

УДК: 616.839-008.3/5-08

UDC: 616.839-008.3/5-08

ЭНДОАЗАЛЬНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИИ

Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Бурля О.К., Бакуменко И.К., Дрибина С.И.

Одесский национальный медицинский университет

E-mail: anstoyanov@mail.ru

Intranasal peptidergic compounds administration in clinical neurovegetology

Stoyanov A. N., Vastyanov R. S., Burlya O. K., Bakumenko I. K., Drybina S. I.

Odessa National Medical University

Вступление.

Вегетативная нервная система (ВНС) - главный регулятор функционирования организма. Ее универсальность в развитии физиологических и патологических процессов определяется адапционно-трофической ролью, которая основывается на поддержке гомеостаза - основы существования человека. ВНС обеспечивает работу различных органов и систем в обычных 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 настоящей 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 назобульбарного, 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 повышение эффективности проводимой терапии, поему 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 невротиях, 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 симптомом комплексом 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, миндалинах, ретикулярной части черной субстанции, хвостом ядра [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].

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 (рис. 2).

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 (рис. 3), 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 патобиологических 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 втунрибрюшинный (в/бр) и ЭН пути введения с учетом патофизиологических механизмов ТИПМ. Исследовали и оценивали степень выраженности агрессивного поведения в контексте адаптации организма в экстремальных условиях. Проведена стереотаксическая имплантация электродов в вентральный гиппокамп, миндалина, 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 симпатoadреналовой 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 гомеостатического баланса.
8. ЭН гальванизация усиливает ряд положительных эффектов медикаментозного воздействия, являясь «триггером восстановительных процессов на различных уровнях организации ВНС с «электротранквилирующим» 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. курортолог. – 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. курортолог. – 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. курортолог. 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. курортолог. – 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 неврастениями / 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. неврол. 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. неврол. 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.

References

1. Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment / [Vein A. M., Voznesenskaya T. G., Vorobyova O. V. et al.]. – М. : Med. inform. agency, 2003. – 749 p (in Russian).
2. Vein A. M. Diseases of Autonomic Nervous System. – Ed. by A. M. Vein / A. M. Vein. – М. : Medicine, 2001. – 634 p (in Russian).
3. Stoyanov A. N. The possibilities of pharmacons intranasal administration in case of CNS pathology / A. N. Stoyanov, G. A. Volokhova, R. S. Vastyanov // *Vestnik physiother, curortol.* – 2009. – N2. – P.37-39 (in Russian).
4. Sazonova E. A. Non-medical correction of autonomic dysfunctions in patients of different age / E. A. Sazonova. - *Aftoref. of the Ph. D. (Med.) Thesis.* – Orenburg, 2007. – 23 p (in Russian).
5. Strelkova N. I. Physical methods of treatment in neurology / I. N. Strelkova. – М., 1991. – 320 p (in Russian).
6. Kassil' G. N. Nasal electrophoresis / G. N. Kassil' // *Sov. Med.* – 1960. – N 7. – P. 95-98 (in Russian).
7. Penionzhkevich D. Yu. New method of cerebral metabolism impairment restorative treatment via mexidol electrophoresis / D. Yu. Penionzhkevich // *Bul. experim biol. med.* – 2006. – Suppl. 1. – P. 56-65 (in Russian).
8. Preliminary data about solkoseril small doses administration in patients with diabetic encephalopathy treatment / [Kurako Yu. L., Gertsev N. F., Stoyanov A. N., Chemeresyuk I. G.] // *Vrach. Delo.* – 2004. – N 1. – P. 79-80 (in Russian).
9. Voloshina O. B. The principles of pharmacologic drugs and physical factors combined using / O. B. Voloshina // *Vestnik physiother, curortol.* – 2002. – N 1. – P. 82-87 (in Ukrainian).
10. Gurlenya A. M. Physiotherapy and curortology of neural diseases / A. M. Gurlenya, G. E. Bagel'. – Mn., 1989. – 398 p (in Russian).
11. Komarova L. A. No-spa electrophoresis using electrotranquilization in case of hypertonic disease and neurocirculatory dystonia treatment / L. A. Komarova, G. I. Yegorova, A. G. Shiman // *Quest. Curortol. Physiother & Curing Physical Training.* – 1994. – N 3. – P. 6-8 (in Russian).
12. Orzheshkovsky V. V. Physical methods in patients with cerebral venous dystonia complex treatment / V. V. Orzheshkovsky // *Vestnik physiother, curortol.* – 1997. – N 1. – P. 56-60 (in Russian).
13. Volokhova G. A. Solkoseril antioxidant effects in experimental brain trauma / G. A. Volokhova, A. N. Stoyanov // *Solkoseril.* – Kiev : *Int. Neurol. J.* – 2008. – P. 56-69 (in Russian).
14. Patent N 88797 C2 Ukraine, MPK (2009) A 61N 1/30, N 31/4353 The method of neurological complications of diabetes mellitus vegetative dysfunctions treatment / [Stoyanov A. N., Son A. S., Volokhova G. A., Prokopenko Ye. B.]; Odessa State Medica University ; published 25.11.2009, Bul. N 22 – 3 p (in Ukrainian).
15. Mironenko T. V. Pharmacophysiotherapy using in patients with neurasthenia / T. V. Mironenko // *Ukr. Vestnik Psychoneurol.* – 1998. – Vol. 6, N. 3. – P. 42-44.(in Russian).
16. Stoyanov A. N. Visceral autonomic neuropathy / [Stoyanov A. N., Perstnev A. I., Lebed' Ye. P., Prokopenko Ye. B. / *Problematic questions of endocrinology with ages.* – Proc. Sci. Conf. – K., 2009. – P. 107-108 (in Russian).
17. Stoyanov A. N. Neurological complications of diabetes mