69,4 %. При артериальной гипертензии у 12 пациентов (57,1%) отмечался постоянный пульсирующий шум.

Жалобы на нарушение сна предъявляли 61,1 % пациентов. Из них, у 13,6% они преобладали в структуре субъективных переживаний пациентов. Преобладали жалобы на дневную сонливость, микрозасыпания, особенно при концентрации внимания. Трудности засыпания были постоянными. Характерны ранние пробуждения, «агнозия сна» в виде, его неадекватного искаженного восприятия длительности, структуры, глубины.

Повышенную утомляемость и снижение работоспособности, чувство усталости отмечали 19 пациентов (52,7%,)

Жалобы на ухудшение памяти предъявляли 86,1% пациентов. В стадии компенсации указывали на невозможность удержания изучаемого материала в памяти, т.е. эти явления можно рассматривать в структуре «легких когнитивных расстройств» у 26 пациентов (67,7%), в стадии субкомпенсации – у 10 пациентов (32,3 %).

Эмоциональную лабильность отмечали 38,9 % пациентов. С превалированием в компенсированной стадии (85,7%) как проявление псевдоневрстенического синдрома [19]. В субкомпенсированной стадии (14,3%) изменение эмоционального фона, раздражительность сочетались с быстрой истощаемостью, были значительно слабее по выраженности своих проявлений. Регистрировались колебания настроения в сторону экзальтированности с непродуктивной многоречивостью, беспричинной радостью.

30 пациентов (83,3 %) жаловались на неустойчивость АД. Из них, на фоне артериальной гипертензии – 36,1%, при тенденции к гипотонии – 22,2%. В остальных случаях больные затруднялись определить преимущественное векторное направление изменений АД.

Повышенная метеотропность, как одна из важнейших облигатных составляющих имеющихся вегетативных дисфункций, на основании сбора анамнеза зарегистрирована в 44,4 % наблюдений (Рис. 2).

Количественные показатели РЭГ указывали на изменения церебрального кровотока: снижение эластичности, увеличение ригидности сосудистой стенки, степени интенсивности каротидного кровенаполнения, тонуса артериол и мелких артерий, венозного оттока и др. По данным УЗДГ индекс резистентности (RI) превышал нормативные значения, изменялась линейная скорость кровотока (ЛСК).

Интегративные данные атаксии свидетельствуют о высокой достоверности по отношению к различным группам испытуемых. Так, средний ИИА в группе здоровых людей составил $1,30 \pm 0,09$ ед. Средний ИИА в группе ХИМ был в 2.4 раза выше – $3,08 \pm 1,19$ ед. ($P < 0,01$). У больных в компенсированной стадии искомый показатель составил $2,57 \pm 1,15$ ед., а при субкомпенсации был равен $4,10 \pm 0,98$ ед. и превышал все показатели ($P < 0,001$; Рис. 3).

Выявлены закономерности изменений ИИА в зависимости от состояния ВТ. Преобладание симпатической направленности ВТ характеризовалось

минимальными значениями ИИА; при относительном равновесии ВТ – ИИА носил промежуточное значение; у ваготоников величина ИИА была максимальной (Рис. 4).

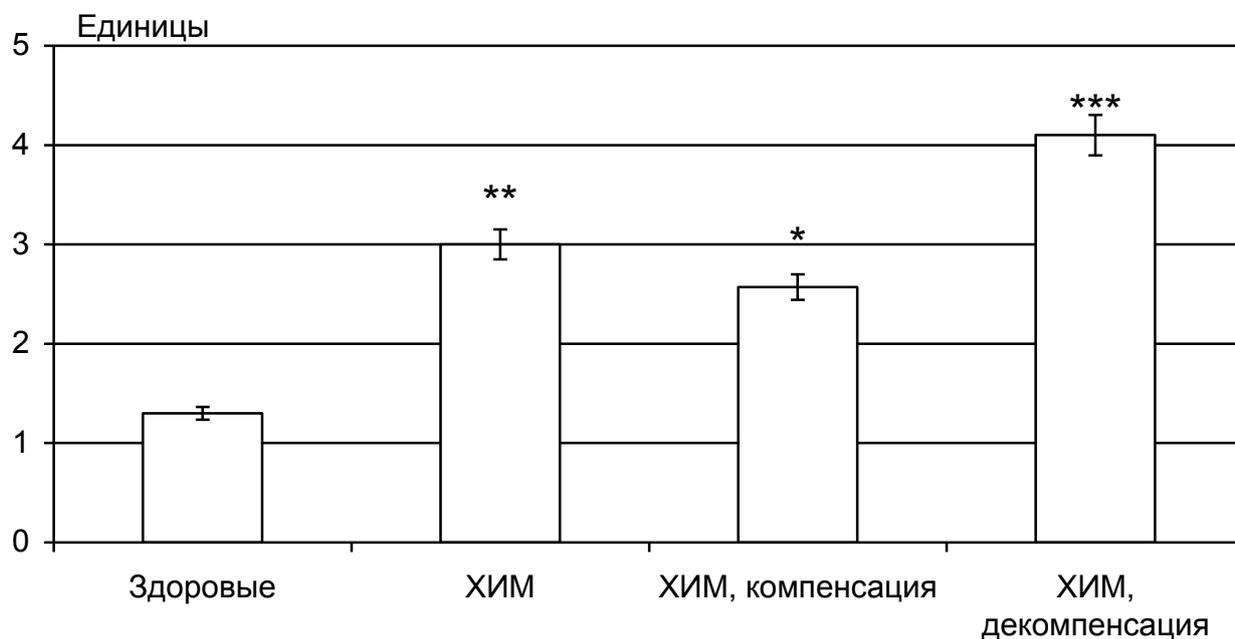


Рис. 3. Средние значения ИИА в группах обследованных с учетом функциональных и органических расстройств

Примечания: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ и *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемого показателя по сравнению с таковыми у здоровых людей (одновариантная ANOVA, сопровождавшаяся пост-хок тестом Ньюман-Кулза).

Учитывая ведущую роль стато-локомоторной функции организма в обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций, а также ведущую роль ВНС в регуляции адаптивных процессов, в дальнейшем были исследованы данные ИИА в зависимости от состояния адаптации пациентов (при высоком совпадении нормального распределения вегетативных показателей, наличия/отсутствия и интенсивности вегетативных пароксизмов, др. моторных данных и пр.) [20].

Компенсаторные возможности центральных механизмов поддержания равновесия быстро истощались вследствие начальных проявлений дисциркуляции сосудов мозга, кровоснабжающих ретикулярную формацию, образования коры мозга, проводящие пути, вестибулярный анализатор, а также при наличии

вегетативных дисфункций и др. При этом, показатели ИИА имели существенно большие абсолютные величины.

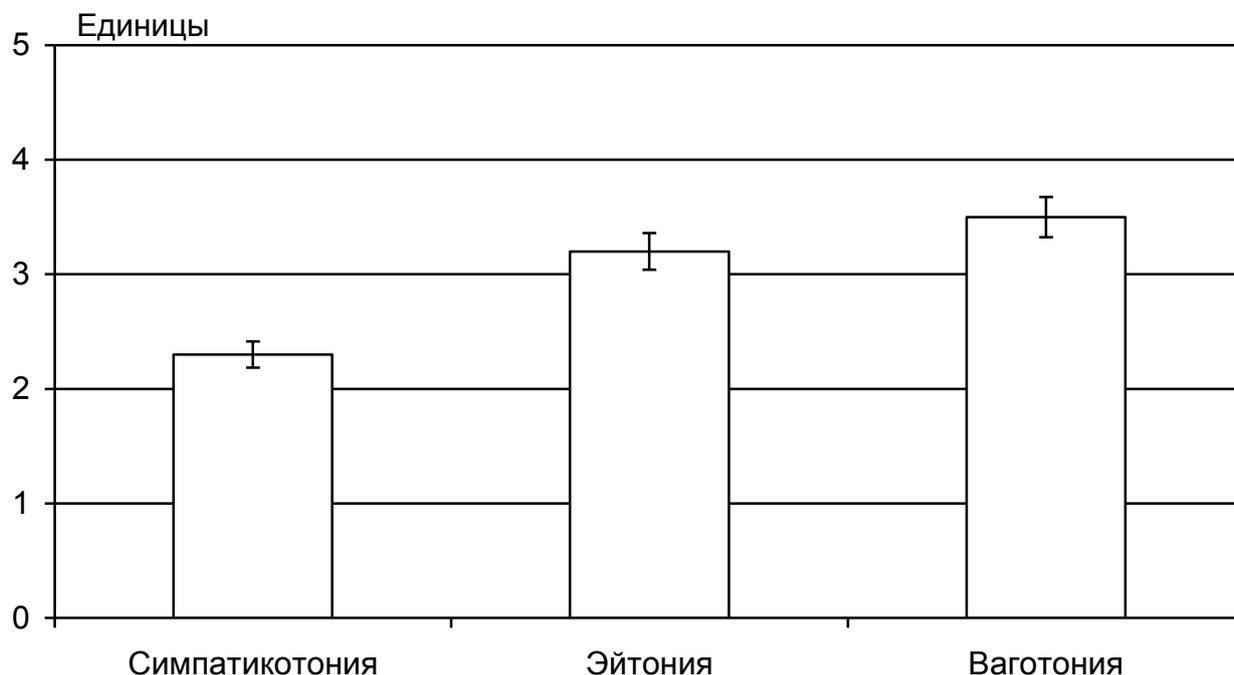


Рис. 4. Характеристики ИИА в зависимости от преобладания ВТ у всех обследованных с хронической ишемией мозга

После проведенного лечения количество жалоб на головные боли уменьшилось, что оказалось наиболее эффективным у пациентов основной группы (в 2,1 раз; $P < 0,05$, табл. 2). Изменение характера и интенсивности головных болей, по-видимому, связано с влияниями предложенного лечебного комплекса (ЛК) на ВНС, в том числе и на процессы ауторегуляции церебрального кровотока.

Аналогичные закономерности наблюдались в отношении головокружений. У пациентов основной группы частота вертигенных приступов и других связанных с ними переживаний, трактуемых как проявления головокружений, снизилась в 1,9 раза ($P < 0,05$).

В основной группе ХИМ количество синкопальных состояний снизилось на 27,3% ($P < 0,05$), в контрольной – на 14,3%. Преимущественно, они сохранились в виде ортостатических как проявление неврологических осложнений сахарного диабета, что связано с характерным в этих случаях повреждением систем вегетативного обеспечения общего и церебрального кровотока.

Субъективная симптоматика пациентов основной и контрольной групп при ХИМ до и после лечения

Субъективная симптоматика, (кол-во больных с ХИМ)	Основная группа (n=22)				Контрольная группа (n=14)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Головная боль (n=23)	15	68,2	7*	31,8	8	57,1	6	42,9
Головокружение (n=22)	13	59,1	7*	31,8	9	64,3	5	35,7
Обмороки (n=16)	11	50,0	5*	22,7	5	35,7	3	21,4
Шум в ушах (n=21)	13	59,1	10	45,4	8	57,1	7	50,0
Снижение памяти (n=31)	19	86,4	10*	45,4	12	85,7	9	64,3
Снижение работоспособности (n=19)	12	85,7	5**	22,7	7	50,0	5	35,7
Снижение слуха (n=25)	15	68,2	10	45,4	10	71,4	8	57,1
Диссомнии (n=22)	16	72,7	8*	36,4	6	42,9	5	35,7
Эмоциональная лабильность (n=14)	8	36,4	3	13,6	6	42,9	4	28,6
Метеотропность (n=16)	10	45,4	4*	18,2	6	42,9	4	28,6
Изменения АД (n=30)	17	77,3	10	45,4	13	92,9	10	71,4
Кардиалгии (n=5)	2	9,1	-	-	3	21,4	2	14,3
Хрон. боль (n=9)	7	31,8	3	13,6	2	14,3	1	7,4
Речевые расстройства (n=7)	4	18,2	3	13,6	3	21,4	3	21,4
Гипергидроз (n=5)	3	13,6	-	-	2	14,3	1	7,4
Вегетативные кризы (n=20)	12	54,5	6	27,3	8	57,1	6	42,9
Аллергия (n=3)	2	9,1	-	-	1	7,4	1	7,4

Примечания: * - $P < 0,05$ и ** - $P < 0,01$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с таковыми до начала лечения (критерий Крускал-Валлиса).

После терапии наметилась тенденция к снижению частоты и интенсивности кардиалгий ($P > 0,05$). Можно предполагать, что в основной группе происходила коррекция вегетативных дисфункций с проявлением в сердечно-сосудистой системе, с возможным улучшением вагосимпатической проводимости миокарда.

Зарегистрировано исчезновение или снижение шума в ушах (основная группа - на 29%; в контроле на 13%). В основной группе отмечалась нормализация сна (в 2 раза по сравнению с исходными данными, $P < 0,05$), улучшение работоспособности (в 2,4 раза, $P < 0,01$). Отмечалось снижение эмоциональной лабильности (в 2,4 раза), при этом у больных с компенсированной стадией ХИМ, у которых «псевдоневрастеническая» симптоматика проявлялась максимально, эти жалобы исчезали быстрее, что также было связано с вегетативным сопровождением.

Положительную динамику лабильности АД можно объяснить нормализацией эмоционального сопровождения и уменьшения количества и интенсивности ВК. Снижение выраженности метеочувствительности отмечено у больных основной (в 2,5 раза, $P < 0,05$) и контрольной групп (в 1,5 раза, $P > 0,05$).

Другие субъективные переживания пациентов с ХИМ носили менее распространенный характер. При этом, терапия предложенным ЛК была эффективней по сравнению с таковой у больных контрольной группы. Показатели максимального пульсового кровенаполнения и степени раскрытия сосудов после терапии отклонялись в сторону нормализации и зависели от стадии ишемии. Полученные результаты по данным средних значений RI и ЛСК указывающие на улучшение обеспечения полноценной перфузии головного мозга. Наиболее значительными они были в основной группе. Т.о. вегетативное регулирование влияет на мозговую гемодинамику, контролирует механизмы гомеостаза и гомеокинеза. RI можно рассматривать как интегративный показатель нервно-рефлекторных процессов.

Исследование атаксии в процессе проведенного лечения показало, что у больных, отнесенных нами в основную и контрольную группы, зарегистрирована тенденция к нормализации ИИА (Рис. 5). Наибольшая устойчивость к по отношению к вертикальной оси ($P < 0,05$) зарегистрированы при использовании предложенного ЛК. Выявлены изменения ИИА в процессе лечения в каждой из исследованных групп в зависимости от исходного ВТ. Имела место тенденция к нормализации ИИА.

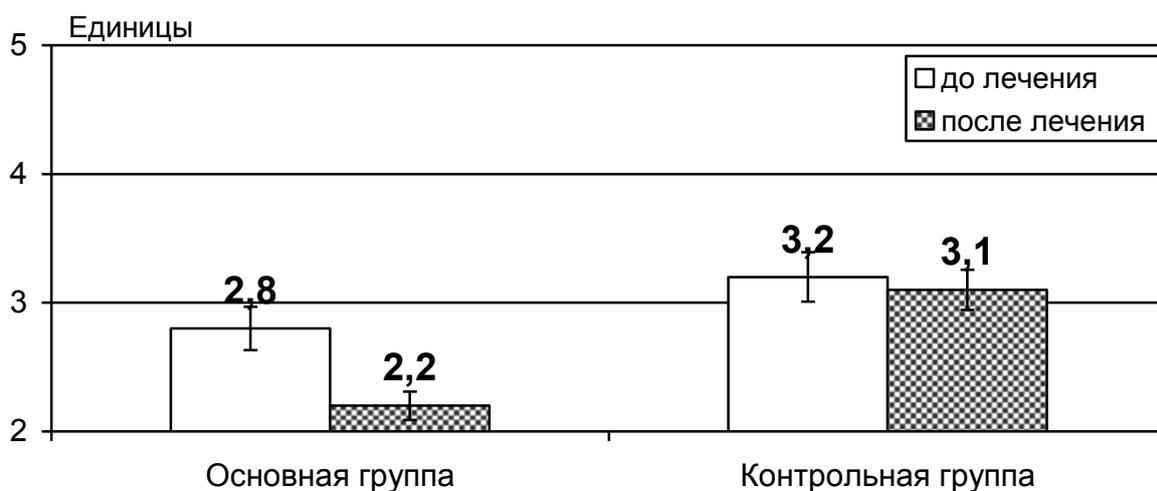


Рис. 5. Средние значения ИИА у больных с ХИМ до и после лечения

Наиболее значительными эти показатели были в случаях симпатикотонии у пациентов основной группы, однако, при этом полной нормализации исследуемых показателей не зарегистрировано, что, по-видимому, связано с отрицательным влиянием на статику и локомоторику, помимо вегетативных наслоений, имеющих органических повреждений ЦНС. Это, в первую очередь, сказывается на надсегментарных структурах ВНС.

Проведенное сравнение показателей ИИА у лиц с различной степенью ишемического повреждения мозга показало более выраженные изменения показателей ИИА у пациентов с ХИМ в субкомпенсированной стадии вследствие проведенного лечения по сравнению с таковой динамикой исследованных показателей у больных с компенсированными ишемическими повреждениями мозга (Рис.6).

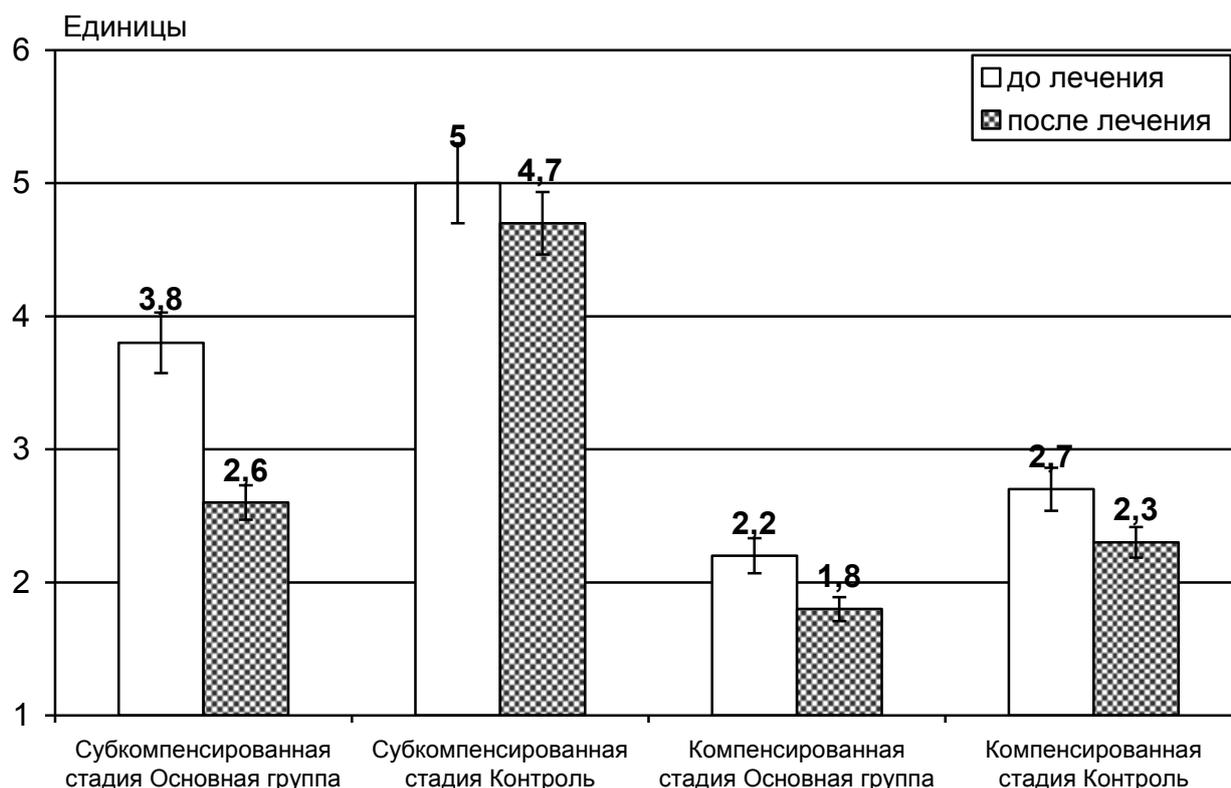


Рис. 6. Средние значения ИИА у больных с ХИМ в стадиях компенсации и субкомпенсации до и после лечения

Таким образом, проведенные клинические наблюдения у больных с различной степенью компенсации ХИМ выявили наличие широкого спектра субъективных отклонений, нарушения вегетативного тонуса и вегетативного обеспечения моторной активности, а также их нормализацию (частичное восстановление) вследствие применения разработанного лечебного комплекса.

Полезными в диагностическом и фундаментальном аспектах являются результаты исследования субъективного статуса пациентов. В этой связи следует отметить, что выявление особенностей вертиго, комбинаций с соответствующими симптомами позволило **определить базисное участие ВНС в патогенезе** изученной патологии.

Гипотонические и синкопальные состояния также имели клинические особенности, детерминированные вторичной вегетативной недостаточностью, наличием дисциркуляций, соматогенных нарушений, а также - в случаях ХИМ - первичной конституциональной дисфункцией ВНС (неврогенные вазо-

вагальные и ситуативные синкопы, в т.ч. с гиперчувствительностью каротидного синуса при вегетативных ангиодистониях).

Наиболее стойким симптомом в исследованных группах были кардиалгии. В половине всех наблюдений, пациенты указывали на наличие шума в голове и снижение слуха также, имевшие различные причины в каждой из групп. Нарушения сна можно рассматривать как облигатное проявление клинической картины вегетативных дисфункций и в то же время как важнейший элемент прогрессирования заболевания.

Снижение работоспособности, повышенная утомляемость, в случаях ХИМ имели тенденцию к усилению в зависимости от стадии. Прослеживалась корреляция со стадией повреждения мозга и другими симптомами в структуре легких «когнитивных расстройств».

Эмоциональная лабильность максимально проявлялась в компенсированной стадии ишемии мозга.

Следовательно, у больных обеих групп выявлены общие закономерности, ряд особенностей субъективной симптоматики и жалоб, которые были непосредственно связаны с функционированием различных этажей ВНС. **Зарегистрированы тесные взаимодействия между т. н. «центром» и «периферией» [6].**

Раннее развитие церебро-вазкулярной недостаточности, по данным анамнеза, жалоб и обследования, сопровождалось нарушением саморегуляции мозгового кровообращения, симпатической вазомоторной иннервации, особенно в случаях, характерных для диабетических микро- и макроангиопатий, токсических и дисметаболических нарушений. Эти обстоятельства напрямую зависели от функционального состояния надсегментарного отдела ВНС; рефлексогенных зон, извращенных вегетативных реакций различных уровней, на что указывалось ранее [20].

С клинической точки зрения важным является показанное терапевтическое действие разработанного ЛК у обследованного контингента больных. Так, уменьшение частоты и интенсивности ряда субъективных симптомов связанных

с вегетативным сопровождением в основной группе указывают на выраженную «вегетотропность» предложенного ЛК, в т.ч. нормализации сосудомоторной регуляции мозгового кровотока. Клинически это проявлялось купированием вегеталгий (кардио-, соляр-, цефалгий); пре- и синкопальных состояний, вертигенозного синдрома; характерной вегетативной симптоматикой (лабильностью АД; метео-, эмоциональной неустойчивостью и др.). Следует отметить, что ряд вышеперечисленных проявлений ангиодистоний были связаны с наличием вегетативных пароксизмов: болевые, генерализованные и локальные кризы отдельных систем различной направленности, а также их комбинации до начала терапии.

Выводы. 1. У больных с хронической ишемией мозга отмечаются нарушения моторных функций и пространственной ориентации.

2. Сконструированный «атаксограф» позволяет оценить основные двигательные и вестибулярные компоненты участвующие в адаптации организма в условиях сосудистой патологии. Значения ИМ были сопряжены с истощением компенсаторных механизмов, стадией ишемизации мозга. Нормализация и «выравнивание» моторных, стато-локомоторных показателей коррелировала с восстановлением «вегетативного портрета».

3. ВНС оказывает существенное влияние на выявленные моторные нарушения у больных с ХИМ.

4. Предложенное комплексное лечение больных с ХИМ позволило существенно улучшить субъективные жалобы, вегетативный статус и обеспечение моторной активности, а также кровообращения в ответственных структурах ЦНС.

5. Разработанный комплекс терапевтических мероприятий, эффективность которого подтверждена положительными клиническими результатами, оказывает корригирующие воздействия на ведущие звенья обеспечения стато-локомоторной активности, что дает нам основание говорить о его патогенетической направленности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Е. И. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни / Е. И. Гусев, Г. С. Бурд, А. С. Никифоров. – М. : Медицина, 1999. – 880 с.
2. Лещенко А. Г. Диагностика и механизмы сложных церебральных клинических расстройств при нейроинфекциях / А. Г. Лещенко / Неврология и психиатрия. – 1984. – Вып. 13. – С. 365-371.
3. Орехова М. Г. Клиника, патогенез и лечение нарушений двигательной сферы у больных неврозоподобными состояниями : Автореф. дисс... д-ра мед. наук: Харьков.; 1991. –73 с.
4. Бабияк В. И. Нейрооториноларингология: Руководство для врачей / В. И. Бабияк, В. Р. Гофман, Я. А. Накатис. – С-Пб : Гиппократ, 2002. – 728 с.
5. Герасимов К. В. Начало системного анализа в вестибулологии / К. В. Герасимов, Ю. К. Янов. – С-Пб.: Гиппократ, 1997. – 226 с.
6. Базаров В. Г. Клиническая вестибулометрия / В. Г. Базаров. – К. : Здоров'я, 1988. – 196 с.
7. Курако Ю. Л. Тремор в клинической неврологии / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов. – Одесса : Изд. ОГМУ, 2000. – 128 с.
8. Курако Ю. Л. Треморогенез: взгляд на проблему / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, О. М. Стоянов // Интегративна антропологія. – 2004. – №2. – С. 51 - 54.
9. Использование бетасерка при атактических синдромах / [С. В. Прокопенко, В. А. Руднев, Е. В. Афанасьева В. Г. Абрамов] // Журн. невропатол. психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2004. – № 8. – С. 41 -45.
10. Русецкий И. И. Вегетативные нервные нарушения / И. И. Русецкий. – М., 1958. – 349 с.
11. Шарапов Б. И. Этюды к клиники и патологической анатомии ретикулярной формации мозга / Б. И. Шарапов – Кишинев : Картя Молдовеняскэ., 1965. – 169 с.
12. Морозова О. Г. Связь головной боли и когнитивных расстройств у пациентов с хронической церебральной ишемией на фоне артериальной гипертензии / О. Г. Морозова, А.А. Ярошевский // Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений при старении. – К., 2009. – С. 59 - 60.
13. Морозова О. Г. Алгоритм диагностики и лечения головокружения в общесоматической практике / О. Г. Морозова, А. А. Ярошевский // Лекарства Украины.— 2010. - № 4. - С.34 - 41.
14. Вейн А.М. Заболевания ВНС: под ред. А.М.Вейна / А.М. Вейн. – М. : Медицина, 2001. – 634 с.
15. Сборник методик и тестов для исследования вегетативного отдела нервной системы (П/ ред. Ю. Л. Курако). Пособие для учебной работы и научных исследований в области нейровегетологии. 2-е изд. перераб. и доп. – Одесса, ОГМУ, 1999. – 192 с.
16. Спосіб оцінки атаксії. Ю. Л. Курако, О. М. Стоянов – Патент України № 10336 А; 25.12.96, Бюл. № 4.

17. Лещенко А. Г. Стабилографический метод диагностики статической атаксии / А. Г. Лещенко // Невропатол. психиатрия. - 1983. - Вып. 12. - С. 35 - 39.
18. Лещенко А. Г. Диагностика и механизмы сложных церебральных клинических расстройств при нейроинфекциях / А. Г. Лещенко / Неврология и психиатрия. – 1984. – Вып. 13. – С. 365-371.
19. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журн. невропатол. психиатр. им. С.С.Корсакова. - 1985. - №9.- С. 1281 - 1288.
20. Стоянов А. Н. Тремор при вегетативных и сосудистых дисфункциях. Возможности терапии / А. Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14. - №4. – С. 98 – 101.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Увеличение количества лиц с дегенеративно-дистрофическими процессами в шейном отделе позвоночника определяют наличие цереброваскулярной недостаточности, возникающей в ответ на ишемию вертебрально-базилярного сосудистого бассейна (ИВБСБ), который обслуживает вестибулярный анализатор от лабиринта до коркового отдела. Хроническая ишемия мозга подразумевает развитие каскада патологических процессов, гибели нервной ткани. Эти обстоятельства, не зависимо от сосудистого бассейна обязательно сказывается на когнитивной сфере, психоэмоциональном состоянии пациентов, как базисных симптомах наряду с статолокомоторными, двигательными, чувствительными, вегетативными расстройствами. Вместе с тем, информация о особенностях клинического течения, психометрическом и эмоциональном тестировании позволят в полной мере применять адекватную патогенетическую терапию.

Цель исследования: оценка состояния психической и эмоциональной сферы в процессе комплексной терапии вертебродгенной хронической ишемии мозга ИВБСБ.

Материалы и методы. Обследовано 36 пациентов в возрасте от 23 до 40 лет страдающих ИВБСБ на фоне шейного остеохондроза позвоночника. Основная группа (22 пациента) принимала предложенное лечение (Решение о выдаче патента Украины по заявке № а 2013-13358, от 18.11.2013) заключающееся в использовании вертикализованной вестибулоадаптационной терапии на фоне выполнения упражнений с фиксацией взора, а также поворотов головы. Назначали Танакан в дозе 40 мг трижды в день, альфа-дигидроэргокриптин мезилат 4 мг с кофеином 40 мг дважды в день; кроме этого с первого дня лечения использован электрофорез 1,5 % раствора Нейромидина на боковые проекции шейной симпатической цепочки,

ежедневно 8-10 процедур, а после последней процедуры – таблетированную форму (20 мг) дважды в день в течение двух недель. При выраженном рефлекторном болевом синдроме в шейном отделе позвоночника – Дексипрофен (Зотек) 1 таблетка (400 мг) трижды в сутки на протяжении 10 дней. Контрольная группа получала традиционное лечение.

Помимо клинико-неврологического обследования изучалась: эмоциональная сфера (Hospital Anxiety and Depression Scale или HADS); оценивался психический статус по краткой шкале - Mini Mental State Examination – MMSE; тест рисования часов; концентрация внимания по тесту Пьерона-Рузера; уровень переключения внимания по модифицированной таблице Шульте; кратковременная и долговременная память – Тест Лурия А.Р.

Результаты и их обсуждение. Основной жалобой были вестибулярные дисфункции, головокружение (91,7%), цефалгии (86,1%), шаткость при ходьбе (55,5%), шум в голове (50,0%), характерные зрительные расстройства (30,5%).

Общая слабость (61,1%), эмоциональная лабильность (52,7%), раздражительность (47,2%) как проявление псевдоневрастического синдрома при хронической ишемии мозга. Снижение памяти у 36,1% пациентов. По данным MMSE, психический статус был незначительно снижен – $28,1 \pm 3,4$ балла. Тест рисования часов практически находился в диапазоне нормального распределения – $8,8 \pm 1,3$ балла, за исключением неточностей в рисовании расположения стрелок. Более подверженными изменениям были память, внимание. Среднее значение концентрации внимания составило $42,2 \pm 10,2$ с. Нарастала его истощаемость $3,1 \pm 0,81$ с. Скорость переключения в среднем составила $116 \pm 19,1$ с. Отмечена тенденция к нарастанию количества запоминания 10 слов в трех предъявлениях (кратковременная память): 4,8; 6,9; 7,4. Снижение при отсроченном воспроизведении (долговременная память) до 6,7.

Необходимо отметить, что умеренные нарушения нейродинамических процессов выражались в замедленности, сложности вхождения в задачи, повышенной усталости, снижении работоспособности, быстрому истощению и

колебаниях внимания. Таким образом, для пациентов ИВБСБ были характерны нестабильные, преходящие нарушения протекания психических процессов, связанные с нейродинамической нестабильностью, которые снижались или практически исчезали при настроенности пациента на обследование и заинтересованности в результате.

После проведенного лечения количество жалоб на головную боль в снизилось в 2,1 раза ($P < 0,05$), головокружений в 1,9 раза ($P < 0,05$), количество синкопальных состояний снизилось на 27,3%. Исчезновение или снижение интенсивности шума в ушах (29,0%).

Психический статус по данным MMSE несколько улучшился и находился в диапазоне нормы – $28,5 \pm 2,3$ балла. Аналогичные показатели по тесту рисования часов – $8,9 \pm 1,2$ балла. Концентрация внимания составила $36,8 \pm 8,5$ с ($P < 0,05$). Разность времени затраченных на обработку таблиц T1 и T2 сокращалась до $1,4 \pm 0,0$ с ($P < 0,05$). Время переключения внимания составило $101,0 \pm 16,4$ с ($P < 0,05$).

Снизилась эмоциональная лабильность существенное изменение тревожных переживаний в сторону нормализации величин по шкале HADS (в 2,4 раза, $P < 0,05$).

В контрольной группе психометрическое тестирование после традиционной терапии не имело достоверных значений.

Помимо известной клинической картины вертебрально-базилярной ишемии у лиц молодого возраста выявлены особенности нейропсихологической и эмоциональной сферы. Использование предложенной комплексной физиофармакологической терапии, позволило существенно улучшить состояние психического и эмоционального статуса пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НООФЕНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ПОДРОСТКОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АНГИОДИСТОНИЯМИ И МОТОРНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Патология вегетативной нервной системы (ВНС) из медицинской переросла в существенную социально-экономическую проблему. Это обусловлено, в первую очередь, ее распространенностью, которая достигает, начиная с пубертатного возраста до 80 % [1, 2]. Число «инвалидов вегетативной системы» возросло в 24 раза по сравнению с несколькими десятилетиями тому [1, 3]. Заинтересованность ВНС, особенно в пубертатном периоде, приводит к истощению адаптационных резервов, что в результате проявляется вначале функциональными, а затем и структурными изменениями [4]. Возникающая при этом клиническая симптоматика затрагивает общемедицинские, неврологические, психиатрические, психологические и соматические (в том числе педиатрические) аспекты вегетативных дисфункций.

Синдром вегетативной дистонии (СВД) - обобщающий термин и по-разному трактуемое клиническое понятие. В структуре СВД дополнительно выделяют три обширные синдрома: психовегетативный (ПВС), синдром периферической вегетативной недостаточности (ПВН) и вегетативно-сосудисто-трофический или ангио-трофо-алгический (АТАС) синдромы [2]. Известно, что перинатальная патология, конституциональный и эндокринный (как проявление соматической патологии) факторы вызывают и поддерживают течение СВД. Основным патогенетическим механизмом СВД является дисбаланс вегетативной регуляции, дисфункция симпато-парасимпатических взаимоотношений с перманентным или пароксизмальным течением, имеющая генерализованный, преимущественно системный характер. В данных условиях отмечается нарушение интегративной деятельности надсегментарных вегетативных структур в виде эмоциональных, сенсо-моторных, эндокринно-

висцеральных, других взаимоотношений и, как следствие этих процессов, формируются явления дезадаптации.

Боголепов Н.К. предлагал заменить термин «*дистония*», который традиционно указывал на изменение мышечного тонуса, на «*дисфункцию*» [5]. Для реализации его идеи понадобилось не одно десятилетие: в 10 МКБ *дистония* логично используется и регистрируется как тонические мышечные расстройства экстрапирамидного характера.

Наиболее частым проявлением СВД является церебральная ангиодистония, которая может существовать самостоятельно либо сопутствовать другим вариантам вегетативной дисфункции и существенным образом детерминировать центральные отделы регуляции ВНС. В этом аспекте важно подчеркнуть, что регуляция функциональных систем организма подразумевает единый механизм за счет интегративной деятельности ЦНС, взаимодействия корковых структур и подкорковых ядер, образований гипоталамуса, лимбико-ретикулярного комплекса и др. В двигательной сфере адаптивное регулирование благодаря взаимовлияниям ВНС и образований моторного анализатора реализуется различными уровнями и структурами – к примеру, четырьмя уровнями дрожательных «пейсмекеров», что чаще всего проявляется изменениями треморогенеза, обеспечением пространственной ориентации и положения тела в пространстве [6-9]. Течение СВД по этой причине характеризуется моторными нарушениями, что дополняет также показанное снижение мышечного тонуса, - все отмеченное свидетельствует в пользу необходимости дополнительной коррекции двигательных расстройств в структуре СВД.

Важным фактором лечебного воздействия на СВД с моторными расстройствами могут явиться препараты γ -амино- β -фенилмасляной кислоты (Ноофен) вследствие показанного центрального влияния на системную и церебральную гемодинамику, воздействий на метаболизм, нейротрансмиссию, вегетативную лабильность [10, 11].

Известно, что ноофен является стимулятором выработки дофамина, усиливает дофаминергическую нейротрансмиссию, чему способствует наличие в молекуле препарата β -фенилэтилаланина – физиологического модулятора нейротрансмиссии [12]. Отмеченное является прямым показанием патогенетической обусловленности его применения при патологических состояниях, которые характеризуются дофаминергической недостаточностью.

Исследование состояния ВНС достаточно сложная задача вследствие лабильности (ригидности) функционирования, клинической полифонии. Немаловажной проблемой является гипердиагностика имеющейся патологии или её игнорирование, правильная трактовка симптоматики. Всё отмеченное диктует необходимость постоянного совершенствования диагностических методик и устройств для выявления вегетативных дисгемий [13].

Цель клинического исследования - оценка эффективности ноофена при СВД с проявлениями синдрома гиперреактивности и коморбидных моторных расстройств.

Материал и методы исследования. Обследованы 45 подростков (в возрасте от 12 до 18 лет, средний возраст составлял $14,9 \pm 2,7$ лет) с церебральными дистониями в структуре СВД и элементами гиперактивности.

При неврологическом обследовании пациентов были выявлены: снижение работоспособности, быстрое истощение внимания и проявления гиперреактивности (у всех пациентов, 100 %); эмоциональная лабильность и беспокойство (у 36 пациентов, 80,0 %); выраженная метеотропность, диссомнии с трудностью засыпания и наличие периферических сосудистых реакций (всё перечисленное - у 35 пациентов, 77,8 %); вегетативные кризы [(ВК), у 34 пациентов, 75,5 %]; усиленное дрожание кистей, а также многообразные по локализации, интенсивности и пароксизмальности цефалгии (у 31 пациента, 68,9 %); лабильность АД (у 30 пациентов, 66,7 %); нарушение терморегуляции (у 28 пациентов, 62,2 %); головокружения преимущественно ортостатического характера (у 25 пациентов, 55,5 %) с возможными пресинкопальными проявлениями (у 15 пациентов, 33,3 %). Большинство

выявленных переживаний у 17 пациентов (37,8 %) сопровождали кардиалгии. Аллергические реакции зарегистрированы у 11 (24,4 %) пациентов (Рис. 1).

Пароксизмальное течение СВД отмечено у 30 пациентов (в 66,7 % случаев). При этом у 21 пациента отмечено преобладание смешанных ВК с симпатическим превалированием (46,7 % случаев), у 15 пациентов - симпатoadреналовых ВК (33,3 %).

Изучение «вегетативного портрета» указывало на выраженность вегетативных расстройств. Наиболее часто выявленный профиль вегетативных характеристик смещался в сторону симпатикотонии, избыточной вегетативной реактивности и патологическим (недостаточным или избыточным в равной мере) обеспечением физической деятельности.

Исследование эмоциональной сферы по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), разработанной A. S. Zigmond и R. P. Snaith для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики [14], выявило наличие клинически значимой тревоги и депрессии (≥ 11 баллов) [15] у 27 (60,0 %) и 19 (42,2 %) подростков соответственно. При наличии ВК превалировали тревожные переживания на фоне симпатикотонии.

В ходе психометрических исследований изучали концентрацию внимания (Рис. 2). У обследованных больных характерной была истощаемость процессов концентрации внимания – среднее удлинение времени, затрачиваемое на обработку таблицы Шульте, составило $2,8 \pm 0,81$ с. Качественные показатели скорости переключаемости внимания были равны $106,5 \pm 23,1$ с и находилась в пределах среднего и низкого уровня.

Состояние кратковременной и долговременной памяти обследованных пациентов отражены на рис. 3. Обращаем внимание на то, что использовавшиеся психометрические характеристики являются одним из признаков, характерных для дезадаптации, лавным регулятором которого является ВНС.

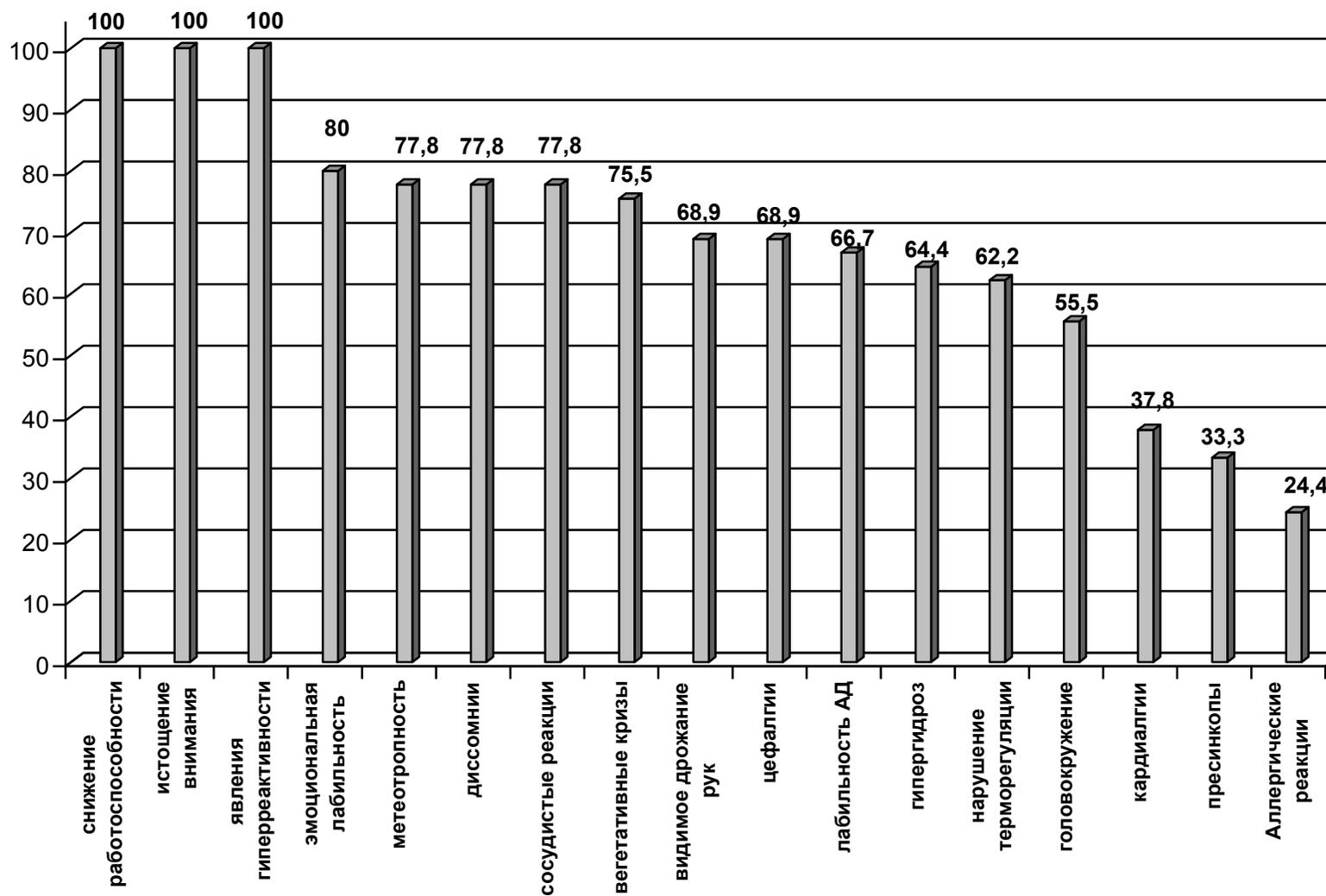


Рис. 1. Жалобы и субъективная симптоматика обследованных подростков с СВД (в % по отношению к общему числу пациентов).

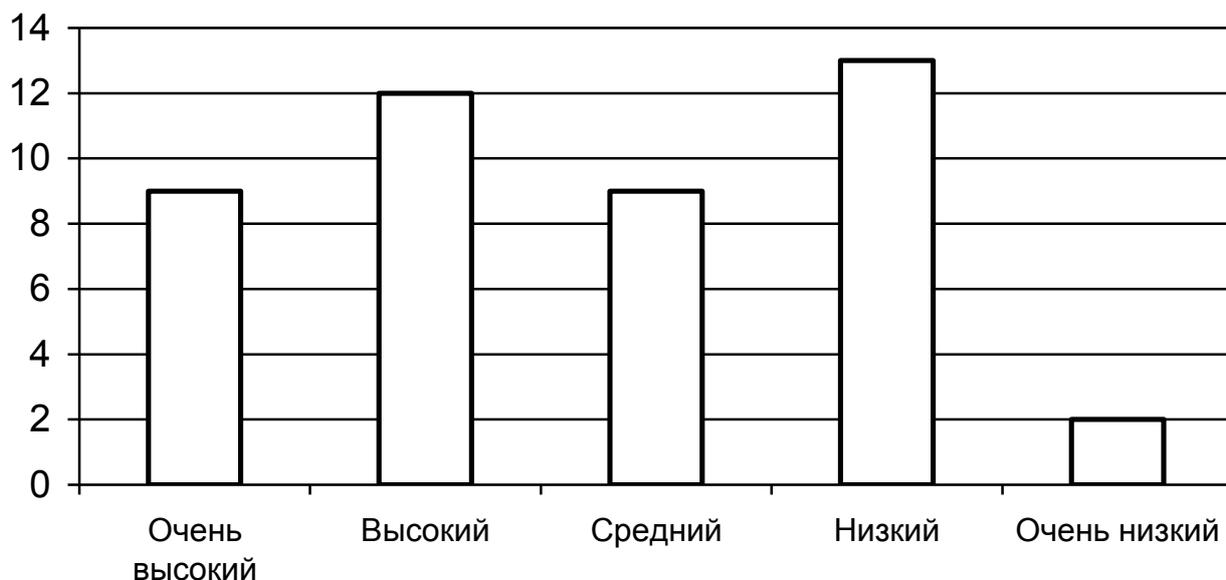


Рис. 2. Распределение концентрации внимания у подростков (n=45) с церебральными ангиодистониями (согласно уровней таблицы Пьерона-Рузера)

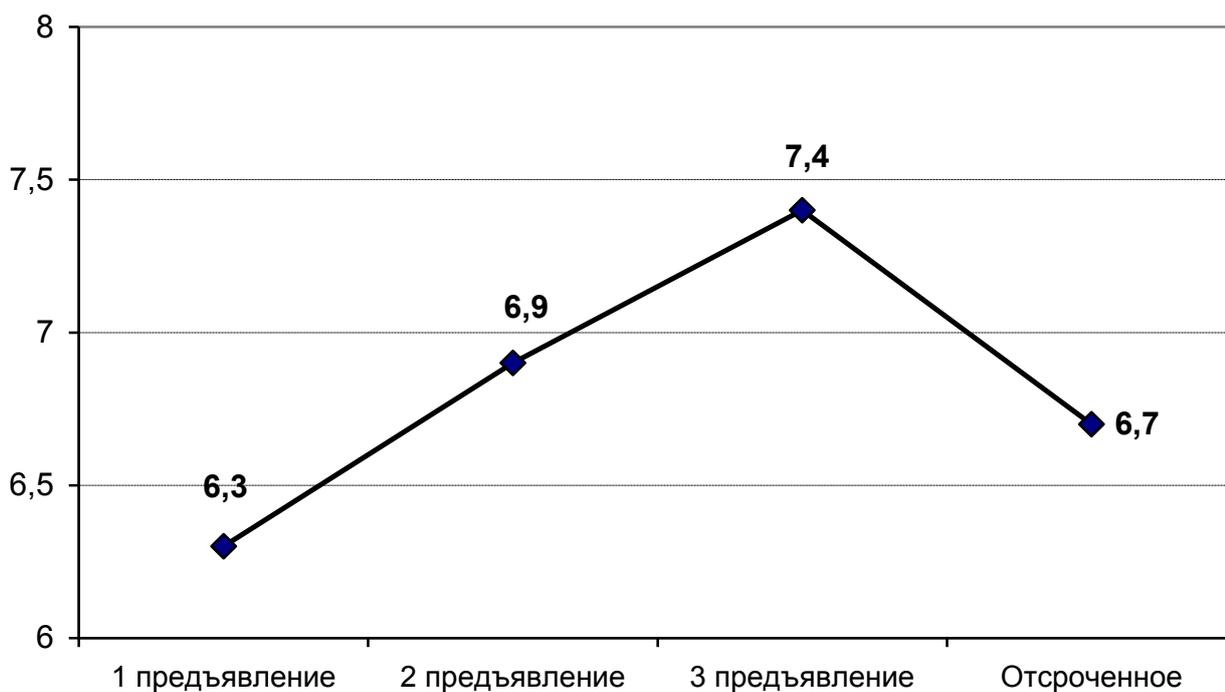


Рис. 3. Динамика изменений количества воспроизведенных слов при изучении кратковременной (с помощью пробы на запоминание 10 слов при предъявлении через каждые 5 мин и долговременной памяти (с помощью пробы на запоминание 10 слов при предъявлении через 60 мин).

Количественные показатели реоэнцефалографии (РЭГ) указывали на изменения церебрального кровотока в виде снижения эластичности сосудистой стенки, затруднения венозного оттока и других показателей реографической кривой.

Выявленные отклонения были связаны с изменением регуляции сосудистой стенки. Повышение значений индекса резистентности Пурцелота и изменение линейной скорости кровотока в системе каротид по данным УЗДГ также можно трактовать как усиление симпатических влияний на сосудистую стенку.

У всех обследованных больных с разной степенью выраженностью и превалирования выявлены такие моторные расстройства: симптомы гиперреактивности, тикозные гиперкинезы, усиленный (преимущественно статопозный) физиологический тремор конечностей, тремор доминантной руки, сенсомоторные и локомоторные расстройства, проявления синдрома беспокойных ног, периодических движений конечностей в т.ч. в период засыпания и во время сна. Все вышеперечисленное указывает на коморбидность вегетативных и двигательных расстройств.

Акцентирование внимания на элементах моторной системы в клинической нейровегетологии оправдано информативностью, возможностью объективизации ряда функциональных расстройств. Тремор (Т) часто является основным симптомом вегетативных дисфункций двигательной сферы [16], частым признаком вегетативной дизрегуляции [17] и выраженной лабильности ВНС [18,19].

В ряде случаев (у 31 пациента, 68,9 %) постоянное или периодическое дрожание кистей определялось визуально и субъективно ощущалось. В момент т. н. «эмотивно-двигательных бурь» Т возникал всегда. Возрастной компонент достоверно не влиял на выраженность или субъективные ощущения дрожания. В половине наблюдений дрожательный гиперкинез не входил в структуру жалоб и субъективных переживаний пациентов.

Учитывая это обстоятельство, перспективным было использование тремометрии для объективизации имеющихся вегетативных нарушений, степени вовлечения нервной системы в патологический процесс, а также для наблюдения за динамикой и эффективностью терапии [20].

Для регистрации и оценки степени дрожания нами сконструирован электроконтактный датчик тремометра [21,22], предложен тремографический индекс (ТИ) [21]. Его средние значения у 20 здоровых испытуемых подростков составили $0,7 \pm 0,1$ единиц. Была изучена динамика изменений ТИ в исследуемых группах.

Пациенты были разделены на 2 группы: больным основной группы ($n=30$), помимо базисной терапии, назначали ноофен по 250 мг 3 раза в день в течение трех недель. Пациентам контрольной группы ($n=15$) в комплексной терапии ноофен не использовали.

Для коррекции моторных нейровегетативных расстройств в комплексную терапию, помимо ноофена, включали нейровитан, витамин В₆, сосудистую, антиоксидантную терапию, режимные мероприятия, лечебную физкультуру.

Полученные результаты обрабатывали статистически при помощи параметрических и непараметрических критериев. Статистическую достоверность определяли при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний показатель ТИ у обследованных пациентов составил $1,45 \pm 0,14$ ед., в случаях симпатикотонии он был максимальным и составил $1,52 \pm 0,13$ ед. При относительном равновесии вегетативного тонуса ТИ был равен $1,46 \pm 0,13$ ед. Величина ТИ у ваготоников была минимальной и составила $1,32 \pm 0,12$ ед. Выявленные показатели ТИ у обследованных пациентов указывают на выраженные воздействия со стороны ВНС на наличие и характеристики Т. Абсолютное повышение ТИ позволяет предполагать отклонения, нарастающие дезадаптационные тенденции моторных компонентов вследствие их перехода от возможных функциональных нарушений ЦНС в органические. При этом они не отличались существенно ($P > 0,05$) от ТИ у здоровых испытуемых (Рис. 4).

Учитывая патогенетическую роль структур мозга в треморогенезе [6-8, 12, 18, 19, 23], можно констатировать, что на интегральные показатели Т у обследованного контингента влияло функциональное состояние ВНС, зависящее в свою очередь от особенностей нейротрансмиссии, функциональной активности

гипоталамических образований, части ретикулярной формации, экстрапирамидно-лимбических связей и др., а также возможные изменения в ЦНС, затрагивающие преимущественно фронтально-стриарные,ocerebellо-фронтальные пути, подкорковые нейронные круги и др. [6, 18, 19].

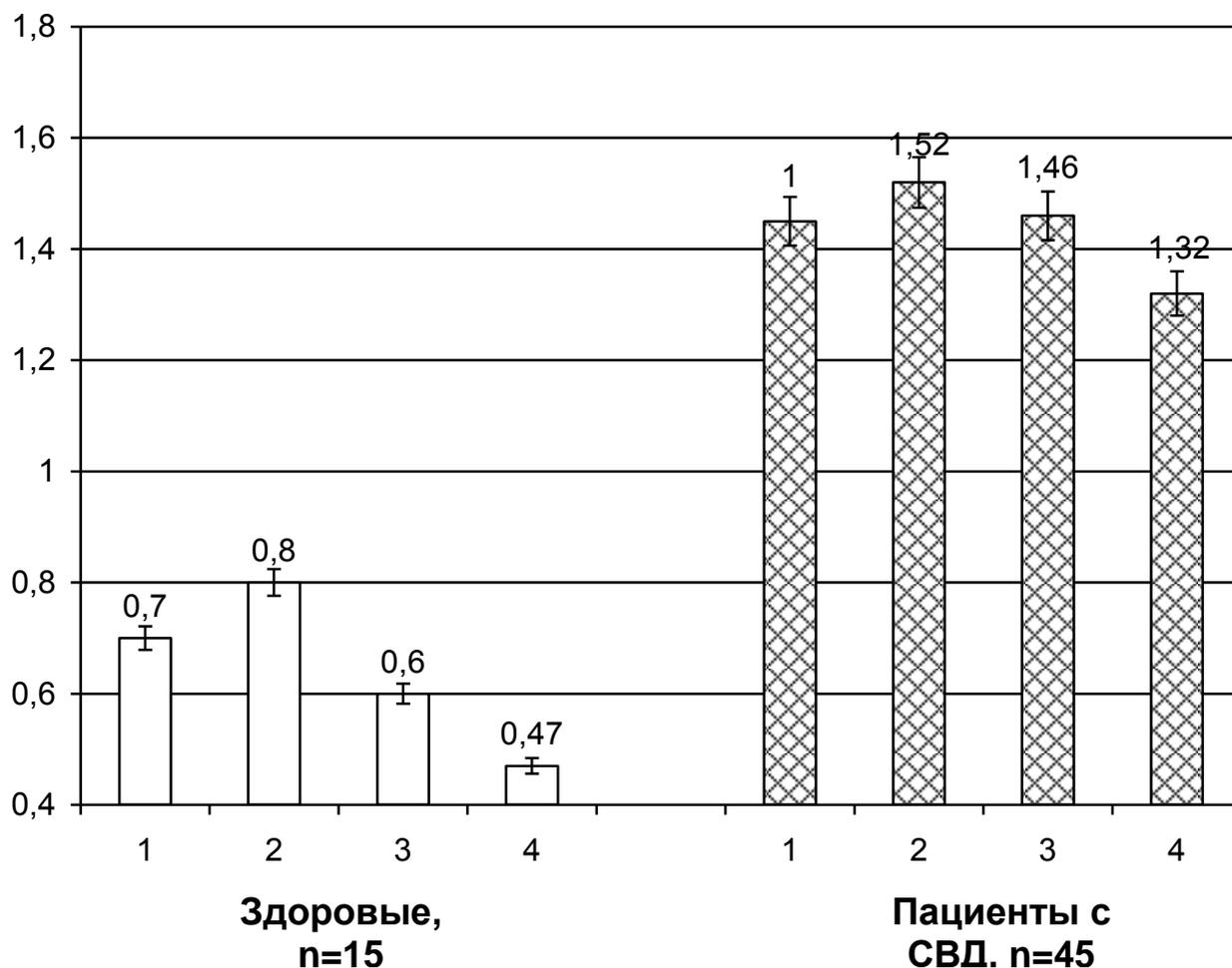


Рис. 4. Средние показатели ТИ с учетом данных вегетативного тонуса.

По оси ординат – показатели ТИ, выраженные в единицах

По оси абсцисс – 1-4 - исследуемые показатели ТИ, соответственно, усредненные величины, у симпатикотоников, у лиц с вегетативным равновесием и у парасимпатикотоников.

После проведенного лечения больных выявлены положительные изменения со стороны субъективного статуса у подростков основной группы, в состав комплексной терапии которых был включен ноофен. (Рис. 5). Комплексная терапия заболевания этого контингента больных способствовала существенной нормализации исследуемых показателей.

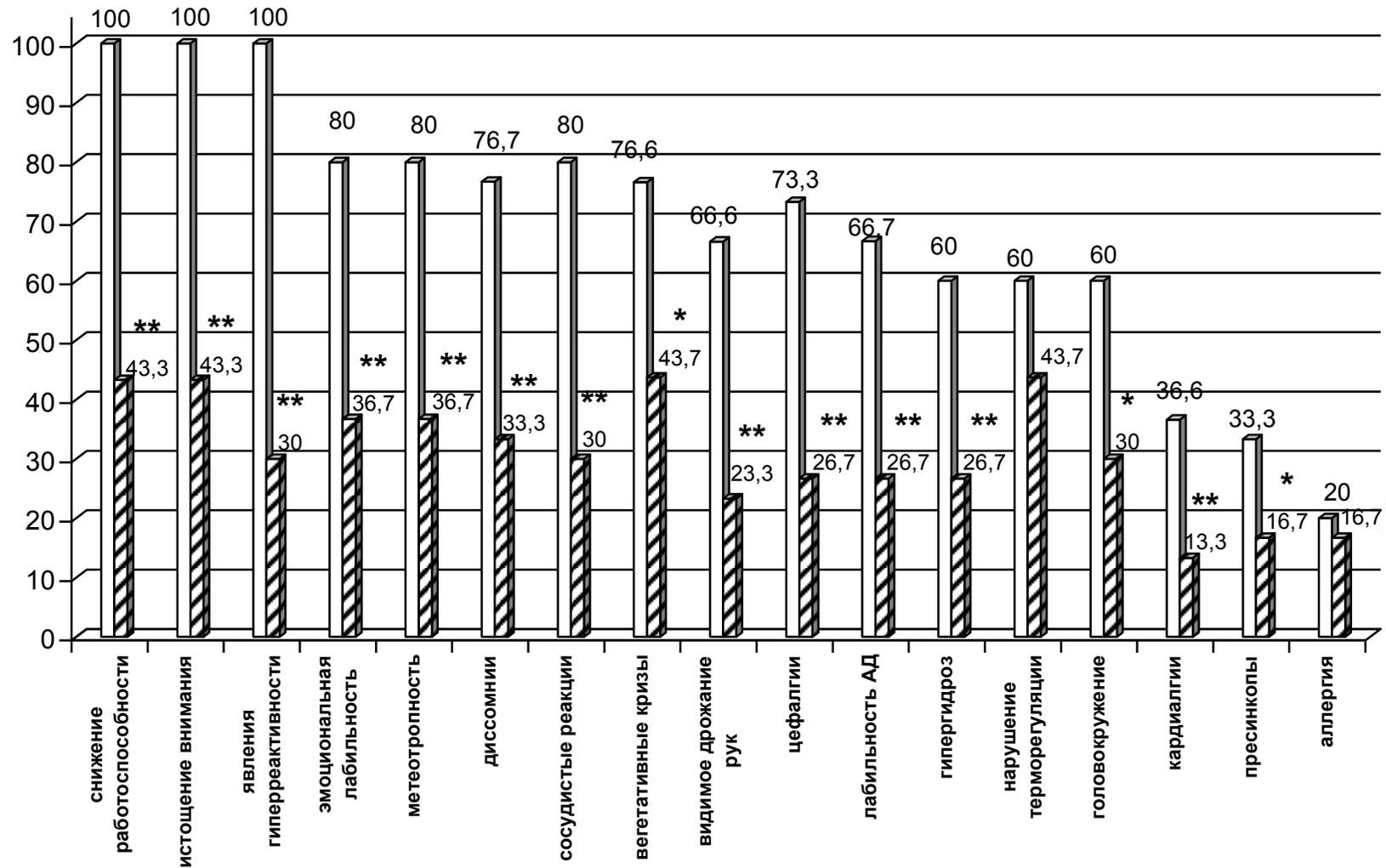


Рис. 5. Влияние проводимой терапии на субъективные переживания обследованных подростков в основной группе (в % по отношению к общему числу пациентов).

Примечание: * - $P < 0,05$ и ** - $P < 0,01$ – достоверные различия исследуемых показателей (критерий Крускал-Валлис).

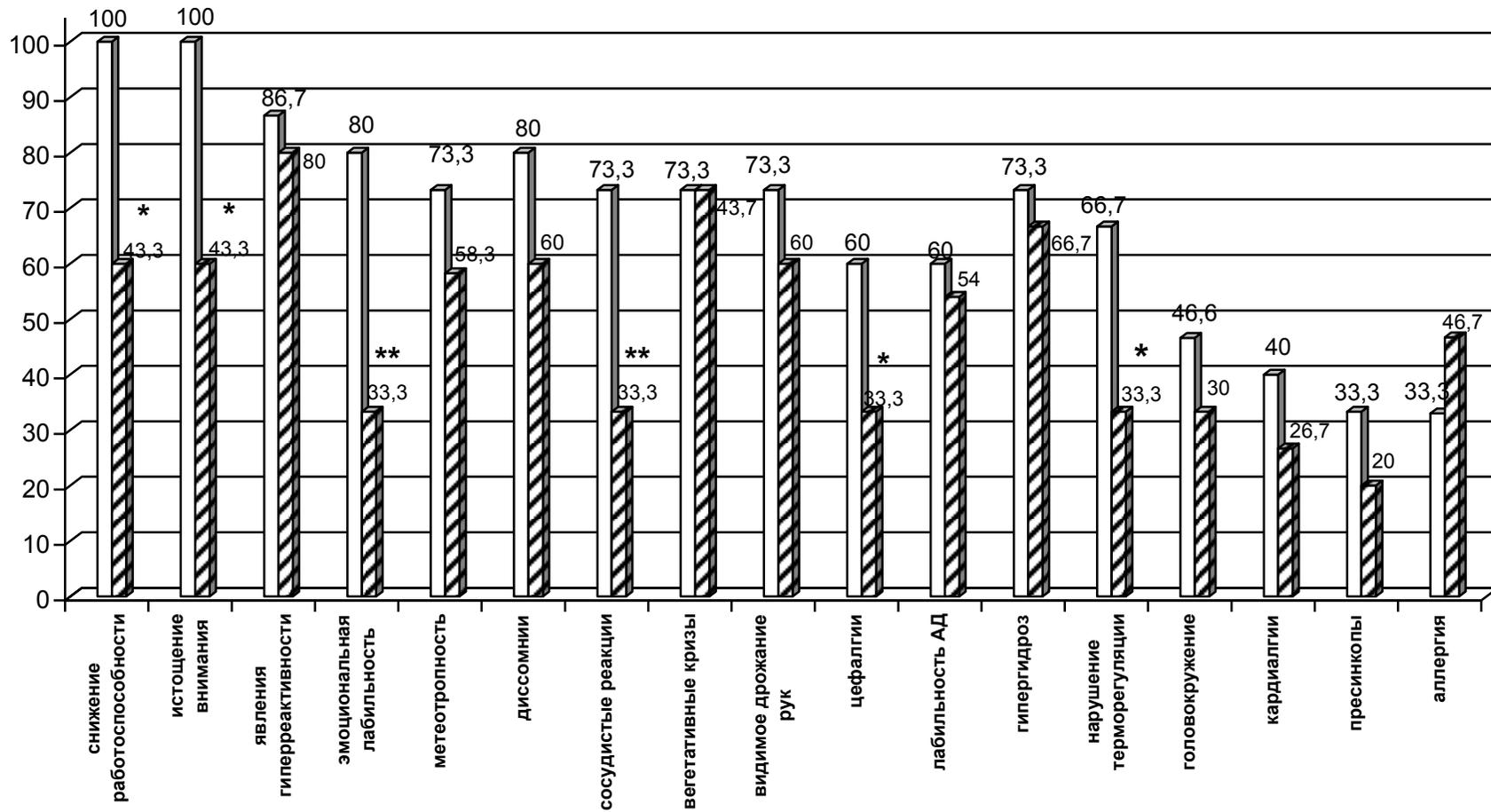


Рис. 6. Влияние проводимой терапии на субъективные переживания обследованных подростков в контрольной группе (в % по отношению к общему числу пациентов).

Примечание: * - $P < 0,05$ и ** - $P < 0,01$ – достоверные различия исследуемых показателей (критерий Крускал-Валлис).

Так, максимальное снижение (в 3.3 раза по сравнению с исходными показателями до начала лечения, $P < 0.01$) вследствие проведенной терапии отмечалось по отношению к явлениям гиперреактивности. В 2.75 раза ($P < 0.01$) у подростков с СВД уменьшились эпизоды цефалгии и пресинкопальных состояний, в 2.67 раза ($P < 0.01$) – частота сосудистых реакций, в 2.5 раза ($P < 0.01$) – лабильность АД, в 2.2 раза ($P < 0.01$) – проявления эмоциональной лабильности и метеотропности. Проводимое лечение с ноофеном не изменило нарушения терморегуляции (исследуемый показатель уменьшился на 27.2%, $P > 0,05$) и аллергических реакций (исследуемый показатель уменьшился на 16.5%, $P > 0,05$; Рис. 5).

У подростков контрольной группы, в состав лечения которым ноофен не включали, динамика субъективных ощущений была иной. Максимальным было снижение проявления эмоциональной лабильности (в 2.4 раза по сравнению с исходными показателями до начала лечения, $P < 0.01$), в 2.3 раза уменьшились субъективные ощущения снижения работоспособности и истощения внимания ($P < 0.01$), в 2.2 раза уменьшились нарушения сосудистых реакций ($P < 0.01$), в 2 раза уменьшились состояния, связанные с нарушениями процессов терморегуляции ($P < 0.05$). При этом проведенное лечение не изменило выраженности явлений гиперреактивности, метеотропности, вегетативных кризов, дрожание рук, эпизодов лабильности АД, гипергидроза, головокружения, пресинкопальных состояний. Частота выраженности аллергических реакций (на 40%, $P > 0,05$) увеличилась (Рис. 6).

После проведенной терапии в основной группе зарегистрировано снижение количества клинически значимых депрессивных ($P < 0.01$) и тревожных ($P < 0.01$) переживаний. Улучшились относительные показатели концентрации внимания по данным таблицы Пьерона-Рузера с достоверно высоким и очень высоким уровнями ($P < 0.01$). Также произошло перемещение показателей переключения внимания на высокий уровень (второй ранг) по таблицам Шульте, причем в основной группе исследуемый показатель составил 94,4 %, в контрольных наблюдениях – 54,4 %. Профиль теста на запоминание

10 слов изменился в пользу улучшения вербальной памяти с максимумом в основной группе (в среднем с 6,2 до 8,8 слов), что соответствовало уровню запоминания выше среднего при отсроченном предъявлении теста.

Показатели церебральной гемодинамики после предложенного лечения с включением ноофена свидетельствовали об улучшении перфузии мозга ($P < 0.01$).

Вследствие проведенной терапии абсолютные показатели ТИ в обеих группах снизились в сторону нормализации, однако не достигли показателей у здоровых испытуемых. При использовании ноофена в комплексном лечении подростков с СВД максимальными (в 1,3 раза по сравнению с исходными данными, зарегистрированными до начала лечения, $P < 0,05$) были изменения в основной группе (Рис. 7). Исследуемые показатели ТИ у подростков контрольной группы не изменялись существенно до и после проводимого лечения ($P > 0,05$).

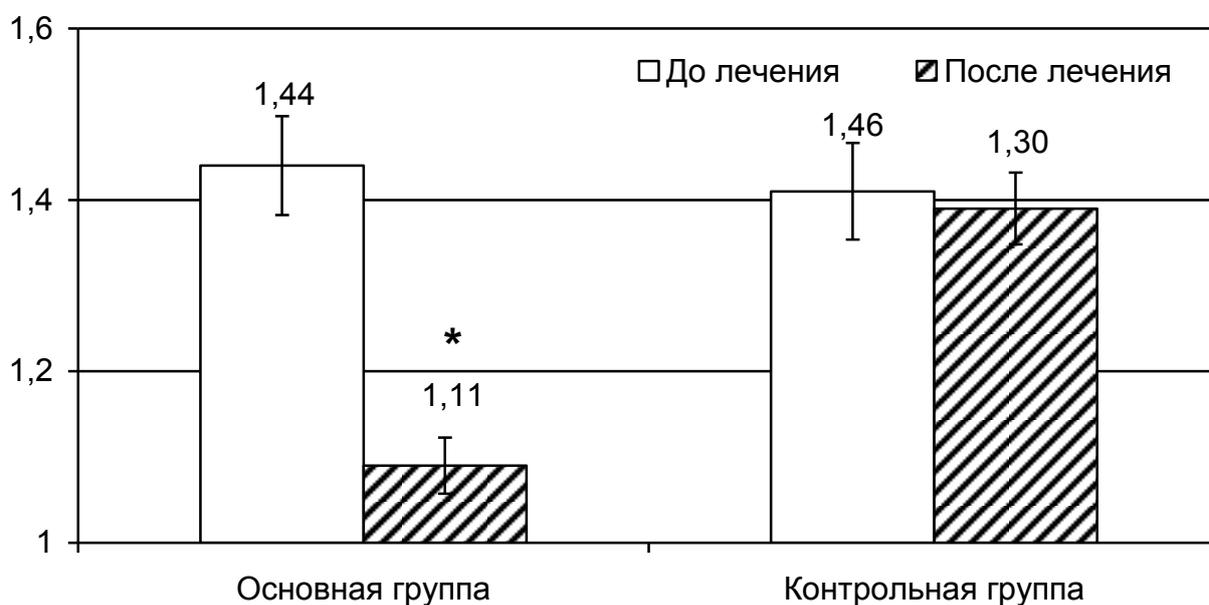


Рис. 7. Средние показатели ТИ во всех группах больных с СВД до и после лечения.

По оси ординат – показатели ТИ, выраженные в единицах

Примечания: * - $P < 0,05$ – достоверные различия исследуемых показателей (критерий АНОВА, сопровождающийся пост-хок тестом Ньюман-Куллз).

В наибольшей степени снижение ТИ (в сторону нормализации) после проведенной терапии было достигнуто у подростков основной группы с исходной симпатикотонией – с $1,55 \pm 0,14$ ед. до $1,05 \pm 0,11$ ед. ($P < 0,01$). У подростков с исходной эйтонией исследуемые показатели до и после лечения составили $1,46 \pm 0,11$ ед. и $1,16 \pm 0,10$ ед., что свидетельствует о существенном (на 20.5%, $P < 0,05$) снижении показателя ТИ (рис. 8, А).

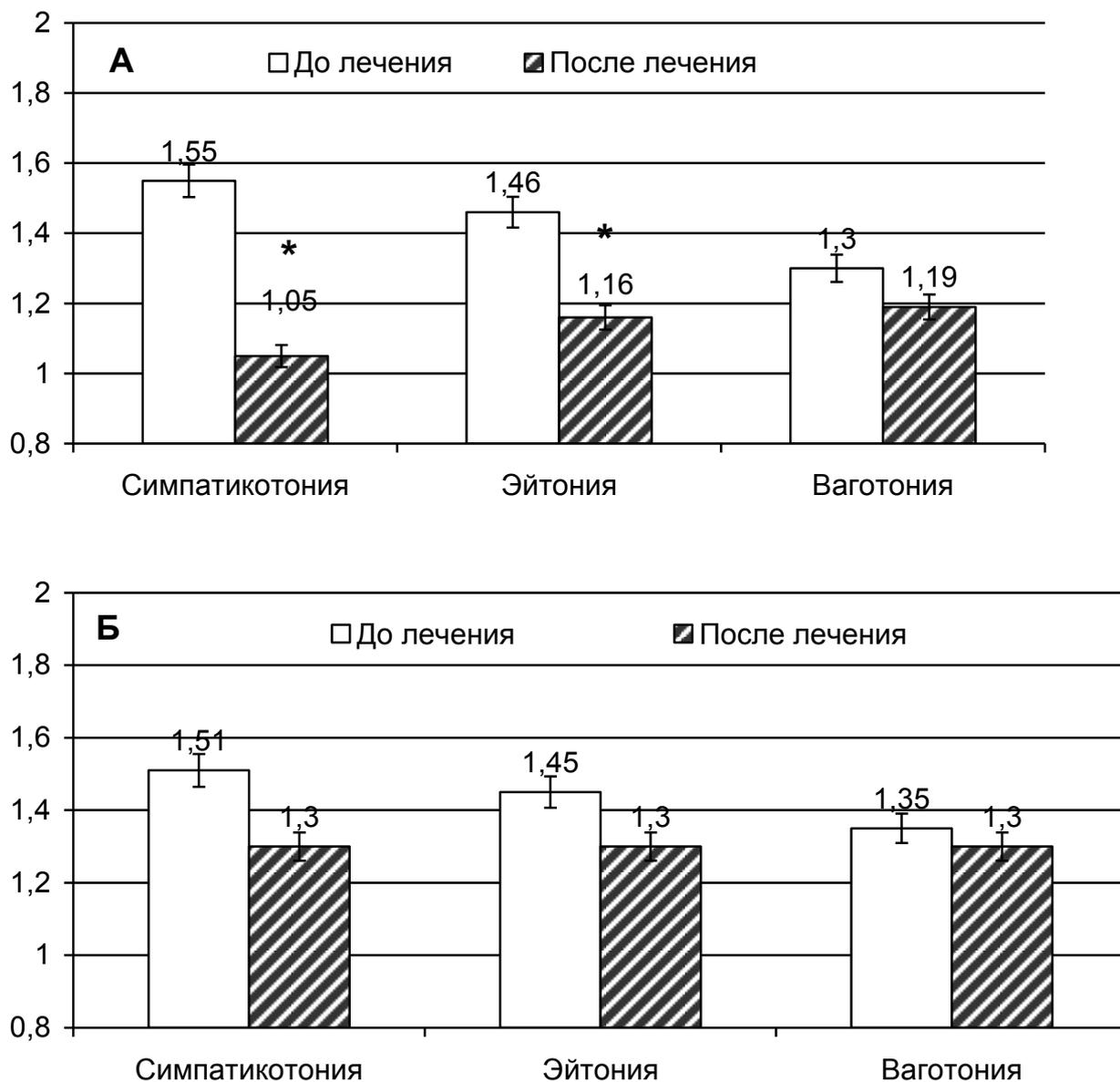


Рис. 8. Средние показатели ТИ у пациентов основной (фрагмент А) и контрольной (фрагмент Б) групп с различным вегетативным тонусом. По оси ординат – показатели ТИ, выраженные в единицах
Примечания: * - $P < 0,05$ – достоверные различия исследуемых показателей (критерий АНОВА, сопровождающийся пост-хок тестом Ньюман-Куллиз).

У подростков контрольной группы в результате проведенного лечения была зарегистрирована тенденция к снижению ТИ – исследуемые показатели до и после лечения различались в среднем на 3.7 – 13.9% ($P > 0,05$; Рис. 8, Б).

Таким образом, в результате проведенного комплекса клинических наблюдений у подростков с СВД под влиянием проводимого лечения с использованием ноофена выявлено уменьшение симпатических влияний (симпатолитическое действие), а также на механизмы двигательной гиперактивности, треморогенеза.

У исходно хорошо адаптирующихся пациентов (по состоянию «вегетативного портрета», характеристик ряда моторных показателей, изменений центральной и церебральной гемодинамики, наличию и интенсивности и частоты вегетативных пароксизмов и пр.) после проведенного лечения, также происходили изменения ТИ в сторону нормализации. Максимальный положительный эффект ($P < 0,05$), также был достигнут в случаях симпатической направленности ВТ. Следовательно, в клинических условиях подтверждены вегетотропный, преимущественно симпатиколитический, а также адаптогенный эффекты ноофена.

Известно более широкое распространение и/или усиление Т в случаях пароксизмального течения вегетативных дисфункций. При последующим за терапией купированием ВК, существенное снижение ТИ зарегистрировано в основной группе. В контрольной группе выявлена тенденция к снижению ТИ. Отмеченное можно рассматривать как антипароксизмальный эффект в отношении к ВК, который характерен для транквилизаторов.

Возможно, положительный клинический эффект препарата при лечении СВД связан с улучшением метаболизма, выраженности биохимических и нейромедиаторных процессов в ответственных структурах ЦНС и ВНС [8, 10-12, 24]. Отмеченные эффекты, в первую очередь, направлены на улучшение механизма «обратной связи» в корково-подкорковых нейрональных проекциях [6, 12, 19], усиление активности паллидо-стриарных, лимбико-ретикулярных образований и структур стволового уровня, сопровождавшиеся ликвидацией

эмоциональных наслоений, проявлений психовегетативных дисфункций, их кризового течения непосредственно влияющие на возникновение и поддержание тремора и других гиперкинезов.

С учетом отмеченного выше видно, что эффективность ноофена подтверждена положительными клиническими и электрофизиологическими результатами при лечении обследованного контингента подростков с СВД и превалировании гиперкинетических проявлений. При этом оказываются корректирующие воздействия на основные звенья патогенеза СВД и треморогенеза, что дает нам основание говорить о целесообразности использования препарата, его положительной патогенетической направленности с учетом разработанной концепции о «комплексной патогенетической терапии» [25].

В дальнейших публикациях планируется детальное исследование клинической эффективности и механизмов реализации нейропротективных эффектов ноофена.

Выводы.

1. Тремор - объективный признак вегетативных дисфункций, связанных с нарушением сосудистой регуляции, а также функциональной дезадаптации организма в подобных условиях.
2. Клинико-электрофизиологические результаты комплексного лечения с использованием ноофена подразумевают улучшение механизма «обратной связи» в корково-подкорковых нейрональных проекциях. Учитывая патогенетические механизмы треморогенеза, можно предположить усиление активности паллидо-стриарных, лимбико-ретикулярных образований и структур стволового уровня, ликвидации проявлений психовегетативных дисфункций в т.ч. "панических атак", непосредственно влияющие на возникновение и поддержание тремора.
3. Включение ноофена в комплексную терапию вегетативной патологии адекватно и эффективно позволяет стабилизировать «вегетативный портрет», нормализовывать церебральную гемодинамику,

психометрические показатели, коморбидные вегетативным дисфункциям, и некоторые нейромоторные показатели. Ноофен обладает также симпатиколитическим действием.

4. Эффективность ноофена подтверждена положительными клиническими результатами, оказывает корригирующие воздействия на состояние вегетативной системы, а основные звенья дрожательного гиперкинеза, что дает основание говорить о патогенетической целесообразности применения препарата в условиях данной патологии у подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 752 с.
2. Вейн А.М. Синдром вегетативной дистонии / А. М. Вейн // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1989. – Т. 89, Вып. 10. – С. 13 - 19.
3. Путилина М.В. Лечение головокружений при вегетативных дисфункциях / М.В. Путилина // Consilium Medicum. – 2008. - Т. 10, № 7. - С 96 - 98.
4. Казначеев В. П. Адаптация и конституция человека / В.П. Казначеев, С.В. Казначеев. - Новосибирск, 1986. – 120 с.
5. Боголепов Н. К. Клинические лекции по невропатологии / Н. К. Боголепов. - М. : Медицина, 1971. -190 с.
6. Орехова М. Г. Клиника, патогенез и лечение нарушений двигательной сферы у больных невротоподобными состояниями / М. Г. Орехова. - Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : К., 1991. –23 с.
7. Бобин С. М. Изменение показателей личностного статуса и статокINETической системы у больных вегетативными дисфункциями / С. М. Бобин, В. Р. Гофман // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. - №9. – С. 11 - 16.
8. Курако Ю. Л. Треморогенез: взгляд на проблему / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, О. М. Стоянов // Интегративна антропология. – 2004, №2. – С. 51 - 54.
9. Курако Ю. Л. Особенности комплексной терапии тремора позы и положения / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, А. Н. Стоянов // Здравоохр. Башкортостана. - 2000. Вып. 2. - С. 95 - 96.
10. Хайтович М. В. Порухення когнітивних функцій у дітей з вегетативними дисфункціями та їх корекція ноофеном / М. В. Хайтович // Педиатрія, акушерство и гинекологія. – 2002. - № 5. – С. 84 – 86.
11. Волчанский Е. И. Первый опыт клинического изучения влияния фенибута и аминалона на системное артериальное давление у детей с

- сосудистыми дистониями / Е. И. Волчанский / Труды Волгоградского ГМИ. – 1979. – Т. 31, Вып. 3
12. Влияние курсового лечения ноофеном на двигательную активность, когнитивные функции и психоэмоциональное состояние у больных болезнью Паркинсона / [Карабань И.Н., Луханина Е.П., Мельник Н.А., Березецкая Н.М.] // Укр.вісник психоневрології. – 2008. - Т. 14, Вип. 1 (46). – С. 46 - 50.
 13. Физические методы в лечении и медицинской реабилитации больных и инвалидов / [Самосюк И. З., Чухраев Н. В., Зубкова С. Т. и др.]. - К. : Здоров'я, 2004. - 624 с.
 14. Zigmond A. S. The Hospital Anxiety and Depression scale / A. S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. - 1983. - Vol. 67. - P. 361 - 370.
 15. Ранняя диагностика и лечение депрессии в общей медицинской практике (Гелариум-тест) / [Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Астапов Ю.Н., Иванцова Г.В.] // Украинская военно-медицинская академия, Киев – 2003. – С. 12 - 23.
 16. Свид С. Особенности клиники и коррекция синдрома вегетативной дистонии у больных дисциркуляторной энцефалопатией / С. Свид. – Автореф. дис. ... к.мед.н. : Харьков, 1993. – 25 с.
 17. Справочник по клинической нейровегетологии. /Под ред. В. А. Берсеньева, Г. П. Губы, О.А. Пятака. – К. : Здоров'я, 1990. –238 с.
 18. Петелин Л. С. Экстрапирамидные гиперкинезы / Л. С. Петелин. - М. : Медицина, 1970. – 259 с.
 19. Петелин Л. С. Дрожание / Л. С. Петелин. – БМЭ. -Т.7.- М. : Сов. энциклопедия, 1977. – С. 482 - 484.
 20. Высоцкий Г. Я. / Г. Я. Высоцкий, И. А. Митрофанова // Здравоохр. Казахстана. – 1987. - №5. – С. 63 - 65.
 21. А.С. 1695885 СССР. МКИ А 61 В 5/16, 5/11 Датчик тремора / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов, В. Е. Волянский. - Оpubл. 7.12.91, Бюлл. №45.
 22. Патент Украины 20160. МКИ А 61 В 5/10, 5/16. Датчик тремометра / Ю. Л. Курако, О. М. Стоянов. - Оpubл. 25.12.97, Бюлл. №6.
 23. Курако Ю. Л. Тремор в клинической неврологии / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов. – Одесса : ОГМУ, 2000. – 128 с.
 24. Волошин П. В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. - М. : МЕДпресс-информ, 2005. – С 346 - 348.
 25. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы/ Г. Н. Крыжановский. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.

ЭНДОНАЗАЛЬНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИИ

Вегетативная нервная система (ВНС) - главный регулятор функционирования организма. Ее универсальность в развитии физиологических и патологических процессов определяется адаптационно-трофической ролью, которая основывается на поддержке гомеостаза - основы существования человека. ВНС обеспечивает работу различных органов и систем в ординарных и стрессовых условиях, а также оперативное и стратегическое управление адаптацией в целостном организме. Дефицит вегетативной регуляции может привести к развитию ряда синдромов, пароксизмальных состояний, дисфункции внутренних органов, дистрофических нарушений, секреторных, нейроэндокринных, нейроиммунных расстройств и др.

Патология ВНС из сугубо медицинской переросла в социально-экономическую проблему государственного значения, что в первую очередь обусловлено ее распространенностью, достигающей, начиная с пубертатного возраста, 80 % [1, 2]. Число «инвалидов вегетативной системы» возросло в 24 раза по сравнению с несколькими десятилетиями тому назад [1], поэтому важнейшей задачей современной медицины и неврологии, в частности, является повышение эффективности «нейровегетативной терапии».

Цель работы – обзор и критический анализ собственных экспериментально-клинических данных, а также результатов аналогичных исследований других специалистов, направленных на повышение эффективности нейрофармакотерапии заболеваний ВНС.

1. Клинико-экспериментальное обоснование эндоназального пути введения фармакологических препаратов

Известно, что раздражение слизистой оболочки носа вносит значительные изменения в вегетативное, в т.ч. сосудистое реагирование организма. При этом, включаются эффекты назо-бульбарного, ольфакто-

прессорного, рино-кардиального и других феноменов. Важным моментом надсегментарного взаимовлияния ВНС с ЦНС являются ольфакто-вегетативные магистрали для быстрой доставки информации в передний отдел гипоталамуса («центр обонятельно-висцеральной корреляции»). В свою очередь, гипоталамус связан со всеми важными структурами ЦНС, в том числе со стволовыми образованиями мозга, другими этажами нервной системы [3-5].

Электротерапия является активным методом воздействия на ВНС. В её основе, помимо рефлекторных влияний, лежат физико-химические, метаболические и клеточно-тканевые реакции, что, дополнительно к общему позитивному терапевтическому эффекту, способствует улучшению адаптивно-регуляторной функции ВНС [6-8]. В структуре общей реакции организма на электровоздействие следует учитывать ряд комплексных последовательно развивающихся реакций: феномен «электротранквилизации» [9-12], непосредственная активация стволовых образований со стимуляцией стволового сосудодвигательного центра, воздействие на феномен ауторегуляции церебрального кровотока (особенно на его миогенный компонент), улучшение интегративной (в т. ч. межполушарной) деятельности неспецифических систем мозга, что проявляется редукцией астенических, психо-эмоциональных наслоений, когнитивных функций и др. [7, 13]. Необходимо учитывать симпатические и вагальные эффекты электротерапии, влияния на блуждающий, лицевой, языкоглоточный, подъязычный, тройничный нервы, адаптацию ВНС и ЦНС, стимуляцию двигательной активности, экстрапирамидных тоническо-моторных функций [14-16].

Следовательно, электротерапия - эффективный вегетотропный лечебный метод, который традиционно применяется с лечебной целью на кафедре неврологии ОНМедУ (А.С.СССР. № 1804859; Патенты Украины №№ 41763; 64088; 28164; 88797; 24453; 86098; 70543; 89234).

Актуальным является вопрос повышения эффективности терапии, поэтому мы в течение последних лет интенсивно занялись вопросами экспериментально-клинического обоснования данной проблемы. Сложность ситуации заключается

в анатомо-физиологическом построении мозга и организации ВНС и ЦНС в целом. При любом поражении клеточно-тканевого субстрата ЦНС необходимым является фармакотерапия, однако, в этом случае существенным затруднением для непосредственного воздействия любого системно введенного препарата на субстрат-мишень является наличие и функционирование гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Заметим при этом, что по причине наличия в ней ГЭБ ЦНС представляет собой иммуно-независимую систему, дополнительным подтверждением чего является отсутствие лимфооттока и малого числа находящихся в ней моноцитов и лимфоцитов. Более того, ЦНС можно назвать специализированной иммунной системой [18], потому что имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иммунные и воспалительные реакции инициируются в ЦНС либо в качестве немедленной ответной реакции, либо как вариант сформированного иммунного ответа замедленного действия с вовлечением в него периферических нервных тканей.

Из всего приведенного следует важнейший вывод, который стал первопричиной наших экспериментально-клинических умозаключений: для повышения эффективности терапии нервных заболеваний, в особенности нарушенных вегетативных функций, следует применить принципиально новый методологический подход «доставки» лекарственных препаратов непосредственно к очагу поражения, (крайне желательно!) минуя ГЭБ. При сочетанном применении электротерапии и лекарственных средств возможно достижение, во-первых, взаимопотенцирующего эффекта и, во-вторых, возможным становится достижение достаточно неожиданных эффектов [15, 19].

Метод эндоназального (ЭН) электрофореза (ЭФ) в полной мере позволяет использовать наиболее важные анатомо-физиологические связи обонятельного анализатора с ЦНС, вегетативными образованиями различного уровня, передними отделами гипоталамуса [20], волокнами тройничного нерва, ретикулярной формацией (РФ) продолговатого мозга (особенно задние отделы носовой полости), ядрами ствола и другими нервными структурами, находящимися под контролем ВНС. Показано, что ЭН ЭФ способствует

повышению эффективности даже незначительных химических раздражителей с проникновением их в церебральный кровоток, минуя ГЭБ [14, 20-22].

Следовательно, используя анатомо-физиологические преимущества ЭН пути введения фармакологических препаратов, наиважнейшим из которых является возможность фармакотерапии «в обход» ГЭБ, при ЭН ЭФ можно осуществлять патогенетически ориентированную терапию вегетативной и сосудистой патологии мозга, корректировать функциональный тонус церебральных структур (используя специфические «входы» гипоталамуса) ВНС, которые непосредственно регулируют состояние сердечно-сосудистой системы (специфические «выходы»), сосудистый тонус, величину давления крови, работу сердца и другие витальные показатели. Подобный вариант терапии позволяет воздействовать на сегментарные вегетативные образования (синокаротидный узел, вагус, вспомогательные периферические вазомоторные аппараты и др.), имеющие ведущее значение в развитии и клиническом течении вегето-сосудистых дистоний, синокаротидном синдроме, синкопальных и кризовых состояниях, слабости синусового узла, вагусных сосудистых и цефалгических синдромах, висцеральных автономных невропатиях, большинства клинических проявлений соматической патологии.

2. Общность патофизиологических механизмов травматических и ишемических повреждений мозга

В результате проведения серии экспериментальных исследований нами доказана целесообразность и эффективность ЭН введения активаторов клеточного метаболизма эндогенного происхождения при травматических и ишемических повреждениях мозга (ТИПМ) [22-25], патогенетические (в т.ч. молекулярные) механизмы которых подобны [13, 25] и в них активно участвует ВНС [26, 27]. Инициальным альтерирующим процессом является ишемия, что отражается на структуре и морфологии паренхимы мозга [27]. Патофизиологические механизмы ТИПМ инициируются чрезмерным количеством высвободившихся возбуждающих аминокислот вызывающих

повреждение нейронов по типу «уничтожения аксонов» [28]. При этом «триггерным» фактором является активация глутаматных (преимущественно ионотропных, например NMDA) рецепторов, повышающих до токсических уровней внутриклеточную концентрацию свободного кальция, азотсодержащих компонентов (в т. ч. высокореактивного оксида азота), а также резкое усиление образования активных альтерирующих радикалов с симультанным снижением выраженности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты [29-31], иначе – «окислительный стресс».

Формируется замкнутый патологический круг, в котором можно четко проследить каскад взаимосвязанных патологических реакций: повреждение нейронов способствуют усилению выработки возбуждающих нейротрансмиттеров, дефицита макроэргических субстанций, накоплению свободного кальция, оксида азота, провоспалительных цитокинов и прочих субстанций, что в совокупности в свою очередь «запускает» усиление выраженности процессов липопероксидации [29]. Активные радикалы при этом дестабилизируют работу клеточных мембран и, усиливая тем самым выраженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), способствуют избыточному поступлению глутамата, ионов кальция и прочих активных компонентов через микродефекты внутрь клетки, что в совокупности своей является патогенетическими механизмами апоптотической и некротической гибели нейронов.

С активацией ПОЛ и связанным с этим угнетением выраженности антиоксидантной защиты, как одним из звеньев патогенеза ТИПМ, связаны основные направления поиска фармакологического лечения названных патологических состояний. Данные литературы подтверждают ведущую роль интенсификации процессов липопероксидации в развитии нейродегенеративных состояний [26, 32, 33]. Токсичность, индуцированная гиперактивация нейромедиаторной системы возбуждающих аминокислот (эксайтотоксичность), повреждение клеточных мембран и митохондрий как их основных энергетических ресурсов, интенсификация процессов ПОЛ,

гиперсекреция провоспалительных цитокинов и факторов роста, воспаление, апоптоз часто рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для разработки схем терапевтического воздействия, что, впрочем не вызывает существенного прорыва в лечении ТИПМ [28].

Учитывая разнообразие патобиохимических, патоморфологических и других механизмов, логично предположить, что воздействие на них может дополнительно влиять на выживаемость нейронов в данных условиях.

Известно активное участие ВНС в инициации, сопровождении и развитии ТИПМ, что проявляется клинически в вегетативных дисфункциях различных этажей ВНС, равно как при остром и хроническом периодах ТИПМ. В некоторых случаях нарушение функционирования ВНС превалирует или является единственным симптомокомплексом в виде проявления синдрома вегетативной дистонии.

Структурные нарушения и нарушения вегетативной регуляции проявляются в виде дезорганизации биоэлектrogenеза глубинных неспецифических структур. В экспериментальных условиях на модели механической закрытой ЧМТ показаны выраженные ЭЭГ-изменения в лимбических структурах, в вентральном гиппокампе, миндалине, ретикулярной части черной субстанции, хвостатом ядре [32]. Проведенная пептидергическая вегетотропная терапия травмированных животных указывала на существенное ($P < 0,05$) снижение мощности генерации биоэлектрических потенциалов, в особенности вентральным гиппокампом и структурами лимбической системы. Паттерн ЭЭГ через 14 дней после травмы с введением нейропептидов не различался от фоновой активности от крыс в контроле (Рис. 1).

При экспериментальном изучении локомоции животных с ТИПМ в тесте «открытое поле», выявлено значительное угнетение двигательной активности, развившееся, вероятно, в результате изменений корково-подкорковых взаимоотношений при формировании сложных двигательных команд, с вовлечением фронтальной коры, хвостатого ядра, черной субстанции,

вентрального гиппокампа и других непосредственно связанных с вегетативной регуляцией структур мозга [23].

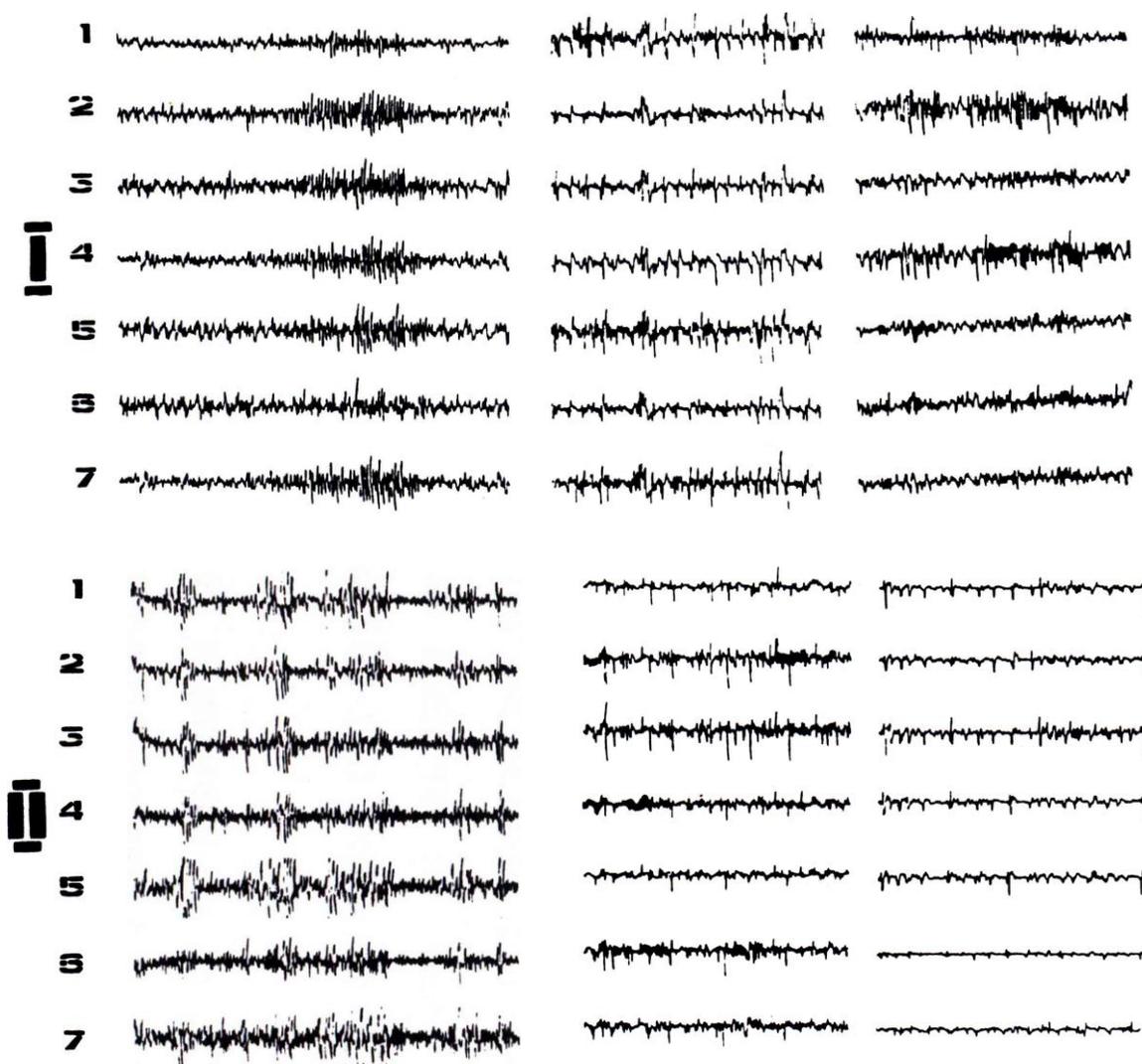


Рис. 1. Влияние нейропептидного комплекса на изменения электрической активности мозга крыс с ЧМТ.

I – ЭЭГ изменения у крыс с ЧМТ, которым в течение 14 суток вводили физиологический раствор NaCl (0,45 мл, в/бр).

II – ЭЭГ изменения у крыс с ЧМТ, которым в течение 14 суток вводили солкосерил (40 мг/кг, в/бр). Фрагменты А, Б и В, соответственно, регистрация через 1, 7 и 14 дней после нанесения ЧМТ. Обозначения: 1-7, соответственно, вентральный гиппокамп, верхние бугорки четверохолмия, миндалина, сенсомоторная кора, ретикулярная часть черного вещества, хвостатое ядро и энторинальная кора.

На фрагментах А и Б - калибровка 300 мкВ, на фрагменте В – калибровка 200 мкВ. Отметка времени на всех фрагментах – 1 с.

Пептидергические средства способствовали восстановлению детерминируемых фронтальной корой, лимбической системой и вышеперечисленными подкорковыми образованиями ЦНС, адекватного поведения животных, переключения на формирование новых программ поведения (когнитивные функции) при подаче внешних раздражений после повреждения [22].

Некоторые макро- и микроскопические патоморфологические изменения, выявленные при травме ЦНС у животных, указывают на нарастание дисгемических и гидропических функциональных, а впоследствии и дистрофических нарушений в нейронах и сосудах мозга. Причем наличие диапедезных экстравазатов ангионевротического характера обнаружены вдали от очага непосредственного повреждения мозга. Происходило прогрессирование реактивных и репаративных процессов на фоне регресса отека мозга. Зарегистрированы благоприятные патоморфологические изменения в участках коры мозга и гиппокампа.

Сосудистые дисгемии в вентральном и дорзальном гиппокампе вызывали структурные изменения нейронов (гиперхромия цито- и кариоплазмы) отростков. Наряду с этим обнаруживались нейроны с признаками дистрофии и хроматолизом различной степени выраженности (см. Рис. 2 в главе № 1).

Наличие «неполного микронекроза», по-видимому, во многом обуславливают нейровегетативный дефицит в отдаленном периоде повреждения мозга.

Использование в терапии нейропептидных комплексов эндогенного происхождения позволяло в течение двух недель после травмы уменьшить отек паренхимы, периваскулярных пространств и оболочек мозга, явления дистонии в сосудах. При этом более длительный срок сохранялось венозное полнокровие и регионарная гиперемия капиллярной сети преимущественно в гипоталамо-гипофизарных отделах мозга (см. Рис. 3 в главе № 1), что указывало на продолжающиеся морфофункциональные и сосудистые изменения с заинтересованностью надсегментарных отделов ВНС [23].

3. Антиоксидантные эффекты пептидергических препаратов

Следующим аспектом изучения структурно-метаболических изменений нервной системы были исследования процессов липопероксидации и активности антирадикальных факторов как однонаправленных патофизиологических механизмов повреждения мозга при ишемии и травме. На основании описанных выше феноменов [34] получены экспериментальные данные, которые логично встраиваются в общее понимание патофизиологических механизмов повреждения клеточных мембран в условиях ТИПМ [34], а также соответствуют результатам, указывающим на усиление процессов ПОЛ и снижении активности антирадикальной защиты при неврологических заболеваниях [35]. Это является причиной развития каскадных патофизиологических изменений (тканевых, сосудистых и др.).

Установлено, что использование пептидергических средств способно предупредить ишемическую гибель нейронов, снизить выраженность процессов липопероксидации и усилить активность ферментативного звена антиоксидантной защиты (нормализации концентрации малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, а также активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) [25, 32, 34].

Подтверждены антиоксидантные эффекты, ускорение репаративных и регенеративных процессов, путем пролиферации и миграции клеток непосредственно в очаг поражения. Зафиксировано облегчение утилизации кислорода и стимуляция транспорта глюкозы клетками в условиях гипоксии и истощения метаболических ресурсов, что во многом объясняет эффективность нейропептидного комплекса в коррекции основных патогенетических звеньев вегетативно-сосудистых дисгемий мозга [14, 20, 22, 36].

4. Эффективность эндоназального введения фармакологических препаратов при травматических и ишемических повреждениях мозга

На основании вышеизложенных эффектов солкосерила на моделях ишемии и травмы, нами экспериментально протестированы различные пути их

введения и дозировки [25]. Были изучены внутрибрюшинный (в/бр) и ЭН пути введения с учетом патофизиологических механизмов ТИПМ. Исследовали и оценивали степень выраженности агрессивно-оборонительного поведения в контексте адаптации организма в экстремальных условиях. Проведена стереотаксическая имплантация электродов в вентральный гиппокамп, миндалину, хвостатое ядро, ретикулярную часть черной субстанции, верхние бугорки четверохолмия, различные отделы мозговой коры [22, 23].

Для выяснения патогенетических механизмов моторных и когнитивных нарушений при ишемии мозга изучали особенности формирования условного рефлекса у крыс с использованием радиального лабиринта (обучение), сохранение сформированного условного рефлекса (память), сопротивление угасанию последнего [35, 37].

При ишемии мозга были выявлены значительные нарушения процессов обучения и памяти, которые проявлялись ухудшением формирования условных рефлексов, затруднением хранения энграммы сформированной в результате предварительного обучения, ускорением угасания условного рефлекса активного избегания. Показанные положительные мнестические эффекты нейропептидных фрагментов являются экспериментальным обоснованием целесообразности его включения в комплексную терапию сосудистых и вегетативных дисгемий.

При ЭН введении солкосерила выраженность агрессивно-оборонительного поведения крыс уже на 7 сутки с момента повреждения мозга была ниже ($P < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями у крыс, которым препарат не вводили. Важно, что эффективность корректирующего воздействия в условиях ЭН введения препарата существенно превысила таковую при в/бр введении равнозначного его количества (по 20 мг/кг; $P < 0,05$) [3, 25]. Схожий эффект ЭН применения лекарственных средств продемонстрировали и другие авторы при лечении нейропатологических синдромов [3, 7, 38, 39].

Показаны были идентичные параметры ЭЭГ-картины мозга у травмированных крыс при ЭН (20 мг/кг) и в/бр (40 мг/кг) введениях препарата [25]. Следовательно, под влиянием ЭН нейровоздействия нормализация биоэлектрической активности мозга у травмированных животных наступает уже на 7 сутки. Эффективным оказался ЭН способ введения нейропептидного комплекса в двукратно меньшей дозе. Кроме этого, в этих условиях оказывалось минимальное стрессовое влияние по сравнению с системным введением препарата, что важно при наличии вегетативных и психовегетативных дисфункций, сопровождающих патологический процесс [25].

В неврологической клинике нами также описан эффект «малых доз» (стимулирующая дозировка) олигопептидов в терапии хронической ишемии мозга [8]. При этом во всех наблюдениях отмечено улучшение состояния больных. Наиболее выраженные благоприятные изменения объективного исследования произошли в показателях высшей нервной деятельности, в частности – памяти ($P < 0,01$), явлений интерференционного торможения ($P < 0,02$), кратковременной памяти, продуктивности запоминания ($P < 0,05$). Отмечена нормализация показателей «вегетативного портрета» пациентов (снижение выраженности симпатической реактивности и избыточное обеспечение различных видов деятельности), а также тенденция к снижению уровня тревожности [16].

На протяжении ряда лет нами с успехом используются способы лечения нейровегетативных дисфункций при повреждении всех отделов нервной системы - Патенты Украины № 28164 (2007) и № 88797 (2009) [3, 17, 21]. Разработанный электрофармакологический лечебный комплекс непосредственно воздействует на центральные вегетативные образования, регулирует уровень глюкозы крови, секреторно-моторную функцию желудочно-кишечного тракта, нормализует состояние адренергической (как контринсулярной) системы, а также реологические свойства крови [3, 14]. ЭН гальванизация, дополнительно к указанным выше эффектам, улучшала микроциркуляцию, трофические и регенераторные механизмы, ликвидировала

нейровегетативные боли, корригировала состояние симпатoadренальной системы, холинергическую нейротрансмиссию, активность нейро-эндокрино-иммунной регулирующей системы [25].

Таким образом, при различных поражениях мозга необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности ольфакторного аппарата и его возможности, а также многообразные патофизиологические механизмы этих состояний. В данных условиях патогенетически оправданными являются положительные терапевтические эффекты ЭН введения олигопептидов с помощью ЭФ, что в свою очередь нормализует функциональное состояние церебральных и сегментарно-периферических вегетативных структур и всего организма в целом.

Разработанный способ лечения нами широко используется в комплексной терапии вегетативных расстройств различных уровней организации ВНС, при хронической ишемии мозга, церебральной ангиодистонии, вазомоторных дисфункций слизистой оболочки носа, висцеральных нарушениях вегетативного регулирования.

Выводы.

1. Полученные данные подтверждают ряд положений более ранних клинико-экспериментальных исследований о механизмах действия, патогенетической эффективности использования нейропептидов.

2. Действие солкосерила в эксперименте снижало мощность генерации биоэлектрических потенциалов ЭЭГ животных, в т.ч. в вегетативных образованиях – глубинных структурах (вентральный гиппокамп и лимбической системы мозга). Паттерн ЭЭГ через 14 дней после повреждения мозга не различался с фоновой активностью у крыс в контрольных наблюдениях.

3. Пептидергические средства как активаторы клеточного метаболизма положительно влияли на двигательную активность животных, поведенческие, когнитивные функции, начиная с 10 дня после повреждения, что подтверждалось нормализацией горизонтальной, а также вертикальной активности. Эти показатели можно рассматривать как адаптацию к стрессу.

4. Использование нейропептидных комплексов способствовало качественно и количественной нормализации морфологической структуры ствола и среднего мозга животных после ишемического или травматического повреждения.

5. Одним из механизмов реализации нейропротективного эффекта пептидергических препаратов является их антиоксидантное действие с нормализацией концентрации МДА и ДК; активности каталазы СОД и ГП.

6. Эндоназальное введение пептидов позволяет использовать эффект «малых доз» с выраженным стимулирующим действием на вегетативные образования различных уровней организации. Это обстоятельство снижает медикаментозную нагрузку и минимизирует побочные эффекты.

7. Использование ольфакто-вегетативных магистралей с непосредственной доставкой пептидергических компонентов в гипоталамус, связей с другими подразделениями ЦНС и ниже лежащими этажами ВНС укорачивает сроки и более эффективно влияет на восстановление вегетативного гомеостазиса.

8. ЭН гальванизация усиливает ряд положительных эффектов медикаментозного воздействия, являлась «триггером восстановительных процессов на различных уровнях организации ВНС с «электротранквилизирующим» действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / [Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Воробьева О. В. и др.]. – М. : Мед. информ. агенство, 2003. – 749 с.
2. Вейн А. М. Заболевания ВНС: под ред. А. М. Вейна / А. М. Вейн. – М. : Медицина, 2001. – 634 с.
3. Стоянов А. Н. Возможности интраназального введения лекарственных средств при патологии ЦНС / А. Н. Стоянов, Г. А. Волохова, Р. С. Вастьянов // Вестник физиотер. курортол. – 2009. – №2. – С.37-39.
4. Сазонова Е. А. Немедикаментозная коррекция вегетативных дисфункций в разных возрастных группах / Е. А. Сазонова. - Автореф... к мед.н. - Оренбург, 2007. - 23 с.

5. Стрелкова Н. И. Физические методы лечения в неврологии / Н. И. Стрелкова. – М., 1991. – 320 с.
6. Кассиль Г. Н. Назальный электрофорез / Г. Н. Кассиль // Сов. мед. – 1960. – №7. – С. 95-98.
7. Пенионжкевич Д. Ю. Новый метод восстановительного лечения нарушений церебрального метаболизма электрофорезом мексидолом / Д. Ю. Пенионжкевич // Бюлл. эксперим биол. мед. – 2006. – Прил. 1. – С. 56-65.
8. Предварительные данные об опыте применения малых доз солкосерила в лечении больных ДЭ / [Курако Ю. Л., Герцев Н. Ф., Стоянов А. Н., Чемересюк И. Г.] // Врач. дело. – 2004. – № 1. – С. 79-80.
9. Волошина О. Б. Принципи сполученого застосування фармакологічних препаратів і лікувальних фізичних чинників / О. Б. Волошина // Вестн. физиотер. курортол. – 2002. – № 1. – С. 82-87.
10. Гурленя А. М. Физиотерапия и курортология нервных болезней. / А. М. Гурленя, Г. Е. Багель. – Мн., 1989. – 398 с.
11. Комарова Л. А. Применение электрофореза но-шпы методом электротранквилизации в лечении гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии / Л. А. Комарова, Г. И. Егорова, А. Г. Шиман // Вопр. курортол. физиотер. и леч. физкультуры. – 1994. – № 3. – С. 6-8.
12. Оржешковский В. В. Физические методы в комплексном лечении больных церебральной венозной дистонией / В. В. Оржешковский // Вестн. физиотер. курортол. – 1997. – № 1. – С. 56-60.
13. Волохова Г. А. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной ЧМТ / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // Солкосерил. – Киев : Межд. неврол. журн. - 2008. – С. 56-69.
14. Пат. 88797 С2 Україна, МПК (2009) А 61N 1/30, N 31/4353 Спосіб лікування вегетативних дисфункцій при неврологічних ускладненнях цукрового діабету / [Стоянов О. М., Сон А. С., Волохова Г. О., Прокопенко О. Б.]; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. - № а200708740; заявл. 30.07.2007 ; опубл. 25.11.2009. Бюл. № 22 – 3 с.
15. Мироненко Т. В. Применение фармакофизиотерапии в лечении больных неврастенией / Т. В. Мироненко // Укр. вісн. психоневрол. – 1998. – Т. 6, Вип. 3. – С. 42-44.
16. Стоянов А. Н. Висцеральные автономные невропатии/ [Стоянов А. Н., Перстнев А. И., Лебедь Е. П., Порокопенко Е. Б. / Проблемні питання ендокринології у віковому аспекті. - Матер. науч.- практ. конф. – К., 2009. – С. 107-108.
17. Стоянов О. М. Лікування вегетативних дисфункцій при неврологічних ускладненнях цукрового діабету / О. М. Стоянов, Г. О. Волохова // Карпатські читання. – Матер. Першої наук.- практ. школи неврологів. – Ужгород, 2007. – С.19-20.

18. Ransohoff R. M. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system / R. M. Ransohoff, P. Kivisakk, G. Kidd // *Nat. Rev. Immunol.* - 2003. - Vol. 3. - P. 569-581.
19. Мудрова О. А. Вегетомодулирующий эффект эндоназального седуксен-электрофореза / О. А. Мудрова // *Сб. трудов неврологической клиники ВМА.* – СПб, 1997. – С 181.
20. Стоянов А. Н. Особенности развития обонятельного анализатора с позиций эволюционной вегетологии / А. Н. Стоянов // *Интегративна антропология.* –2008. – №1. – С. 29-33.
21. Пат. 28164 А Україна, МПК (2006) А 61N 1/18, N 1/20 Спосіб лікування вегетативних дисфункцій при неврологічних ускладненнях цукрового діабету / [Стоянов О. М., Сон А. С., Волохова Г. О., Прокопенко О. Б.]; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. - № u200708740; заявл. 30.07.2007; опубл. 26.11.2007. Бюл. № 9 – 3 с.
22. Волохова Г. А. Влияние солкосерила на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // *Межд. невр. журн.* – 2008. – №2. – С. 51-57.
23. Волохова Г. А. Влияние солкосерила на моторную активность крыс при ишемическом инсульте / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // *Актуальні проблеми транспортн. мед.* – 2008. – № 6. – С. 111-114.
24. Волохова Г. А. Оптимизация комплексного лечения травматического повреждения мозга в эксперименте / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // *Межд. невр. журн.* – 2008. – №4. – С. 49-55.
25. Волохова Г. О. Дослідження впливу різних доз та введення солкосерилу на його активність у щурів із ЧМТ / Г. О. Волохова, О. М. Стоянов // *Солкосерил.* – Киев : Межд. неврол. журн. - 2008. – С. 47-56.
26. Niizuma K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival / K. Niizuma, H. Endo, P. H. Chan // *J. Neurochem.* – 2009. – Vol. 109, suppl.1. – P. 133-138.
27. Cowan W. M. The efferent connection of the suprahypothalamic nucleus of the hypothalamus / W. M. Cowan // *J. Compar. Neurol.* – 1975. – Vol. 110. – P. 1-12.
28. Deecke L. Low dose acetylsalicylic acid in secondary prevention of stroke / L. Deecke, K. Zeiler // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1993. – Bd. 105, № 17. – S. 485-487.
29. Болдырев А. А. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге / А. А. Болдырев, М. Л. Куклей // *Нейрохимия.* – 1996. – Т.13. – С. 25-29.
30. Ельский В. Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В. Н. Ельский, С .В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 240 с.
31. Mathias C. J. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System.* 4 Edition / C. J. Mathias, R. Bannister. – Oxford : Oxford University Press, 2002. – 342 p

32. Волохова Г. А. Солкосерил индуцированная нормализация патоморфологических нарушений структур мозга при ЧМТ в условиях эксперимента / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. – 2008. – № 3. – С. 49-54.
33. Модельные коразоловые судороги сопровождающиеся усилением генерации окиси азота и устраняющиеся мексидолом и альфа-токоферолом / [Вицкова Г. Ю., Наркевич В. Б., Микоян В. Д., Башкатова В. Д.] // Эксперимент. клин. фармакол. – 2003. – №4. – С. 13-17.
34. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга при ЧМТ и инсульте / [Волохова Г. А., Стоянов А. Н., Дрибина С. И., Вастьянов Р. С.] // Укр. неврол. журн. – 2010. – №1. – С. 112-119.
35. Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders Rome criteria / Drossman D. A. et al. // Gut. -1999. – Vol. 45, N 2. -Suppl. 2.- P. 1-81.
36. Стоянов А. Н. Эволюция обонятельного анализатора как основы вегетативного функционирования / А.Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. – 2008. – № 3. – С.49-54
37. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высш.школа, 1991. – 400 с.
38. Афанасьев В. В. Солкосерил. Итоги и перспективы / В. В. Афанасьев // Сб. науч-практ. статей. под ред. Ю. В. Лукьянова. – СПб, 1997. – С. 4-6
39. Крыжановский Г. Н. Влияние внутриназального введения субстанции Р при паркинсонизме / [Крыжановский Г. Н., Кучеряну В. Г., Годлевский Л. С., Мазарати А. М.] // Бюлл. эксперим биол. мед. – 1992. – Т.113, №1. – С. 16-19.

ГЛАВА №9

**МЕХАНИЗМЫ ТРЕМОРОГЕНЕЗА И ПРОСТРАНСТВЕННОЙ
ОРИЕНТАЦИИ С ПОЗИЦИЙ НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИИ**

Нарушение интегративной деятельности ЦНС при вегетативных дисфункциях затрагивает различные системы, в т.ч. моторику, сенсорное, адаптивное поведение и др. Возникающие при этом взаимодействия коры, подкорковых узлов, гипоталамических центров, лимбико-ретикулярного комплекса (ЛРК) подразумевают единый патогенетический механизм последующей регуляции функциональных систем.

В двигательной сфере, адаптивное реагирование реализуемое различными уровнями и структурами нервной системы чаще всего проявляется изменениями обеспечения пространственной ориентации, треморогенеза [1, 2, 3, 4].

Акцентирование внимания на этих функциональных системах в клинической невроvegetологии оправдано информативностью, возможностью объективизации, некоторому патоморфозу двигательных расстройств.

Выделение [5] четырех уровней или треморогенных «пейсмекеров» (корковый, стриопаллидарный, стволовой и мозжечковый) представляет широкое взаимодействие и взаимовлияние моторики и вегетативной системы.

Еще более разнообразна клиническая реализация тремора (Т) при неврозоподобных состояниях с участием стволового, диэнцефального, подкоркового и височно-лимбического уровней головного мозга [1]. Помимо, относительно прямых связей с ними, оказываются и косвенные влияния со стороны других структур ВНС [6].

Известно, что клетки полосатого тела схожи на нейроны вегетативного типа [7], при раздражении которых изменяется терморегуляция, артериальное давление. Описан односторонний таламо-стриарно гипертермический синдром.

Важным, как структурным, так и функциональным объединением стриопаллидарной и вегетативной систем является Люисово тело. Изучены [6] связи с бледными шарами (tract. pallidohypothalamicus), полосатым телом, черной субстанцией (tract. Hypothalamicus descendens), сегментарным

вегетативным аппаратом (изменение величины зрачка и глазной щели, болевые реакции зрачка).

Структурная общность стриопаллидарной и лимбической систем. Развитие из передних мозговых пузырей, наличие единых гистологических образований; функциональное включение РФ верхнего ствола в ЛРК и вегетативное сопровождение двигательного акта, возможно, объясняют частоту встречаемости дрожательного гиперкинеза при дисфункции неспецифических систем. Объединением экстрапирамидно-лимбических структур можно трактовать дифференцированный феномен тремора (Т) как полиморфное, полисистемное, последовательное его сочетание в различных направлениях, с возможным переходом одного вида дрожания в другой. РФ способствует его развитию и усилению [8].

При этом, на треморогенез влияют супрасегментарный контроль, влияние ядер зрительного бугра, избыточная импульсация в таламо-кортикальной системе. Кортиковые воздействия на периферические вегетативные структуры, осуществляемые через полосатое тело.

Известна роль мозжечка в регуляции вегетативной, сенсорной сфер, эмоциях [9], а также в реализации Т [10], особенно при дисфункцииocerebellofrontальных проекций, нередко с возникновением мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома («лимбический мозжечок») и выраженного вегетативного сопровождения.

Необходимо учитывать участие симпатического аппарата в иннервации поперечно-полосатой мускулатуры.

Е.И.Гусев, Г.С.Бурд, А.С.Никифоров [11] считают, что в настоящее время большее внимание необходимо уделять не морфологическому субстрату Т, а расстройствам метаболических процессов, прежде всего, нейротрансмитерному дисбалансу в виде относительного избытка катехоламинов, гистамина, недостатка серотонина, глицина.

В.А.Карлов [12, 13] связывает возникновение Т действия с усиленным функционированием адренергических и, возможно ГАМК-ергических

нейронов. Отмечено повышение чувствительности к ацетилхолину поврежденных структур мозга, ответственных за треморогенез [14, 15]. Дрожательный гиперкинез регистрируется при поломках в дофаминергических, серотонинергических, холинергических, норадренергических механизмах, регулирующих деятельность ВНС.

Таким образом, дисбаланс мозговых нейромедиаторов является биохимической основой дрожания [16], эти же механизмы являются базовыми при различных дисфункциях ВНС. Наиболее, и, в полной мере, эти нарушения проявляются при физиологическом Т (ФТ) с лабильными характеристиками при изменении вегетативного регулирования. Известно, его внезапное появление при эмоциональном возбуждении, тревоге, утомлении, переохлаждении, употреблении алкоголя, абстиненции в комбинации с вегетососудистыми изменениями [17].

Постэнцефалический Т часто сопровождается таламическими болями, а также вегетативной симптоматикой [18].

В ангионеврологии Т может явиться основным наиболее информативным симптомом, особенно в начальных стадиях хронической ишемии мозга [19].

Перспективно использование треморометрии в качестве скрининг-теста при массовых осмотрах с целью выявления в компенсированной стадии вертебральнобазиллярной недостаточности, а также для наблюдения за динамикой и эффективностью лечения [20].

Описаны некоторые характеристики Т при острых гипоксических, токсических, гипертонических энцефалопатиях, дисциркуляциях в вертебробазиллярном бассейне, синдроме позвоночной артерии. При психовегетативных двигательных расстройствах Т сопровождается выраженными эмоциональными, аффективными проявлениями. При этом, необходимо адекватно оценивать как характеристики гиперкинеза, так и синдромальное окружение для исключения органического страдания [21]. На практике, такие проявления часто относят к «неклассифицируемым дрожательным синдромам».

В нейрофизиологии треморография применена для диагностики нейровегетативных расстройств, изучения подвижности нервных процессов характеризующих функциональное состояние двигательного анализатора в процессе дезадаптации.

Двигательные нарушения при неврозоподобных состояниях в виде непсихогенных нервно-психических расстройств также патогенетически связаны с поражением неспецифических механизмов различных уровней, объединенных в функциональном отношении единым ЛРК [1].

По мнению В.А.Берсеньева и др. [22], мелкий Т – частый признак нарушений вегетативной регуляции. Л.С.Петелин [23-25] описывает т.н. «эмоциональный» Т при выраженной лабильности ВНС. Зарегистрирован ознобоподобный Т при вегетативных кризах, страхе, тревоге, сочетающихся с кардиалгиями. Утомление, переохлаждение, эмоциональное возбуждение усиливают ФТ. ФТ усиливают антидепрессанты, особенно трициклические [26, 27], симпатомиметики (фенамин), ксантины (кофеин, теофиллин, эуфиллин) [12, 26], резко повышается интенсивность Т при их комбинации; катехоламины (в том числе амфетамин) [26], нейролептики, вальпроаты, дофаминергические средства, леводопа, психостимуляторы, глюкокортикоиды, гипогликемические препараты, бутирофеноны, фенотиазины (особенно в сочетании с трициклическими антидепрессантами), препараты лития [12]. При метаболических нарушениях - гипогликемия, дисфункции щитовидной железы, отмена алкоголя, наркотиков, бензодиазепинов. Интоксикациях ртутью, мышьяком, свинцом, висмутом, угарным газом [11, 25, 26, 28].

Ряд химических веществ, препаратов могут вызвать патологические варианты Т: покоя - могут провоцировать нейролептики и другие средства, блокирующие дофаминовые рецепторы, марганец [27], хроническое отравление сероуглеродом [29]. Т действия возникает при алкоголизме, тиреотоксикозе, передозировке вальпроатов [12, 13]. Интенционный Т - при интоксикации литием, тетраэтилсвинцом, атрофических процессах мозжечка [27, 29].

Длительное лечение нейролептиками, глипогликемия, уремия, поражение печени, отравления солями тяжёлых металлов могут вызывать различные формы Т (постуральный, покоя, интенционный) [26, 30].

В литературе встречаются упоминания, как о возможной причине патологического Т, использование препаратов: резерпина, тетрабеназина, морфина, никотина [24, 25], бронхолитиков, прогестерона, антиэстрогенных, антиаритмических (амидарон) средств, прокаинамида, кальцитонина, цитостатиков, иммуносупрессоров и др. [27, 31]. Возможно возникновение необычных видов дрожания, преимущественно при различных комбинациях вышеперечисленных лекарственных средств, а также при приёме медикаментов на фоне уже имеющегося Т.

Существует ряд экспериментальных моделей и способов вызывания Т, так, например, тремор действия - введением адреналина, он же увеличивает амплитуду паркинсонического Т [13], в экспериментах на животных аналогичного эффекта можно добиться при повреждении ствола мозга (в центрально-вентральной зоне покрывки), особенно затрагивая нейроны чёрной субстанции и рубро-теgmentарных волокон [27]. На крысах изучался ацеклидиновый и арекалиновый Т, который наряду с тремориновым и резерпиновым отнесены к паркинсоническому. Увеличение серотонина в стриатуме может сопровождаться появлением статического Т и ригидности [31].

Ряд веществ, в соответствующих концентрациях могут устранять Т: препараты пополняющие запасы дофамина в базальных ганглиях и стимулирующие дофаминовые рецепторы [32], хотя действие этих препаратов на дрожание неоднозначно; адреноблокаторы [32], бензодиазепины; антидепрессанты; пиридоксин; вещества сосудистого действия и др. Алкоголь трагически влияет на некоторые виды постурального (в частности – эссенциального) Т [32]. Все вышеперечисленные химические вещества, в первую очередь действуют на вегетативные структуры нервной системы организма [28, 32, 33].

В некоторых случаях, можно добиться устранения Т методами гипнотической релаксации; во время и после сна, расслабленного бодрствования; физиотерапией различных уровней ВНС. Положительные результаты получены при воздействии физическими факторами на ЛРК в т.ч. через обонятельный анализатор [6, 34].

Кроме традиционных ванн активновлияющих на вегетативное регулирование организма (хвойных, радоновых, морских, сероводородных) [23]; гальванизации позвоночника, используют трансцеребральный электрофорез (лобно-затылочная методика) L - дофа, тропацина, лидазы; гидрогальванические четырёхкамерные ванны; дециметровую микроволновую терапию на затылочную область [23, 24], помимо улучшения мозгового кровообращения, описаны активные влияния на состояние нейромоторного аппарата и стимуляция нейротрансмитерного обмена, который, в свою очередь влияет на двигательную активность, в том числе на Т [10].

Снижается Т при локальной гипотермии [35] в виде аппликаций ледяной крошкой на спазмированные синергисты, особенно эффективна комбинация с массажем, ЛФК, целенаправленной тренировкой конкретных мышечных групп.

Иглорефлексотерапия (ИРТ) [16], оказывает стимулирующие действия на синтез и выделения дофамина в мозгу (тормозной вариант на сегментарном уровне в комбинации с общестимулирующим воздействием). ИРТ нормализует дисфункцию нейротрансмитеров и процессы возбуждения и торможения на уровне РФ [36].

Таким образом, дрожательный гиперкинез часто является признаком нарушенной вегетативной регуляции или связан с определенными структурами ВНС. Все это определяет объективность информации о сбалансированности вегетативного обеспечения.

Одной из функциональных систем, участвующих в процессах адаптивного реагирования, может рассматриваться пространственная ориентация тела человека. В интеграции адаптационных процессов доказана ведущая роль ЦНС, общность вегетативного обеспечения при взаимодействии

различных функциональных систем [37, 38] Специфическая функция прямостояния свойственна только человеку [1, 11, 39, 40]. Это сложно интегрированный двигательный акт, который реализуется различными уровнями и структурами нервной системы (кора мозга, мозговой ствол, задние столбы спинного мозга и др.).

С точки зрения нейрофизиологии, равновесие - это сбалансированность процессов торможения в двигательном анализаторе, глубокой чувствительности, мозжечково-вестибулярной системе [1]. В.Г.Базаров [41], только в афферентном звене статокINETической устойчивости выделяет правильное функциональное взаимодействие нервных процессов в системе вестибулярного, зрительного, кожного, проприоцептивного и других анализаторов при ведущей роли высших отделов.

В нейровегетологическом плане, между вестибулярными, блуждающими и симпатическими нервами существует морфологическая и функциональная взаимосвязь [4]. Исследованы влияния вестибулярного аппарата на сердечно-сосудистую систему, кожные, температурные, обменные, секреторные, потоотделительные реакции, тонус кишечника. В тоже время [4], наблюдающиеся лабиринтные симптомы раздражения имеют место в результате определенных рефлекторных влияний со стороны глаз, гортани, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, матки.

Вегетативные влияния составляют физиологический компонент вестибулярных реакций, участвуют в формировании рефлексов равновесия [43].

По мнению И. И. Русецкого [43], тесты по Барани не всегда дают полное представление о состоянии вестибулярного анализатора (преимущественно анимальные рефлексы). Необходимо считаться с выраженным вегетативным синдромом (изменением сосудистого тонуса, побледнение лица, кожных покровов, потоотделение, усиление саливации, тошнота и др.). И. И. Русецкий подчеркивает взаимосвязи вегетативных и двигательных функций на примере медиальной части вестибулярного ядра (связанного с вегетативными реакциями

сердечно-сосудистой системы) и латеральной (тонические мышечные влияния). Коррекцией дисрегуляций ВНС и личностного статуса можно добиться улучшения работы пространственной ориентации тела [2].

Следует отметить значение РФ в координации сенсорных, соматических и вегетативных рефлексов [44, 45] – участие в механизмах бодрствования и сна, регуляции позы, походки, движения, тонизировании корковых процессов, нисходящих влияниях через клетки спинного мозга на степень напряжения мышц тела, тонус ВНС и др.

Вышеизложенное диктует необходимость комплексного изучения состояния двигательной сферы при вегетативных дисфункциях различного уровня организации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орехова М.Г. Клиника, патогенез и лечение нарушений двигательной сферы у больных неврозоподобными состояниями: Автореф. дисс... д-ра мед. наук: К.; 1991. – 73 с.
2. Бобин С.М., Гофман В.Р. Изменение показателей личностного статуса и статокINETической системы у больных вегетативными дисфункциями // Новости оториноларингологии и логопатологии. - №9, 2002. – С.115-116.
3. Курако Ю.Л., Сон А.С., Стоянов О.М. Треморогенез: взгляд на проблему // Интегративна антропология. - №2, 2004. – С.51-54.
4. Курако Ю.Л., Сон А.С., Стоянов А.Н. особенности комплексной терапии тремора позы и положения // Здравоохр. Башкортостана, вып. 2, 2000.– С. 95-96.
5. Гурфинкель В.С., Кандель Э.И., Коц Я.М. О механизме генерации тремора при паркинсонизме // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова, 1965. - №5, - С. 645 – 651.
6. Маркелов Г.И. Заболевания вегетативной системы. Руководство для врачей. 2-е дополн. изд. – Киев.: Госмедиздат. УССР. - 1948. – 685 с.
7. Гринштейн А.М., Попова Н.А. Вегетативные синдромы. М., Медицина, 1971. – С. 56–57.
8. Лещенко А.Г., Негреба Т.В. / В кн.: Пленум Правления Украинского общ. неврологов, психиатр. и наркологов. – Тернополь, 2001. – С.374-382.
9. Manual of neurologic therapeutics /Edited by Martin A. Samuels – Little, Broun and Compani/ 5 Boston / New York / London, 1995 – 635 p.
10. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография. Руководство. - М.: Медицина, 1986. - 238 с.

11. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. – М.: Медицина, 1999. – 880 с.
12. Карлов В.А. Терапия нервных болезней: (Руководство для врачей). – М.: Медицина, 1987. – С. 338.
13. Карлов В.А. Неврология : Руководство для врачей. – М.: ООО “Мединформагентство”, 1999. – 624 с.
14. Боголепов Н.К., Давиденков С.Н., Петелин Л.С. БМЭ, 1977. – т.7, М.: Сов. энциклопедия. – С. 483.
15. Петелин Л.С. К вопросу о классификации и патогенезе гиперкинезов // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова, 1965. – т.65. вып.2. - С.179-186.
16. Билык В.Д., Московко С.П. Дифференциальная диагностика и терапия тремора при сосудистой патологии головного мозга. - Метод. реком., Винница, 1988. – 13 с.
17. Краткий справочник врача-невропатолога. Под ред. А.А. Скоромца, Л.: Сотис., 1999. – С.80 - 81.
18. Альперович П.М. Избранные труды. Кишинев, 1989.- С. 91-95.
19. Свид Св. Особенности клиники и коррекция синдрома вегетативной дистонии у больных дисциркуляторной энцефалопатией. – Автореф. дисс. ... к.мед.н., Харьков, 1993. – 25 с.
20. Высоцкий Г.Я., Митрофанова И.А. - Здравоохранение Казахстана. - №5, 1987. – С.63-65.
21. Штульман Д.Р., Голубев В.Л. Психогенная дистония // Неврологич. журн. №3, 1997. – С.34-38.
22. Справочник по клинической нейровегетологии. /Под ред. В.А. Берсеньева, Г.П. Губы, О.А. Пятака., - Киев.: Здоров'я., - 1990. –238 с.
23. Петелин Л.С. К вопросу о классификации и патогенезе гиперкинезов // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова, 1965. – т.65. вып.2.- С.179-186.
24. Петелин. Л.С. Экстрапирамидные гиперкинезы. М.: Медицина. –1970. – 259 с.
25. Петелин Л.С. Дрожание. БМЭ., - т.7. -М.: Сов. энциклопедия., 1977. – С. 482-484.
26. Неврология Под ред. М.Самуэльса. – М.: Практика, 1997. – С. 474 - 501.
27. Хатишвили И.Т. Тремор: современный взгляд на патогенез, клинические варианты и подходы к лечению. /Неврологич. журн. –1999.- №3.– С.53–60.
28. Штульман Д.Р., Левин О.С. Справочник практического врача по неврологии. – М.: Сов. спорт., 1999. – 624 с.
29. Нервові хвороби: Підручник / О.А.Ярош, І.Ф.Криворучко, З.М. Драчова та ін. За ред. О.А.Яроша, - К.:Вища шк., 1993. – 487 с.
30. Dunn D.W., Epsten L.J. Decision making in child Neurology. Toronto, Philadelphia.: D.C. Decker inc., 1987. – 217p.
31. Ашмарин И.П. Элементы патологической физиологии и биохимии. М.:Издат. МГУ, 1992. - 192 с.
32. Курако Ю.Л., Стоянов А.Н. Тремор в клинической неврологии. – Одесса: Изд. ОГМУ, 2000. – 128 с.

33. Вейн А.М., Голубев В.Л., Берзинш Ю.Э. Паркинсонизм. Клиника, этиология, патогенез, лечение. Рига, Зинатне. - 1981. – 328 с.
34. Попов П.С. Справочник по курортологии и физиотерапии заболеваний нервной системы /под ред. А.Я. Креймера, - 2е изд. – Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1989. – 280 с.
35. Мироненко Т.В. Локальная гипотермия в коррекции двигательных расстройств при ДЦП на фоне легкой черепно-мозговой травмы. В кн.: Новые технологии в реабилитации церебрального паралича. Мат. межд. конгр., Донецк., 1994. – С. 233.
36. Фомберштейн К.Б. Рефлексотерапия в курортологии. К.: Здоров'я. –1991. - С.148 – 149.
37. Бабияк В.И., Ланцов А.А., Базаров В.Г. Клиническая вестибулология. СПб, 1996.- 335 с.
38. Герасимов К.В., Янов Ю.К. Начало системного анализа в вестибулологии. – СПб.: Гиппократ, 1997. – 226 с.
39. Кроль М.Б., Федорова Е.А. Основные невропатологические синдромы. – М.: Медицина., 1966. – 512 с.
40. Лещенко А.Г. Стабилографический метод диагностики статической атаксии // Невропат. и псих., 1983. Киев. – вып.12. – С. 35 - 39.
41. Базаров В.Г. Клиническая вестибулометрия. К.: Здоров'я, 1988.- 196 с.
42. Прокопенко С.В. и др. // Журн. невропат.и психиатр. им. С.С.Корсакова. - №8, 2004 – С. 41-45.
43. Русецкий И.И. Вегетативные нервные нарушения – М.: Медгиз. – 1958. – 349 с.
44. Еренков В.А. Объективная методика исследований координации // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1966. т 66., - вып. 1. - С. 51 – 54.
45. Шарапов Б.И. Этюды к клиник и патологической анатомии ретикулярной формации мозга. – Кишинев.: Картя Молдовеняскэ., 1965. – 169 с.

ТРЕМОР ПРИ ВЕГЕТАТИВНЫХ И СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЯХ. ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Известно, что регуляция функциональных систем организма подразумевает единый механизм за счет интегративной деятельности ЦНС, взаимодействия кортикальных структур и подкорковых ядер, образований гипоталамуса, лимбико-ретикулярного комплекса и др. В двигательной сфере адаптивное регулирование (благодаря взаимовлияниям вегетативной нервной системы [ВНС] и образований двигательного анализатора) реализуется различными уровнями и структурами. Что ярко проявляется на примере дрожательных гиперкинезов [1-4].

В ангионеврологии при начальных проявлениях хронической ишемии мозга (ХИМ) тремор (Т) может являться основным или единственным симптомом нарушений двигательной сферы [5], а также – частым признаком нарушения вегетативной регуляции [6], выраженной лабильности ВНС [7,8].

Чаще всего дрожательный гиперкинез визуально не выявлялся, не входил в структуру жалоб пациентов и субъективных переживаний. Учитывая это обстоятельство, перспективным было использование треморометрии с целью оценки в компенсированной стадии ХИМ, вегетативных дисфункций, степени поражения НС, а также для наблюдения за динамикой и эффективностью лечения [9], что и составило основную цель наших клинических наблюдений.

Материал и методы исследования. В течение последних 5 лет под нашим наблюдением в неврологическом отделении областной больницы г. Одессы находились 67 пациентов с жалобами на дрожательные гиперкинезы – тремор различной степени выраженности, которые составили основные группы наблюдения. В качестве сравнения были выбраны 24 здоровых испытуемых, которые проходили диспансеризацию и профессиональный осмотр.

Визуально определяемое и субъективно ощущаемое постоянное или периодическое дрожание кистей и пальцев рук зарегистрировано у 25 пациентов (32,9 %). При ХИМ – у 13 (36,1 %) пациентов. В нескольких

наблюдениях выявляли Т амиостатического или кинетического характера с элементами интенции.

При СВД 12 (30,0 %) пациентов отмечали непостоянный Т, преимущественно постуральный. В момент т.н. «эмотивно-двигательных бурь» Т возникал всегда. Возрастной компонент и изученные стадии (компенсации, субкомпенсации) ХИМ достоверно не влияли на выраженность или субъективные ощущения дрожания в пальцах и кистях рук.

Для регистрации и оценки дрожания нами сконструирован электроконтактный датчик тремометра [10, 11], рассчитан тремографический индекс (ТИ) [12]. Его средние значения у 24 здоровых испытуемых составили $0,7 \pm 0,1$. Изучали динамику изменений ТИ в исследуемых группах больных под влиянием разработанного лечебного комплекса, который включал в себя различные пути введения разных лекарственных форм соматсона и мексиприма.

Все полученные результаты обрабатывали статистически. Статистическую достоверность определяли при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе с СВД (40 пациентов) этот показатель составил $1,43 \pm 0,12$, в случаях выраженной симпатикотонии был максимальным и составил $1,71 \pm 0,21$, при незначительном преобладании симпатического тонуса – $1,53 \pm 0,16$. При относительном равновесии ВТ во второй группе, ТИ составил $1,30 \pm 0,11$. ТИ у ваготоников был минимальным и равнялся $1,00 \pm 0,08$.

Аналогичные закономерности проявлялись и были зарегистрированы на тремограммах в группе больных с ХИМ (36 пациентов). При этом, средние значения ТИ были выше ($2,20 \pm 0,10$), чем в предыдущей группе, однако сохранялись определенные закономерности в выраженности и зависимости тремора от ВТ. У пациентов при значительной симпатикотонии средние показатели ТИ были равны $2,52 \pm 0,22$, у пациентов с некоторым преобладанием симпатикотонии – $2,16 \pm 0,18$, в случаях эйтонии – $2,24 \pm 0,21$. Минимальные показатели были выявлены у больных с ваготонией – $2,00 \pm 0,16$.

Полученные результаты указывают на достоверные влияния состояния ВНС на наличие и характеристики Т. Повышение ТИ позволяет предполагать отклонения, нарастающие дезадаптационные тенденции моторных компонентов вследствие их перехода от функциональных нарушений ЦНС (II группа) в органические (I группа). При этом они отличались ($P < 0,05$) от ТИ здоровых испытуемых (Рис. 1).

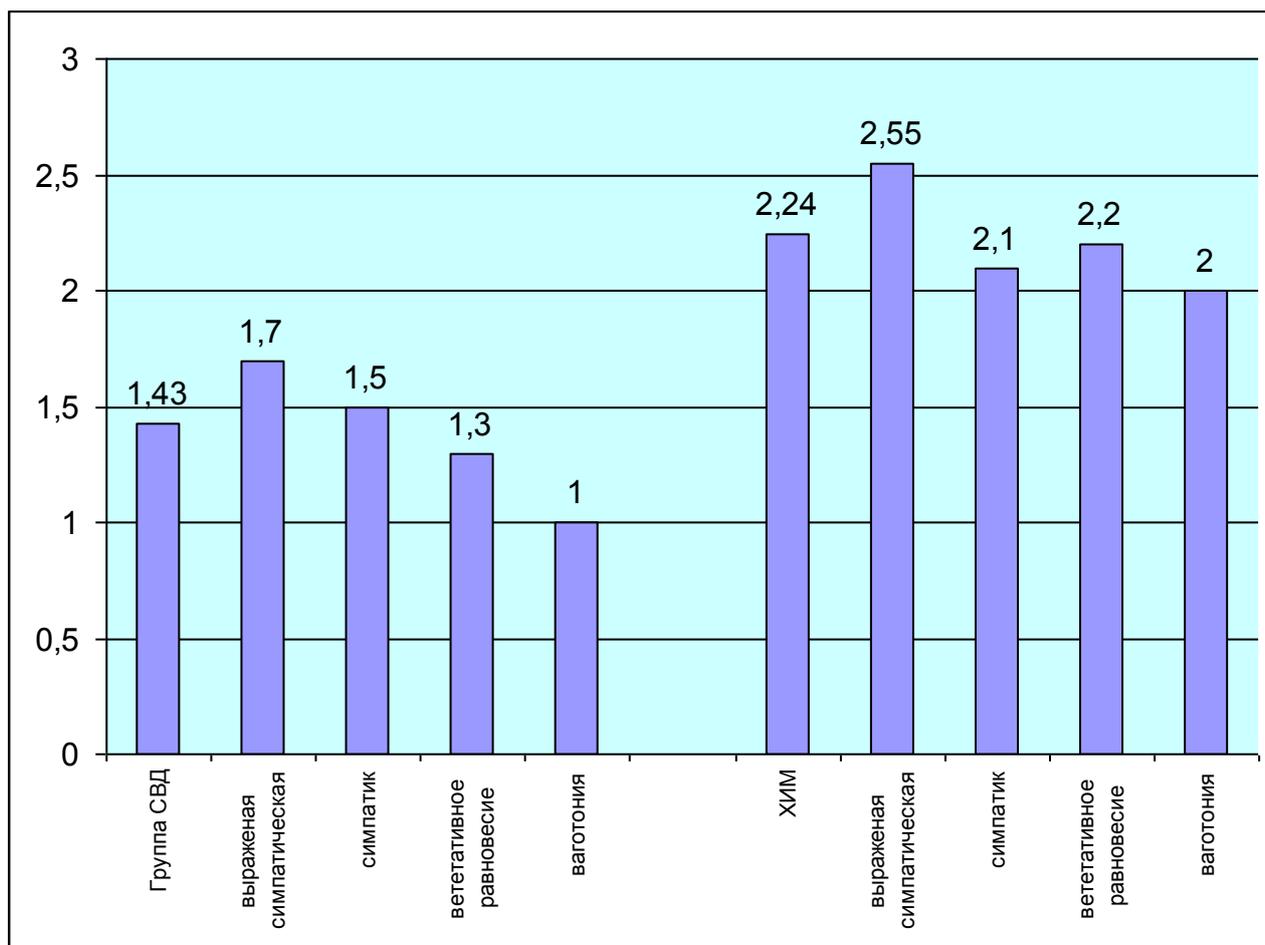


Рис. 1. Средние показатели ТИ в I и II группах с учетом данных вегетативного тонуса

Таким образом, можно констатировать, что на интегральные показатели Т у обследованного контингента пациентов влияло функциональное состояние ВНС, зависящее в свою очередь от особенностей нейротрансмиссии, функциональной активности гипоталамических образований, части ретикулярной формации, экстрапирамидно-лимбических связей и др., а также характерные для ХИМ структурные изменения в ЦНС, затрагивающие

преимущественно фронтально-стриарные,ocerebellо-фронтальные пути, подкорковые нейронные круги и др.

Для коррекции дрожательных гиперкинезов в Ia (22 пациента) и IIa (24 пациента) подгруппах использован разработанный нами терапевтический комплекс: Сомаксон 2-4 мл (500-1000 мг) внутримышечно однократно в течение двух недель. После чего – таблетированная форма по 500 мг два раза в сутки на протяжении 8 недель; эндоназальный электрофорез 2,5 % раствора мексиприма 5 мл (с анода, в разведении водой для инъекций 1:1). По окончании – 8-10 электрофармакологических процедур - пероральный прием мексиприма 1 т (125 мг) три раза в сутки; Велаксин - 1 т (37,5 мг) однократно с постепенным наращиванием дозы до 75 мг, после 6 недель снижения дозы; Проноран - 1 т (50 мг) два раза в сутки длительно; Мильгама - 2 амп. внутримышечно ежедневно № 15, затем по 1 драже три раза на сутки в течение месяца. Для усиления эффекта, дополнительно внутримышечно вводят 2-4 мл витамина B6, ежедневно № 20. При отсутствии артериальной гипотензии пациентам назначали Пропроналол - 1 т (40 мг) три раза, длительно; Танакан - 1 табл. три раза в день в течение месяца.

В контрольных подгруппах (Iб и IIб) использовано традиционное лечение [13].

После проведенного лечения значения ТИ в обеих группах снизились в сторону нормализации, однако не достигли показателей у здоровых испытуемых. При использовании предложенного ЛК в группе СВД изменения были максимальными (в 1,5 и 1,3 раза в соответствующих Ia и IIa подгруппах, $P < 0,05$, Рис. 2).

Отмечено «выравнивание» или стабилизация показателей ТИ во всех исследуемых подгруппах (Рис. 3).

Максимальное значимое снижение ТИ (в сторону нормализации) после проведенной терапии достигнуто у лиц IIa подгруппы с исходной симпатикотонией при вегетативных церебральных ангиодистониях – с $1,91 \pm 0,13$ до $1,02 \pm 0,09$ ($P < 0,05$).



Рис. 2. Средние значения ТИ во всех подгруппах до и после лечения.

При исходной ваготонии (за исключением Ia подгруппы) наблюдалась тенденция к повышению ТИ ($P > 0,05$).

Таким образом, зафиксировано снижение симпатических влияний на механизмы треморогенеза – симпатолитическое действие предложенного ЛК.

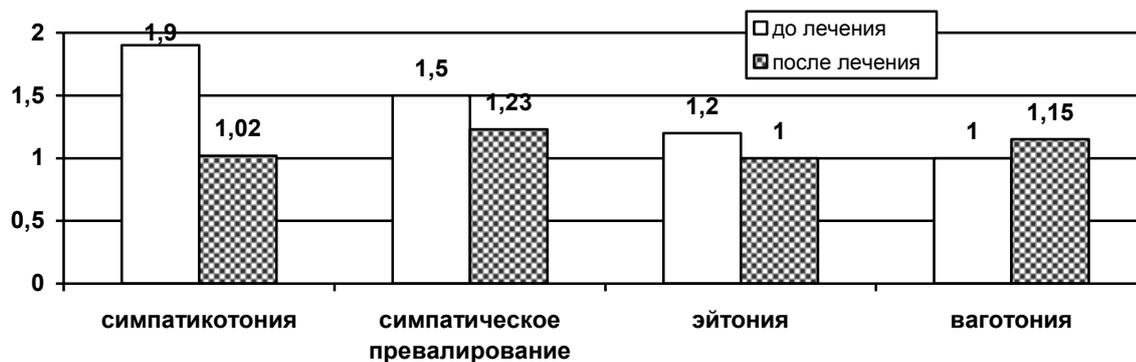
У исходно хорошо адаптирующихся пациентов (согласно состоянию «вегетативного портрета», характеристик других моторных показателей, изменений центральной и церебральной гемодинамики, наличию и интенсивности вегетативных пароксизмов и пр.) после проведенного лечения, также происходили изменения ТИ в сторону нормализации. Особенно показательным это было в Ia и IIa подгруппах - в 1,4 раза (Рис. 4).

Максимальный положительный эффект ($P < 0,05$), также был достигнут в случаях симпатической направленности ВТ. Во IIa подгруппе зарегистрировано аналогичное снижение показателей ТИ ($P < 0,05$), а также при исходном вегетативном равновесии ($P < 0,05$).

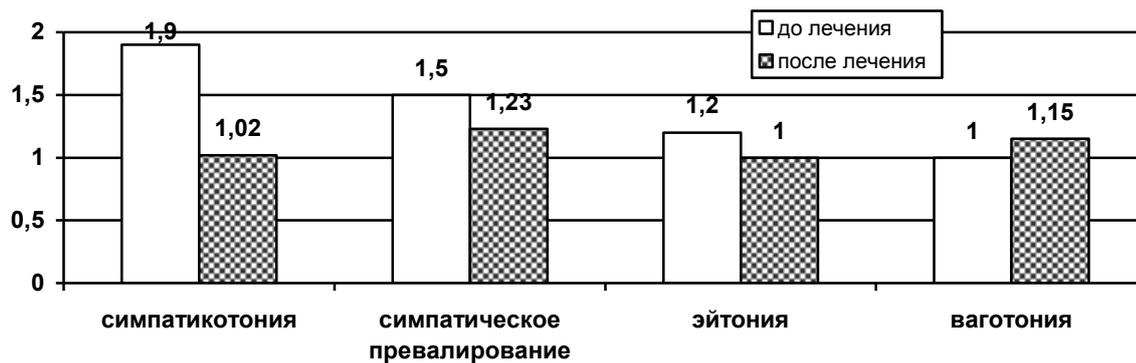
Подтвержден вегетотропный, преимущественно симпатиколитический эффект предложенного лечебного комплекса.

При наличии исходной дезадаптации организма (за исключением IIa подгруппы) улучшение показателей ТИ не происходило (Рис. 5).

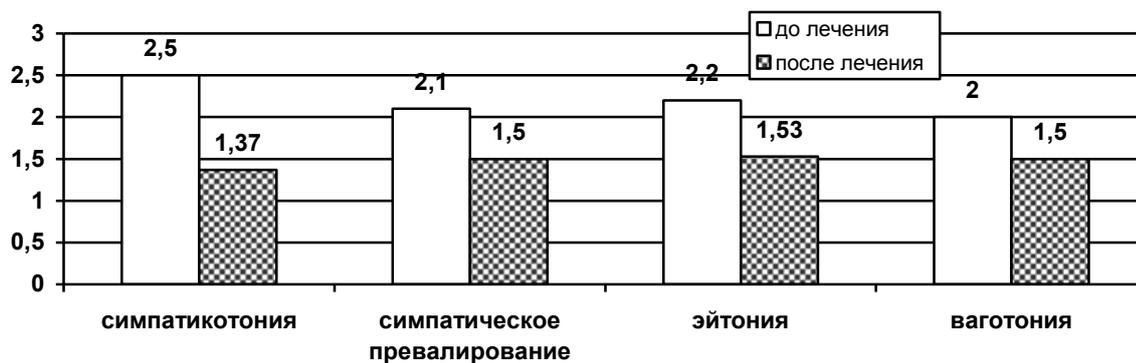
Известно более широкое распространение и/или усиление Т в случаях пароксизмального течения вегетативных дисфункций.



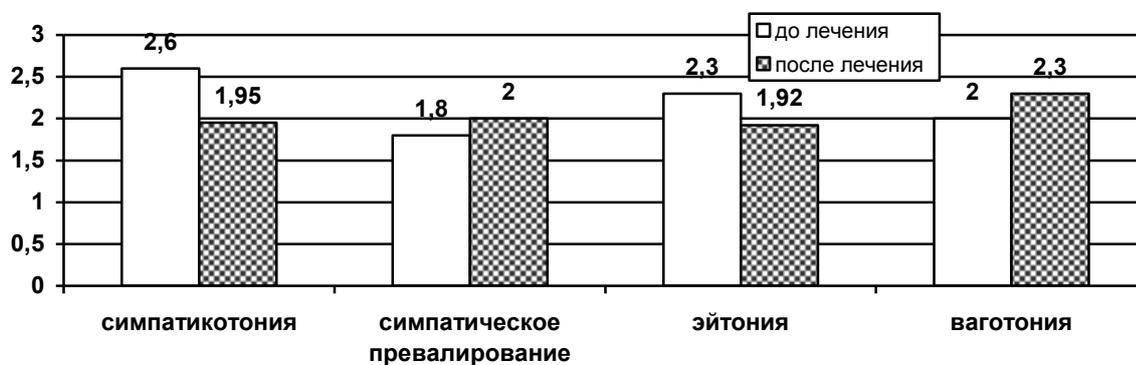
А



Б

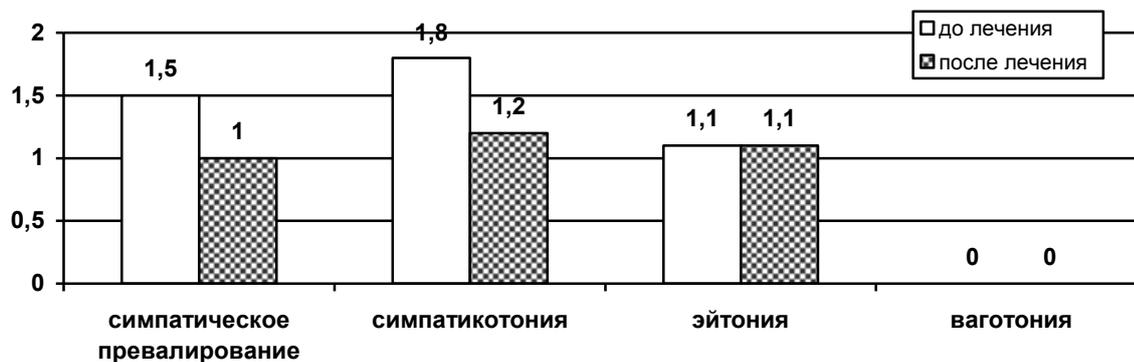


В

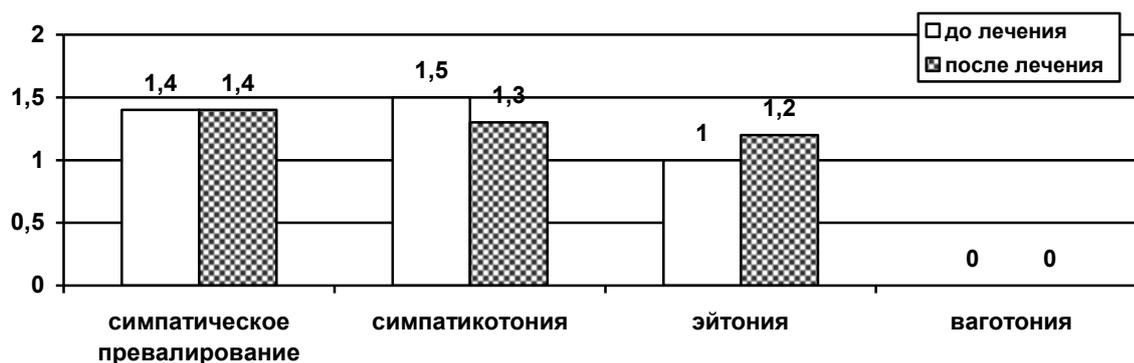


Г

Рис. 3. Средние значения ТИ у пациентов с различным ВТ.
ЦАД – А основная, Б контрольная подгруппы.
ХИМ – В основная, Г контрольная подгруппы



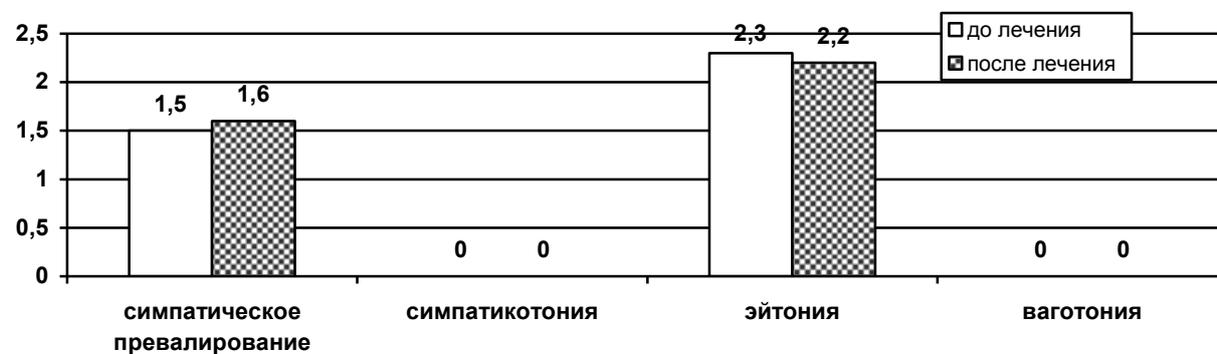
А



Б



В



Г

Рис. 4. Средние значения ТИ до и после лечения у хорошо адаптированных пациентов: ЦАД – А основная, Б контрольная подгруппы. ХИМ – В основная, Г контрольная подгруппы.

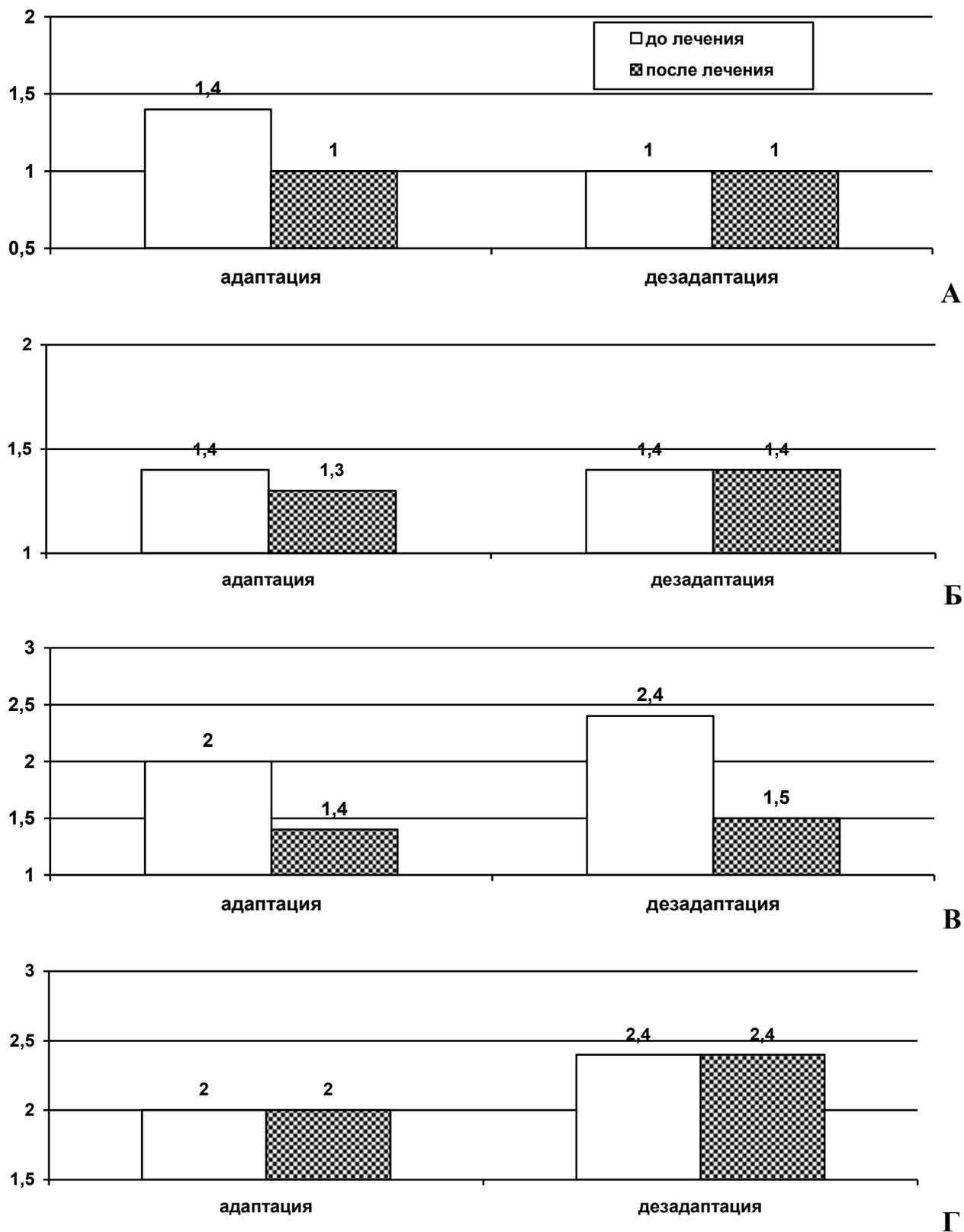


Рис. 5. Средние показатели ТИ при исходной хорошей адаптации и в условиях дезадаптации: ЦАД – А основная, Б контрольная подгруппы. ХИМ – В основная, Г контрольная подгруппы.

При последующей за терапией предложенным лечебным комплексом купирование ВК снижение ТИ зарегистрировано в Ia и IIa подгруппах в 1,5 раза ($P < 0,05$, Рис.5). При использовании традиционного лечения выявлена незначительная тенденция к снижению ТИ; $P > 0,05$. Такие же, но менее значительные закономерности к нормализации ТИ были характерны в Ia и IIa подгруппах (при сохранении ВК после терапии). В Ib и IIb подгруппах значения ТИ практически не изменились.

Следовательно, под влиянием разработанной нами оригинальной методики лечения дрожательных гиперкинезов у больных с тремором различной этиологии отмечено существенное улучшение метаболизма, выраженности биохимических и нейромедиаторных процессов, а также кровообращения в ответственных структурах ЦНС. Вследствие введения указанных выше фармакологических препаратов активируются дофаминергические рецепторы ЦНС, сосудов и их пути, особенно связанные с реализацией дрожания. Ингибируется обратный захват важных нейромедиаторов, которые изменяют функциональные характеристики тремора.

У больных отмечены взаимопотенцирующие вегетостабилизирующие и антистрессовые влияния, в т.ч. направленные на улучшение механизма «обратной связи» в корково-подкорковых нейрональных проекциях, усиление активности паллидо-стриарных, лимбико-ретикулярных образований и структур стволового уровня, сопровождавшиеся ликвидацией эмоциональных наслоений, проявлений психовегетативных дисфункций в т. ч. в виде "панических атак" и непосредственно влияющие на возникновение и поддержание тремора.

С учетом отмеченного выше видно, что разработанный нами комплекс терапевтических мероприятий, эффективность которого подтверждена положительными клиническими результатами при лечении обследованного нами контингента больных, оказывает корригирующие воздействия на все основные звенья дрожательного гиперкинеза, что позволяет говорить о его

патогенетической направленности с учетом разработанной концепции о «комплексной патогенетической терапии» [14].

Выводы.

1. ВНС оказывает существенное влияние на функциональное состояние дрожательного гиперкинеза - компонента моторной системы.
2. Интегративные показатели тремора свидетельствуют о патогенетическом значении функциональных (вегетативные церебральные дистонии) и органических (хроническая ишемия мозга) изменениях в ЦНС.
3. Тремор - объективный признак вегетативных дисфункций, связанных с нарушением сосудистой регуляции, кровообращения, а также функциональной дезадаптации организма в подобных условиях.
4. Под влиянием разработанной оригинальной методики лечения дрожательных гиперкинезов у больных с тремором различной этиологии отмечено существенное улучшение метаболизма, выраженности биохимических и нейромедиаторных процессов, а также кровообращения в ответственных структурах ЦНС.
5. У больных отмечены взаимопотенцирующие вегетостабилизирующие и антистрессовые влияния, в т.ч. направленные на улучшение механизма «обратной связи» в корково-подкорковых нейрональных проекциях, усиление активности паллидо-стриарных, лимбико-ретикулярных образований и структур стволового уровня, сопровождавшиеся ликвидацией эмоциональных наслоений, проявлений психовегетативных дисфункций в т.ч. виде "панических атак" и непосредственно влияющие на возникновение и поддержание тремора.
6. Предложенная терапия адекватна и эффективна при вегетативной и сосудистой патологии с наличием дрожательных гиперкинезов, позволяет стабилизировать «вегетативный портрет» пациентов и обладает симпатиколитическим действием на организм.
7. Разработанный комплекс терапевтических мероприятий, эффективность которого подтверждена положительными клиническими результатами,

оказывает корригирующие воздействия на все основные звенья дрожательного гиперкинеза, что дает нам основание говорить о его патогенетической направленности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орехова М. Г. Клиника, патогенез и лечение нарушений двигательной сферы у больных неврозоподобными состояниями / М. Г. Орехова. - Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : К., 1991. –23 с.
2. Бобин С. М. Изменение показателей личностного статуса и статокINETической системы у больных вегетативными дисфункциями / С. М. Бобин, В. Р. Гофман // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. - №9. – С. 11 - 16.
3. Курако Ю. Л. Треморогенез: взгляд на проблему / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, О. М. Стоянов // Интегративна антропология. – 2004, №2. – С. 51 - 54.
4. Курако Ю. Л. Особенности комплексной терапии тремора позы и положения / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, А. Н. Стоянов // Здравоохр. Башкортостана. - 2000. Вып. 2. - С. 95 - 96.
5. Свид С. Особенности клиники и коррекция синдрома вегетативной дистонии у больных дисциркуляторной энцефалопатией / С. Свид. – Автореф. дис. ... к.мед.н. : Харьков, 1993. – 25 с.
6. Справочник по клинической нейровегетологии. /Под ред. В. А. Берсеньева, Г. П. Губы, О.А. Пятака. – К. : Здоров'я, 1990. –238 с.
7. Петелин Л. С. Экстрапирамидные гиперкинезы / Л. С. Петелин. - М. : Медицина, 1970. – 259 с.
8. Петелин Л. С. Дрожание / Л. С. Петелин. – БМЭ. -Т.7.- М. : Сов. энциклопедия, 1977. – С. 482 - 484.
9. Высоцкий Г. Я. / Г. Я. Высоцкий, И. А. Митрофанова // Здравоохр. Казахстана. – 1987. - №5. – С. 63 - 65.
10. А.С. 1695885 СССР. МКИ А 61 В 5/16, 5/11 Датчик тремора / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов, В. Е. Волянский. - Оpubл. 7.12.91, Бюлл. №45.
11. Патент Украины 20160. МКИ А 61 В 5/10, 5/16. Датчик тремометра / Ю. Л. Курако, О. М. Стоянов. - Оpubл. 25.12.97, Бюлл. №6.
12. Курако Ю. Л. Тремор в клинической неврологии / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов. – Одесса : ОГМУ, 2000. – 128 с.
13. Волошин П. В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. - М. : МЕДпресс-информ, 2005. – С 346 - 348.
14. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы/ Г. Н. Крыжановский. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.

ГЛАВА № 11

КЛАССИФИКАЦИЯ, РЕЦЕПТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА

В последние годы все большее внимание специалистов сосредотачивается на проблемах нейроиммунологии и, в частности, на исследовании нейротропных эффектов множества цитокинов и факторов роста (ФР). Специалисты, которые изучают воспалительные заболевания в ЦНС, выяснили, что опосредующие иммунные функции в организме цитокины и ФР вполне могут выполнять одну из главных ролей при подобных заболеваниях. Цитокины в биологическом организме вовлечены не только в опосредование иммунных реакций, но и в регуляцию функциональной активности большинства клеток, органов и физиологических систем, а также патологических процессов, включая модуляцию активности центрального и периферического отделов нервной системы (НС). С учетом отмеченного, многие клиницисты и экспериментальные работники, изучавшие проблемы функционирования организма в патологических условиях, также стали вплотную исследовать эффекты цитокинов.

Первоначально внимание к цитокинам было привлечено, так как они опосредуют развитие кахексии. И один из первых идентифицированных цитокинов был назван «кахектин», потому что ученые считали его ответственным за развитие данного патологического состояния [76]. Сейчас он получил название фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α). В конце 1980-х годов были опубликованы первые данные о вовлечении данной группы субстанций в ответные реакции ЦНС и иммунной системы при повреждении тканей организма и развитии воспалительного процесса на периферии [10]. Первоначально вопрос ставился таким образом, могут ли провоспалительные цитокины и их основные представители (такие как интерлейкин-1 [ИЛ-1] и ФНО) быть вовлечены в ответ мозга/организма на действие патогенного стимула и могут ли они опосредовать процессы повреждения нейронов и их гибели?

Первые серии исследований прошли под знаком четкой уверенности ученых в том, что цитокины ответственны только лишь за протекание иммунных и, возможно, периферических воспалительных реакций. Мысли о том, что цитокины и родственные им ФР могут быть ответственными за определенные изменения функционирования ЦНС и в особенности главного «иммунопривелированного органа» головного мозга, появились позже. В настоящее время, уже спустя более двух десятилетий, установлено, что цитокины и ФР оказывают разнонаправленные воздействия на головной мозг, опосредуют и модулируют ответные локальные и системные реакции в ответ на развитие в ЦНС воспаления, инфекционного, травматического и иных видов повреждений [29, 46, 52, 75, 96, 101].

Целью настоящего обзора явилось сбор и обобщение имеющихся данных о физико-химических свойствах цитокинов и ФР – преимущественно самых активных их них в биологическом отношении (ФНО- α и ИЛ-1 β) – как исходной ступени для изучения влияний нейротропных эффектов данных субстанций.

1. Классификация цитокинов и ФР, условия их синтеза

Цитокины – многофункциональные плейотропные белки, имеющие важнейшее значение в опосредовании межклеточных взаимодействий и регуляции функционирования клеток. К числу цитокинов относят постоянно увеличивающуюся группу полипептидов, в которую входят интерлейкины, хемокины, факторы некроза опухоли, интерфероны, ФР и пролиферации, а также нейротрофины. В функциональном отношении цитокины подразделяются на группы провоспалительных и противовоспалительных субстанций в зависимости от результата их влияний на функционирование иммунной системы [61]. Концепция функционирования противоположных семейств цитокинов – провоспалительных (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста-бета (ТФР β) и др.) – была предложена на основе исследования характера и особенностей их взаимодействия вне пределов ЦНС. Естественно, что основные положения данной концепции, в особенности,

касающиеся опосредования цитокинами нейротропных эффектов, нельзя прямо переносить на ЦНС, однако, именно они были взяты нами за основу при составлении данной работы.

При всем разнообразии биологических эффектов цитокинов в том числе и в условиях нормы, общим для них является повышенная их выработка в ответ на повреждение ткани, возникновение воспалительного и инфекционного процесса. В настоящее время активно исследуются их вовлечение в заболевания ЦНС [5, 22]. Большая часть цитокинов в физиологических условиях вырабатывается в крайне незначительных количествах, однако, их концентрации на порядки возрастают в условиях патологии [46, 75, 95]. Например, при повреждениях мозга в клинических и экспериментальных условиях показано значительное возрастание выработки в мозге ИЛ-1, 2, 3, 4, 6, 8 и 10, нескольких хемокинов, ФНО- α , интерферонов и множества ФР.

Многие цитокины продуцируются в виде неактивных молекул-предшественников. ФНО существует в двух изоформах - α и β , образование этих белков кодируется двумя генами [31]. Наиболее активная в биологическом отношении изоформа ФНО- α вырабатывается в виде полипептида с молекулярной массой 17 кДа: она синтезируется из молекулы про-ФНО- α под влиянием фермента ФНО- α -конвертаза, который вырабатывается только в ЦНС [48]. ФНО- β имеет молекулярную массу 25 кДа и является на 35% гомологичным по аминокислотной последовательности с ФНО- α . Будучи выработанным другим геном, ФНО- β тем не менее взаимодействует с тем же типом мембранных рецепторов, что и ФНО- α , и оказывает преимущественно схожие с ФНО- α эффекты [78]. В исследованиях в условиях *in vitro* ФНО- α и ФНО- β могут соединиться с образованием некоего нового белка с непостоянными размерами, который может распадаться на моно-, ди-, три- и мультимерные соединения.

Следует отметить, что активные формы ФНО- α и ФНО- β тримерные по своей структуре и положение карбоксильной группы является чрезвычайно

важной для биологической активности этих белков [11, 31].

ИЛ-1 существует в ЦНС в двух формах – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β с молекулярной массой 17 кДа для каждого вещества. Эти два белка продуцируются двумя разными генами [33]. Человеческие и крысиные ИЛ-1 α и ИЛ-1 β гомологичны на 25% и оказывают аналогичные эффекты в большинстве биологических тест-системах [25, 33]. ИЛ-1 синтезируется из молекулы-предшественника при помощи ИЛ-1-конвертирующего фермента, имеющего другое название каспаза-1. Следует отметить, что молекула антагонист ИЛ-1 рецепторов (ИЛ-1ra) также вырабатывается в виде предшественника. При этом молекулы про-ИЛ-1 α и про-ИЛ-1ra являются активными, а молекула про-ИЛ-1 β активируется под влиянием каспазы-1. После завершения процесса биосинтеза ИЛ-1 большая часть ИЛ-1 α остается в связанном с поверхностной частью мембраны состоянии, а ИЛ-1 β секретируется во внеклеточное пространство [36]. Открыты новые лиганды ИЛ-1 рецепторов, гомологичные ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1ra [84, 94], что значительно усложняет исследование биологических эффектов семейства ИЛ-1 цитокинов.

Семейство ТФР- β включает в себя ТФР- β_{1-3} , активин, ингибин и несколько других малоизвестных белков, однако, интенсивные исследования нейротропных эффектов были проведены только в отношении ТФР- β [32, 72]. Известно, что некоторые изоформы ТФР- β вырабатываются нейронами и глиальными клетками, а процессы их секреции и активации регулируются т.н. «латентными белками» и латентными ТФР- β -связывающими белками [65].

2. Механизмы реализации эффектов цитокинов на ЦНС

Цитокины могут оказывать свои влияния на ЦНС прямо и опосредованно [8, 29, 70]. В случае прямого влияния на процессы в ЦНС цитокины должны находиться в ткани мозга, в то время как для опосредованного влияния достаточно воздействия секретированных на вне пределов ЦНС цитокинов на нейроны-мишени по непрямым биохимическим механизмам.

Показано, то непосредственное воздействие на ЦНС оказывают:

а) цитокины, процесс синтеза которых происходит в периферических иммунных органах, и которые после своего высвобождения проходят через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и таким образом попадают в ЦНС. В этих случаях после адекватного стимулирования периферических иммунных органов цитокины попадают в ЦНС через органы, располагающиеся непосредственно вдоль 3 и 4 желудочков мозга и лишенные ГЭБ [100]. Важную роль в проникновении цитокинов через ГЭБ в этих условиях играет его повышенная проницаемость, однако, показан факт проницаемости ГЭБ для цитокинов в физиологических условиях. Так, после подкожного введения мышам человеческого рекомбинантного ИЛ-1 α этот цитокин в высоких концентрациях был обнаружен в ткани мозга животных без изменения концентрации ИЛ-1 α [3]. Изучены транспортные механизмы некоторых представителей семейства цитокинов через ГЭБ [3, 4].

б) цитокины, синтезированные находящимися в ЦНС нейронами. В нормальных и патологических условиях в ЦНС идентифицированы большинство из известных сейчас цитокинов, а в большинстве нейронов показаны рецепторы к цитокинам. Было высказано предположение, что имеющие центральное происхождение цитокины могут принимать участие в регуляции автономных, нейроэндокринных, метаболических и поведенческих ответных реакций при воспалительных, инфекционных, ишемических, травматических и иных патологических процессах в мозге [7, 22, 29, 45, 46, 52, 70, 75, 95].

2.1. Цитокины и их рецепторы в мозге

Первые доказательства существования цитокинов в мозге и наличия рецепторов к ним были получены в работах [13, 71], в которых авторы показали биологическую активность и иммунореактивность в ЦНС двух основных представителей семейства провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ФНО- α . Основной вопрос, возникший после опубликования этих результатов, заключался в том, синтезируются ли цитокины в мозге только в условиях

патологии или возможен их синтез в физиологических условиях? Поведенные впоследствии многочисленные эксперименты убедительно доказали факт высвобождения цитокинов (ИЛ-1 – ИЛ-18, ФНО- α , интерферон- γ (ИФ), ТФР- β) и некоторых ФР в мозге в физиологических и патологических условиях. Недавние исследования показали, что экспрессия всех идентифицированных сегодня цитокинов отмечается в физиологических условиях – основные трудности заключаются в определении их количества, потому что для этого необходима очень точная современная технология с применением метода ПЦР в сочетании с приемом обратной транскрипции [41]. Во многих клетках головного мозга показано быстрое, в ответ на повреждение ЦНС, образование большого количества рецепторов к цитокинам (например, к ФНО- α , ИЛ-1, ТФР β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-11).

В физиологических условиях ФНО- α и ИЛ-1 взаимодействуют с различными типами расположенных на поверхности клеток рецепторов. Показано, что эти цитокины иногда имеют общие механизмы взаимодействия с рецепторами в ЦНС. Так, показано увеличение экспрессии p38 под влиянием митоген-активированной протеинкиназой (МАПК) и внеклеточной регулируемой киназой в ткани мозга после его ишемического инсульта, вызванного окклюзией средней церебральной артерии [43]. При применении селективных ингибиторов данного патобиохимического пути существенно редуцировалось ишемическое повреждение мозга у грызунов [55].

ФНО- α оказывает свои биологические воздействия посредством взаимодействия с низкочувствительными ФНО- R_1 и ФНО- R_2 рецепторами [50]. В глии и нейронах некоторых областей мозга идентифицированы рецепторы к ИЛ-1 [56], однако, распределение первого подтипа этих рецепторов - ИЛ-1- R_1 - в мозге не соответствует местам действия ИЛ-1 в стриатуме и гипоталамусе [78]. Показано, что ИЛ-1 опосредует свои эффекты через ИЛ-1- R_1 рецепторы, для чего необходимо взаимодействие цитокина со связывающим протеином [34]. Указанный тип рецепторов имеет одинаковое сродство для ИЛ-1 α и

ИЛ-1 β . Однако, есть еще некоторые другие данные, свидетельствующие о том, что ИЛ-1 может взаимодействовать в ЦНС еще и с другими рецепторами [77]. В частности, в организме *Drosophila* были идентифицированы новые типы рецепторов к ИЛ-1, являющиеся частью семейства Toll-like рецепторов [64]. Биологическая роль этих рецепторов до настоящего времени не выяснена окончательно [54].

ТФР β взаимодействует с одним типом рецептора, который состоит из двух субъединиц – ТФР-I и ТФР-II [102]. Первоначально ТФР β связывается с фосфорилированным рецептором ТФР-II, в результате чего инициируется фосфорилирование рецептора ТФР-I, и затем уже ТФР β оказывает свои биоэффекты с участием системы SMAD-белков [40]. Показано также опосредование эффектов ТФР β с участием МАПК, что может объяснить взаимодействие между ТФР β и провоспалительными цитокинами.

В ЦНС идентифицированы также рецепторы к ИЛ-6, диффузно расположенные по всему головному мозгу преимущественно в нейронах и глии [99]. С рецепторами к ИЛ-6 взаимодействуют также некоторые другие цитокины, например, фактор, ингибирующий лейкемию (ФИЛ), ИЛ-11 и цилиарный нейротрофический фактор (ЦНФ) [92]. Отсутствуют данные о механизмах действия ИЛ-10, несмотря на то, что его рецепторы идентифицированы в микроглии и астроцитах [58]. Показано, что при активации ИЛ-10 рецепторов повышается активность семейства цитоплазматических факторов транскрипции – по этому механизму тормозится процесс апоптотической гибели микроглии [88].

Следовательно, в физиологических условиях четко контролируется процесс высвобождения цитокинов клетками, однако, в условиях патологии существенно изменяется временной и пространственный паттерны выделения цитокинов. К примеру, высвобождение ТФР- β_1 нейронами СА₁ гиппокампа значительно возрастает в течение нескольких часов после ишемии [105]. Показано наличие суточных колебаний секреции ИЛ-1 β и ФНО- α , что

осуществляется вследствие достаточно сложных нейроэндокринных взаимодействий под контролем кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ). В частности, показана большая экспрессия и-РНК ФНО- α в гипоталамусе и гиппокампе крыс в светлое время суток по сравнению с темным [14]. Аналогичная вариация экспрессии и-РНК ИЛ-1 β показана в гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга крыс, но не в стволе мозга и мозжечке [93].

Несмотря на описанные выше различные рецепторы для некоторых цитокинов и ФР, некоторые из них взаимодействуют с одними и теми же типами рецепторов, чем объясняется некоторая аналогия и однонаправленность их эффектов. Например, ФНО- α непосредственно не индуцирует гибель нейронов, однако, гибель нейронов отмечается при реализации эффектов ФНО- α по пути, аналогичному таковому у инсулиноподобного фактора роста, который в свою очередь оказывает нейропротекторные эффекты в условиях *in vivo* и *in vitro* [75]. Подобное «торможение путей выживания» может встречаться в эффектах других цитокинов, вследствие чего отмечается гибель нейронов.

2.2. Цитокины и нейротрансмиттеры

В опосредовании активности НС цитокины выступают одновременно в качестве иммунорегуляторов и иммуномодуляторов. При этом взаимодействие между нервной и иммунной системами организма осуществляется путем взаимного контроля и механизмами регуляции активности каждой из систем. Следует отметить, что именно НС регулирует процессы синтеза и высвобождения цитокинов, и при этом на баланс цитокинов в организме серьезное влияние оказывают нейротрансмиттеры [28, 97, 101]. Поэтому нейроиммунные взаиморегуляторные влияния являются двусторонними: с одной стороны, цитокины и другие продуценты иммунных клеток могут модулировать активность, дифференциацию и процессы выживания нейронов, а, с другой стороны, секретируемые нейронами нейропептиды и нейротрансмиттеры регулируют выраженность иммунных процессов.

Высвобождаемые симпатическим отделом вегетативной нервной системы (ВНС) нейротрансмиттеры также могут выступать в качестве посредников между нервной и иммунной системами. Поскольку основные и второстепенные иммунные органы имеют богатую иннервацию и, следовательно, находятся под влиянием ЦНС, постганглионарные норадренергические волокна в них синтезируют норадреналин (НА) в качестве основного нейромедиатора практически несинаптическим образом [37, 98]. Показано высвобождение нейромедиаторов (НА, адреналина, дофамина и др.) ВНС вследствие активации иммунной системы [2, 26, 81]. Стимулированный иммунной системой синтез катехоламинов связан с активацией АТФ и аденозина в качестве ко-трансммиттеров. Учитывая локализацию пуринергических P_1 и P_2 рецепторов в иммунocyтaх [89], показана пуринергическая модуляция высвобождения цитокинов из иммунных клеток [30, 38, 86].

Прямое иммуномодулирующее влияние нейротрансмиттеров и, в частности, НА было показано во многих работах [39, 87, 91, 97]. Данный аспект рассматриваемой проблемы представляется важным, учитывая факт активации симпатического отдела ВНС в условиях патологии (воспалительный, инфекционный и др. процессы, канцерогенез), следствием чего являются последовательные процессы увеличения синтеза нейротрансмиттеров, увеличения высвобождения цитокинов и опосредования последними повреждающих или защитных эффектов в условиях патологии [69, 87, 97, 101]. Показана стимуляция синтеза нейротрансмиттеров в ЦНС и её периферических отделах под влиянием ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИФ- γ [7, 19, 66]. Под влиянием ИЛ-1 β значительно изменяется концентрация моноаминов в ядрах гипоталамуса [59]. При достижении нейротрансмиттерами клеток-мишеней они взаимодействуют с их рецепторами и инициируют процессы высвобождения этими клетками цитокинов: важнейшую роль в данном процессе играет цАМФ [47, 97].

Наиболее исследованным аспектом проблемы нейроиммуномодуляции в

НС являются влияния катехоламинов и адренергических препаратов в условиях воспаления и сепсиса. Известно, что в состав адренорецепторов входят G-белки, способствующие активации и торможению активности аденилатциклазы. Показано, что среди всех известных адренергических рецепторов только α_2 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы играют основную роль в регуляции баланса цитокинов. α_2 - и β_2 -адренорецепторы расположены на поверхности иммунных клеток [1, 85], поэтому они оказывают прямое воздействие на процесс секреции цитокинов, изменяя активность цАМФ. Известно, что лиганды α_2 -адренорецепторов ингибируют, а лиганды β -адренорецепторов повышают активность внутриклеточной цАМФ, поэтому посредством изменения активности цАМФ адренорецепторы могут модулировать синтез цитокинов. Это значит, что при активации α_2 -адренорецепторов возрастает выработка провоспалительных цитокинов, а при активации β -адренорецепторов возрастает выработка противовоспалительных цитокинов. Однако, в условиях воспаления в макрофагах, которые являются основными источниками синтеза провоспалительных цитокинов, преобладают β -адренорецепторы [27, 37, 91], что свидетельствует о подавлении активности α_2 -адренорецепторов в данных условиях.

Показано, что лиганды β_1 - и β_2 -адренорецепторов активируют цАМФ по различным механизмам [60], причем основным механизмом является торможение выделения провоспалительных и увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов. Следовательно, при активации цАМФ уменьшается синтез ФНО- α [27, 49], ИЛ-2 [63], ИФ- γ [44] и ИЛ-12 [39] и увеличивается образование ИЛ-4 [53], ИЛ-5 [83], ИЛ-6 [104] и ИЛ-10 [90].

Таким образом, взаимосвязанные процессы активации адренергических рецепторов и активации цАМФ способствует формированию сдвига в сторону синтеза противовоспалительных цитокинов, в то время как при их инактивации синтезируются провоспалительные цитокины. Описанные регуляторные механизмы представляют комплексную функциональную динамическую

регуляторную систему, обеспечивающую рецепторный контроль над выраженностью иммунного ответа посредством регуляции баланса про- и противовоспалительных цитокинов [91].

2.3. Регуляция биоактивности цитокинов

Биоактивность цитокинов вовлекает в себя широкий комплекс взаимодействия между молекулами-предшественниками, рецепторами, ферментами, обеспечивающими активацию цитокинов, и субстанциями, регулирующими биоактивность цитокинов. Показано, что ФНО- α взаимодействует с двумя высокоаффинными рецепторами: ФНО_{R1} (p55) и ФНО_{R2} (p75). Оба названных рецептора вырабатываются в мозге и опосредуют некоторые совместные биохимические взаимодействия с основным ИЛ-1 рецептором – ИЛ-1_{R1}. К числу названных биохимических взаимодействий относятся система ЯФкВ и МАПК [21]. В мозге идентифицированы рецепторы к ТФР- β : ТФР- β _{R1} и ТФР- β _{R2} [12, 21]. В ЦНС идентифицированы также следующие цитокины и рецепторы к ним: ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-10, хемокины (например, ИЛ-8, просталкин, комплекс регулируемых активных нормальных синтезируемых и выделяемых Т-клеток – РАНТ) и нейропозитические цитокины (например, ИЛ-6, ИЛ-11, ФИЛ и др.).

Все типы клеток в ЦНС (нейроны, глиальные и эндотелиальные клетки) могут вырабатывать ФНО- α . На биоактивность данного цитокина большое влияние оказывает ФНО- α -связывающий протеин (ФСП), - оказывающий нейропротекторное влияние после ЧМТ у грызунов [82]. ФНО- α усиливает также выработку ИЛ-10, который по механизму отрицательной обратной связи тормозит выделение ФНО- α [103]. Высвобождение ФНО- α из микроглии подавляется фракталкином, который также вырабатывается в ЦНС [106].

Среди всех представителей семейства цитокинов ИЛ-1 только ИЛ-1 β вырабатывается сразу же клетками микроглии в ответ на повреждение мозга [20]. Сегодня не изучены еще клеточные механизмы секреции ИЛ-1 β , однако, по всей видимости, этот процесс происходит при участии фермента каспаза-1 и

тесным образом зависит от активации пуринергических P_2X_7 рецепторов в макрофагах и микроглии [30]. Высвобождаемая при повреждении клеток АТФ активирует P_2X_7 рецепторы, вследствие чего снижается концентрация K^+ внутри клеток, активируется каспаза-1, высвобождается ИЛ-1 β и отмечается гибель макрофагов или микроглиальных клеток [24]. Однако, скорее всего, высвобождение ИЛ-1 β происходит независимо от гибели этих клеток [30]. При ишемическом инфаркте мозга увеличивается количество P_2X_7 рецепторов, однако, в этих условиях весьма сомнительным является факт наличия нужного количества молекул АТФ, необходимых для активации этих рецепторов [17].

Немного известно о механизмах секреции ТФР β . Показано увеличение выработки в астроцитах под влиянием ТФР β латентного ТФР β -связывающего протеина-2, который способствует процессу аутоактивации ТФР β [51]. Изоформы ТФР β имеют различные участки, регулирующие процессы их транскрипции и трансляции, что сказывается на разной скорости их выработки в ответ на действие определённых стимулов. По всей видимости, это также регулирует их активность [3, 32].

Механизмы регуляции активности названных и других цитокинов тесно связаны между собой. Так, ФНО- α индуцирует экспрессию ИЛ-6 и ТФР β [6, 15]. Аналогичным образом, ИЛ-1 стимулирует выработку ИЛ-6, ФНО- α и ТФР β [6, 9, 18], в то время как ТФР β тормозит выработку ФНО- α [15].

Возбуждающие аминокислоты могут непосредственно регулировать секрецию цитокинов при своем избыточном накоплении в ЦНС во время повреждения мозга. Показано, что постсинаптический протеин-95 связывается с активированным участком NR₂ NMDA рецептора и участком GluR₆ каинатного рецептора, вследствие чего инициируется процесс фосфорилирования белка c-jun-N-терминал-киназы [79, 80]. При этом c-jun-N-терминал-киназа активирует фактор транскрипции JUN, который усиливает выработку провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФ- α/γ . Противовоспалительные вещества, например, глюкокортикоиды (ГК),

тормозят выработку ИЛ-1 β и ФНО- α [16], несмотря на различные эффекты данных цитокинов на функционирование и гибель нейронов [74]. Каннабиноиды [производные 2-(2,2-изопропил-5-метилфенил)-5-пентил-резорцинола] тормозят выработку и высвобождение из глии ИЛ-1 и ФНО- α [73]. Более того, эти вещества оказывают противовоспалительный и нейропротекторный эффекты в условиях *in vitro* и *in vivo* [62].

Вследствие усиленного выделения хемокинов в условиях ишемии и травмы ЦНС первоначально в астроцитах, затем в макрофагах и клетках реактивной микроглии в пределах поврежденного участка ЦНС регулируется поступление воспалительных молекул в ЦНС [57], что является важнейшим этапом ответной реакции при травматическом и ишемическом повреждении мозга.

Фракталкины также регулируют секрецию ФНО- α в ЦНС; при их нейтрализации специфическими антителами потенцируется липополисахарид-индуцированное высвобождение ФНО- α в мозге [107]. Цитокины могут опосредовать синтез и высвобождение хемокинов и их рецепторов. ТФР β селективно увеличивает количество рецепторов хемокина-1 в астроцитах [35], ИЛ-1 и ФНО- α стимулируют выработку РАНТ клетками микроглии и астроцитами, ТФР β и ИЛ-10 регулируют выработку всех хемокинов [42, 68].

Следовательно, сегодня еще неизвестны основные стимулы, инициирующие выработку и секрецию цитокинов и ФР в ЦНС, поскольку их выработка начинается заблаговременно и задолго до идентифицируемой гибели клеток. Самым ранним непосредственным стимулом для выработки цитокинов и ФР является гиперизбыточная активность нейронов, которая проявляется в виде местной деполяризации, распространяющейся депрессии [42, 68] и индукции судорог, и может возникнуть в течение нескольких секунд после повреждения ЦНС. Непонятно, насколько выраженной должна быть гиперактивация нейронов для инициации выработки цитокинов: к примеру, можно ли достичь подобного эффекта при преходящей «физиологической гиперактивации». Неясны также

роль и место данной гиперактивации нейронов в функционировании нейронов. Остается также невыясненным вопрос о первичности гиперактивации нейронов как стимула для выработки цитокинов.

2.4. Проникновение цитокинов в ЦНС

Большинство своих нейротропных эффектов цитокины реализуют посредством взаимодействия с ЦНС, причем варианты подобных взаимодействий весьма разнообразны: при этом совершенно не важно центральное или периферическое происхождение цитокинов.

Цитокины проникают через ГЭБ в местах его повреждения или посредством активного транспорта [3, 100]. При этом проникшие в ЦНС цитокины оказывают прямые эффекты. Однако, если рассматривать эффекты цитокинов, которые высвобождаются периферическими иммунными органами вследствие их активации, следует отметить, что они косвенно опосредуют некоторые функции ЦНС, такие как нейроэндокринные процессы, формирование поведения, повышение температуры и сон. Вследствие активации цитокинов из эндотелиоцитов в большом количестве высвобождаются и поступают в ЦНС вторичные мессенджеры, такие как оксид азота, простагландины и др. – данный биохимический каскад представляет собой дополнительный непрямой механизм повреждения ЦНС. Следовательно, циркулирующие цитокины могут опосредовать альтерирующие эффекты на ЦНС, стимулируя секреторную функцию эндотелиальных клеток сосудов.

Кроме сосудистых путей «доставки» сигналов в ЦНС, при активации периферических отделов НС сигналы могут поступать в ЦНС непосредственно по периферическим нервам. Известно, что одним из основных «нервных» путей воздействия цитокинов на ЦНС является вагальный механизм. Показана стимуляция выработки КРГ гипоталамусом и АКТГ гипофизом под влиянием цитокинов, находящихся вне пределов ЦНС. Выделившийся в этом случае АКТГ стимулирует образование надпочечниками ГК, оказывающих противовоспалительные эффекты [26, 67, 87]. ГК не могут полностью подавить

выработку всех провоспалительных цитокинов периферическими иммунными органами, несмотря на их известные иммуносупрессивные свойства. Полученные клиничко-лабораторные данные в условиях *ex vivo* подтверждают способность глиальных клеток продуцировать большое количество цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИФ- α , ФНО- α и ТФР- β [23]. Такая регуляторная ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» иммунных ответов работает по механизму «обратной связи» между ЦНС и иммунной системой, обеспечивая функционирование иммунных механизмов в физиологических условиях.

Выводы. Следовательно, приведенные данные свидетельствуют о возможности как прямого, так и опосредованного влияния цитокинов и ФР на течение процессов в ЦНС. Причем воздействия данных субстанций на ЦНС осуществляются в физиологических и патологических условиях. Следует отметить количественные и качественные различия в эффектах цитокинов на ЦНС в условиях ее различного генеза повреждений. Показаны также выраженные взаимомодулирующие эффекты цитокинов и нейромедиаторов, цитокинов и гормонов и/или рилизинг-факторов, что позволяет приблизиться к пониманию сложных механизмов нейротропных эффектов изучаемых субстанций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrass C.K., O'Connor S.W., Scarpace P.J., Abrass I.B. Characterization of the beta-adrenergic receptor of the rat peritoneal macrophage // *J. Immunol.* 1985. Vol.135. №2. P.1338.
2. Akiyoshi M., Shimizu Y., Saito M. Interleukin-1 increases norepinephrine turnover in the spleen and lung in rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990. Vol.173. №3. P.1266.
3. Banks W.A., Kastin A.J. Relative contributions of peripheral and central sources to levels of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice: assessment with species-specific enzyme immunoassays // *J. Neuroimmunol.* 1997. Vol.79. №1. P.22.
4. Banks W.A., Ortiz L., Plotkin S.R., Kastin A.J. Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991. Vol.259. №3. P.988.

5. Barone F.C., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1999. Vol.19. №8. P.819.
6. Benveniste E.N., Sparacio S.M., Norris J.G., Grenett H.E., Fuller G.M. Induction and regulation of interleukin-6 gene expression in rat astrocytes // *J. Neuroimmunol.* 1990. Vol.30. №2-3. P.201.
7. Besedovsky H.O., del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses // *Endocr. Rev.* 1996. Vol.17. №1. P.64.
8. Besedovsky H.O., del Rey A., Klusman I., Furukawa H., Monge Arditi G., Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991. Vol.40. №4-6. P.613.
9. Bethea J.R., Chung I.Y., Sparacio S.M., Gillespie G.Y., Benveniste E.N. Interleukin-1 beta induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human astrogloma cells // *J. Neuroimmunol.* 1992. Vol.36. №2-3. P.179.
10. Beutler B., Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response // *Annu. Rev. Immunol.* 1989. Vol.7. №1. P.625.
11. Botchkina G.I., Meistrell M.E. 3rd, Botchkina I.L., Tracey K.J. Expression of TNF and TNF receptors (p55 and p75) in the rat brain after focal cerebral ischemia // *Mol. Med.* 1997. Vol.3. №11. P.765.
12. Bottner M., Unsicker K., Suter-Crazzolara C. Expression of TGF-beta type II receptor mRNA in the CNS // *Neuroreport.* 1996. Vol.7. №18. P.2903.
13. Breder C.D., Dinarello C.A., Saper C.B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus // *Science.* 1988. Vol.240. №4850. P.321.
14. Bredow S., Guha-Thakurta N., Taishi P., Obal F. Jr, Krueger J.M. Diurnal variations of tumor necrosis factor alpha mRNA and alpha-tubulin mRNA in rat brain // *Neuroimmunomodulation.* 1997. Vol.4. №2. P.84.
15. Chao C.C., Hu S., Sheng W.S., Tsang M., Peterson P.K. Tumor necrosis factor-alpha mediates the release of bioactive transforming growth factor-beta in murine microglial cell cultures // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1995. Vol.77. №3. P.358.
16. Chensue S.W., Terebuh P.D., Remick D.G., Scales W.E., Kunkel S.L. In vivo biologic and immunohistochemical analysis of interleukin-1 alpha, beta and tumor necrosis factor during experimental endotoxemia. Kinetics, Kupffer cell expression, and glucocorticoid effects // *Am. J. Pathol.* 1991. Vol.138. №2. P.395
17. Collo G., Neidhart S., Kawashima E., Kosco-Vilbois M., North R.A., Buell G. Tissue distribution of the P2X7 receptor // *Neuropharmacology.* 1997. Vol.36. №9. P.1277.
18. da Cunha A., Jefferson J.J., Tyor W.R., Glass J.D., Jannotta F.S., Vitkovic L. Control of astrocytosis by interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 in human brain // *Brain Res.* 1993. Vol.631. №1. P.39.
19. Davatelis G., Wolpe S.D., Sherry B., Dayer J.M., Chicheportiche R., Cerami A. Macrophage inflammatory protein-1: a prostaglandin-independent

- endogenous pyrogen // *Science*. 1989. Vol.243. №4894. P.1066.
20. Davies C.A., Loddick S.A., Toulmond S., Stroemer R.P., Hunt J., Rothwell N.J. The progression and topographic distribution of interleukin-1beta expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999. Vol.19. №1. P.87.
 21. Debets R., Timans J.C., Homey B., Zurawski S., Sana T.R., Lo S., Wagner J., Edwards G., Clifford T., Menon S., Bazan J.F., Kastelein R.A. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2 // *J. Immunol.* 2001. Vol.167. №3. P.1440.
 22. del Zoppo G., Ginis I., Hallenbeck J.M., Iadecola C., Wang X., Feuerstein G.Z. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia // *Brain Pathol.* 2000. Vol.10. №1. P.95.
 23. DeRijk R., Michelson D., Karp B., Petrides J., Galliven E., Deuster P., Paciotti G., Gold P.W., Sternberg E.M. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol.82. №7. P.2182.
 24. Di Virgilio F. The P2Z purinoceptor: an intriguing role in immunity, inflammation and cell death // *Immunol. Today.* 1995. Vol.16. №11. P.524.
 25. Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism // *Blood.* 1991. Vol.77. №8. P.1627.
 26. Dunn A.J. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992. Vol.261. №3. P.964.
 27. Elenkov I.J., Hasko G., Kovacs K.J., Vizi E.S. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice // *J Neuroimmunol.* 1995. Vol.61. №2. P.123.
 28. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system // *Pharmacol. Rev.* 2000. Vol.52. №4. P.595.
 29. Eskandari F., Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // *Ann. NY Acad. Sci.* 2002. Vol.966. №1. P.20.
 30. Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., Hanau S., Di Virgilio F. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin // *J. Exp. Med.* 1997. Vol.185. №3. P.579.
 31. Fiers W. Precursor structures and structure-function analysis of TNF and lymphotoxin // *Immunol. Ser.* 1992. Vol.56. №1. P.79.
 32. Flanders K.C., Ren R.F., Lippa C.F. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease // *Prog. Neurobiol.* 1998. Vol.54. №1. P.71.
 33. Gray P.W., Glaister D., Chen E., Goeddel D.V., Pennica D. Two interleukin 1 genes in the mouse: cloning and expression of the cDNA for murine

- interleukin 1 beta // *J. Immunol.* 1986. Vol.137. №11. P.3644.
34. Greenfeder S.A., Nunes P., Kwee L., Labow M., Chizzonite R.A., Ju G. Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol.270. №23. P.13757.
 35. Han Y., Wang J., Zhou Z., Ransohoff R.M. TGFbeta1 selectively up-regulates CCR1 expression in primary murine astrocytes // *Glia.* 2000. Vol.30. №1. P.1.
 36. Haour F., Marquette C., Tsiang H., Ban E., Crumeyrolle-Arias M., Rostene W., Fillion G. Interleukin-1 receptors in brain and pituitary. Characterization and modulation during infection and stress // *Ann. NY Acad. Sci.* 1994. Vol.741. №1. P.324.
 37. Hasko G., Elenkov I.J., Vizi E.S. Presynaptic receptors involved in the modulation of release of noradrenaline from the sympathetic nerve terminals of the rat thymus // *Immunol. Lett.* 1995. Vol.47. №1-2. P.133.
 38. Hasko G., Nemeth Z.H., Vizi E.S., Salzman A.L., Szabo C. An agonist of adenosine A3 receptors decreases interleukin-12 and interferon-gamma production and prevents lethality in endotoxemic mice // *Eur. J. Pharmacol.* 1998. Vol.358. №3. P.261.
 39. Hasko G., Szabo C. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system // *Biochem. Pharmacol.* 1998. Vol.56. №9. P.1079.
 40. Heldin C.H., Miyazono K., ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins // *Nature.* 1997. Vol.390. №6659. P.465.
 41. Hole K., Clavijo A., Pineda L.A. Detection and serotype-specific differentiation of vesicular stomatitis virus using a multiplex, real-time, reverse transcription-polymerase chain reaction assay // *J. Vet. Diagn. Invest.* 2006. Vol.18. №2. P.139.
 42. Hu S., Chao C.C., Ehrlich L.C., Sheng W.S., Sutton R.L., Rockswold G.L., Peterson P.K. Inhibition of microglial cell RANTES production by IL-10 and TGF-beta // *J. Leukoc. Biol.* 1999. Vol.65. №6. P.815.
 43. Irving E.A., Barone F.C., Reith A.D., Hadingham S.J., Parsons A.A. Differential activation of MAPK/ERK and p38/SAPK in neurones and glia following focal cerebral ischaemia in the rat // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. Vol.77. №1. P.65.
 44. Ivashkiv L.B., Ayres A., Glimcher L.H. Inhibition of IFN-gamma induction of class II MHC genes by cAMP and prostaglandins // *Immunopharmacology.* 1994. Vol.27. №1. P.67.
 45. Jander S., Schroeter M., Peters O., Witte O.W., Stoll G. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001. Vol.21. №3. P.218.
 46. Jankowsky J.L., Patterson P.H. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // *Prog. Neurobiol.* 2001. Vol.63. №2. P.125.
 47. Kambayashi T., Jacob C.O., Zhou D., Mazurek N., Fong M., Strassmann G. Cyclic nucleotide phosphodiesterase type IV participates in the regulation of

- IL-10 and in the subsequent inhibition of TNF-alpha and IL-6 release by endotoxin-stimulated macrophages // *J. Immunol.* 1995. Vol.155. №10. P.4909.
48. Karkkainen I., Rybnikova E., Pelto-Huikko M., Huovila A.P. Metalloprotease-disintegrin (ADAM) genes are widely and differentially expressed in the adult CNS // *Mol. Cell Neurosci.* 2000. Vol.15. №6. P.547.
 49. Katakami Y., Nakao Y., Koizumi T., Katakami N., Ogawa R., Fujita T. Regulation of tumour necrosis factor production by mouse peritoneal macrophages: the role of cellular cyclic AMP // *Immunology.* 1988. Vol.64. №4. P.719.
 50. Kinouchi K., Brown G., Pasternak G., Donner D.B. Identification and characterization of receptors for tumor necrosis factor-alpha in the brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. Vol.181. № 3. P.1532.
 51. Krohn K. TGF-beta1-dependent differential expression of a rat homolog for latent TGF-beta binding protein in astrocytes and C6 glioma cells // *Glia.* 1999. Vol.25. №4. P.332.
 52. Kumar S., McDonnell P.C., Lehr R., Tierney L., Tzimas M.N., Griswold D.E., Capper E.A., Tal-Singer R., Wells G.I., Doyle M.L., Young P.R. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol.275. №14. P.10308.
 53. Lacour M., Arrighi J.F., Muller K.M., Carlberg C., Saurat J.H., Hauser C. cAMP up-regulates IL-4 and IL-5 production from activated CD4+ T cells while decreasing IL-2 release and NF-AT induction // *Int. Immunol.* 1994. Vol.6. №9. P.1333.
 54. Laflamme N., Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components // *FASEB J.* 2001. Vol.15. №1. P.155.
 55. Legos J.J., Erhardt J.A., White R.F., Lenhard S.C., Chandra S., Parsons A.A., Tuma R.F., Barone F.C. SB 239063, a novel p38 inhibitor, attenuates early neuronal injury following ischemia // *Brain Res.* 2001. Vol.892. №1. P.70.
 56. Loddick S.A., Liu C., Takao T., Hashimoto K., De Souza E.B. Interleukin-1 receptors: cloning studies and role in central nervous system disorders // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998. Vol.26. №2-3. P.306.
 57. Mennicken F., Maki R., de Souza E.B., Quirion R. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: a possible role in neuroinflammation and patterning // *Trends Pharmacol. Sci.* 1999. Vol.20. №2. P.73.
 58. Mizuno T., Sawada M., Marunouchi T., Suzumura A. Production of interleukin-10 by mouse glial cells in culture // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. Vol.205. №3. P.1907.
 59. MohanKumar S.M., MohanKumar P.S., Quadri S.K. Specificity of interleukin-1beta-induced changes in monoamine concentrations in hypothalamic nuclei: blockade by interleukin-1 receptor antagonist // *Brain Res. Bull.* 1998. Vol.47. №1. P.29.
 60. Morin D., Sapena R., Tillement J.P., Urien S. Evidence for different

- interactions between beta(1)- and beta(2)-adrenoceptor subtypes with adenylyl cyclase in the rat brain: a concentration-response study using forskolin // *Pharmacol. Res.* 2000. Vol.41. №4. P.435.
61. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986 // *J. Immunol.* 2005. Vol.175. №1. P.5.
 62. Nagayama T., Sinor A.D., Simon R.P., Chen J., Graham S.H., Jin K., Greenberg D.A. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures // *J. Neurosci.* 1999. Vol.19. №8. P.2987.
 63. Novogrodsky A., Patya M., Rubin A.L., Stenzel K.H. Agents that increase cellular cAMP inhibit production of interleukin-2, but not its activity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983. Vol.114. №1. P.93.
 64. O'Neill L.A., Dinarello C.A. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense // *Immunol Today.* -2000. Vol.21. №5. P.206.
 65. Oklu R., Hesketh R. The latent transforming growth factor beta binding protein (LTBP) family // *Biochem J.* 2000. Vol.352. №3. P.601.
 66. Orange J.S., Salazar-Mather T.P., Opal S.M., Spencer R.L., Miller A.H., McEwen B.S., Biron C.A. Mechanism of interleukin 12-mediated toxicities during experimental viral infections: role of tumor necrosis factor and glucocorticoids // *J. Exp. Med.* 1995. Vol.181. №3. P.901.
 67. Palamarchouk V.S., Zhang J., Zhou G., Swiergiel A.H., Dunn A.J. Hippocampal norepinephrine-like voltammetric responses following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus // *Brain Res. Bull.* 2000. Vol.51. №4. P.319.
 68. Pang L., Ye W., Che X.M., Roessler B.J., Betz A.L., Yang G.Y. Reduction of inflammatory response in the mouse brain with adenoviral-mediated transforming growth factor-ss1 expression // *Stroke.* 2001. Vol.32. №2. P.544.
 69. Pastores S.M., Hasko G., Vizi E.S., Kvetan V. Cytokine production and its manipulation by vasoactive drugs // *New Horiz.* 1996. Vol.4, №2. P.252.
 70. Plata-Salaman C.R., Ilyin S.E., Turrin N.P., Gayle D., Flynn M.C., Romanovitch A.E., Kelly M.E., Bureau Y., Anisman H., McIntyre D.C. Kindling modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. Vol.75. №2. P.248.
 71. Plata-Salaman C.R., Oomura Y., Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system // *Brain Res.* 1988. Vol.448. №1. P.106.
 72. Pratt B.M., McPherson J.M. TGF-beta in the central nervous system: potential roles in ischemic injury and neurodegenerative diseases // *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997. Vol.8. №4. P.267.
 73. Puffenbarger R.A., Boothe A.C., Cabral G.A. Cannabinoids inhibit LPS-inducible cytokine mRNA expression in rat microglial cells // *Glia.* 2000.

- Vol.29. №1. P.58.
74. Reagan L.P., McEwen B.S. Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus // *J. Chem. Neuroanat.* 1997. Vol.13. №3. P.149.
 75. Rothwell N.J. Sixteenth Gaddum Memorial Lecture December 1996. Neuroimmune interactions: the role of cytokines // *Br. J. Pharmacol.* 1997. Vol.121. № 5. P.841.
 76. Rothwell N.J. Annual review prize lecture cytokines - killers in the brain? // *J. Physiol.* 1999. Vol.514. №1. P.3.
 77. Rothwell N.J., Luheshi G.N. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target // *Trends Neurosci.* 2000. Vol.23. №12. P.618.
 78. Ruddle N.H. Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and lymphotoxin (TNF-beta) // *Curr. Opin. Immunol.* 1992. Vol.4. №3. P.327.
 79. Sattler R., Xiong Z., Lu W.Y., Hafner M., MacDonald J.F., Tymianski M. Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein // *Science.* 1999. Vol.284. №5421. P.1845.
 80. Savinainen A., Garcia E.P., Dorow D., Marshall J., Liu Y.F. Kainate receptor activation induces mixed lineage kinase-mediated cellular signaling cascades via post-synaptic density protein 95 // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol.276. № 14. P.11382.
 81. Shimizu N., Hori T., Nakane H. An interleukin-1 beta-induced noradrenaline release in the spleen is mediated by brain corticotropin-releasing factor: an in vivo microdialysis study in conscious rats // *Brain Behav. Immun.* 1994. Vol.8. №1. P.14.
 82. Shohami E., Bass R., Wallach D., Yamin A., Gallily R. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996. Vol.16. №3. P.378.
 83. Siegel M.D., Zhang D.H., Ray P., Ray A. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and CLE0 elements // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol.270. №41. P.24548.
 84. Smith D.E., Renshaw B.R., Ketchem R.R., Kubin M., Garka K.E., Sims J.E. Four new members expand the interleukin-1 superfamily // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol.275. №2. P.1169.
 85. Spengler R.N., Allen R.M., Remick D.G., Strieter R.M., Kunkel S.L. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor // *J. Immunol.* 1990. Vol.145. №5. P.1430.
 86. Sperlagh B., Hasko G., Nemeth Z., Vizi E.S. ATP released by LPS increases nitric oxide production in raw 264.7 macrophage cell line via P2Z/P2X7 receptors // *Neurochem. Int.* 1998. Vol.33. №3. P.209.
 87. Straub R.H., Westermann J., Scholmerich J., Falk W. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs // *Immunol. Today.* 1998. Vol.19. №9. P.409.

88. Strle K., Zhou J.H., Broussard S.R., Venters H.D., Johnson R.W., Freund G.G., Dantzer R., Kelley K.W. IL-10 promotes survival of microglia without activating Akt // *J. Neuroimmunol.* 2002. Vol.122. №1-2. P.9.
89. Surprenant A., Rassendren F., Kawashima E., North R.A., Buell G. The cytolytic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor (P2X7) // *Science.* 1996. Vol.272. №5262. P.735.
90. Szelenyi J., Kiss J.P., Puskas E., Szelenyi M., Vizi E.S. Contribution of differently localized alpha 2- and beta-adrenoceptors in the modulation of TNF-alpha and IL-10 production in endotoxemic mice // *Ann. NY Acad. Sci.* 2000. Vol.917. №1. P.145.
91. Szelenyi J., Kiss J.P., Vizi E.S. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF-alpha production by alpha2- and beta-adrenoceptors in mice // *J. Neuroimmunol.* 2000. Vol.103. №1. P.34.
92. Taga T. Gp130, a shared signal transducing receptor component for hematopoietic and neuropoietic cytokines // *J. Neurochem.* 1996. Vol.67. №1. P.1.
93. Taishi P., Bredow S., Guha-Thakurta N., Obal F. Jr, Krueger J.M. Diurnal variations of interleukin-1 beta mRNA and beta-actin mRNA in rat brain // *J. Neuroimmunol.* 1997. Vol.75. №1-2. P.69.
94. Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J., Miller D.K., Molineaux S.M., Weidner J.R., Aunins J., et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes // *Nature.* 1992. Vol.356. №6372. P.768.
95. Vezzani A. Inflammation and epilepsy // *Epilepsy Curr.* 2005. Vol.5. №1. P.1.
96. Vezzani A., Conti M., De Luigi A., Ravizza T., Moneta D., Marchesi F., De Simoni M.G. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures // *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19. №12. P.5054.
97. Vizi E.S. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // *Ann. NY Acad. Sci.* 1998. Vol.851. №1. P.388.
98. Vizi E.S., Orso E., Osipenko O.N., Hasko G., Elenkov I.J. Neurochemical, electrophysiological and immunocytochemical evidence for a noradrenergic link between the sympathetic nervous system and thymocytes // *Neuroscience.* 1995. Vol.68. №4. P.1263.
99. Watanabe D., Yoshimura R., Khalil M., Yoshida K., Kishimoto T., Taga T., Kiyama H. Characteristic localization of gp130 (the signal-transducing receptor component used in common for IL-6/IL-11/CNTF/LIF/OSM) in the rat brain // *Eur. J. Neurosci.* 1996. Vol.8. №8. P.1630.
100. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms // *Life Sci.* 1995. Vol.57. №11. P.1011.

101. Woiciechowsky C., Asadullah K., Nestler D., Eberhardt B., Platzer C., Schoning B., Glockner F., Lanksch W.R., Volk H.D., Docke W.D. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury // *Nat. Med.* 1998. Vol.4. №7. P.808.
102. Wrana J.L., Attisano L., Carcamo J., Zentella A., Doody J., Laiho M., Wang X.F., Massague J. TGF beta signals through a heteromeric protein kinase receptor complex // *Cell.* 1992. Vol.71. №6. P.1003.
103. Zhai Q.H., Futrell N., Chen F.J. Gene expression of IL-10 in relationship to TNF-alpha, IL-1beta and IL-2 in the rat brain following middle cerebral artery occlusion // *J. Neurol. Sci.* 1997. Vol.152. №2. P.119.
104. Zhang Y., Lin J.X., Vilcek J. Synthesis of interleukin 6 (interferon-beta 2/B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol. 263. №13. P.6177.
105. Zhu Y., Roth-Eichhorn S., Braun N., Culmsee C., Rami A., Kriegelstein J. The expression of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) in hippocampal neurons: a temporary upregulated protein level after transient forebrain ischemia in the rat // *Brain Res.* 2000. Vol.866. №1-2. P.286.
106. Zujovic V., Benavides J., Vige X., Carter C., Taupin V. Fractalkine modulates TNF-alpha secretion and neurotoxicity induced by microglial activation // *Glia.* 2000. Vol.29. №4. P.305.
107. Zujovic V., Schussler N., Jourdain D., Duverger D., Taupin V. In vivo neutralization of endogenous brain fractalkine increases hippocampal TNFalpha and 8-isoprostane production induced by intracerebroventricular injection of LPS // *J. Neuroimmunol.* 2001. Vol.115. №1-2. P.135.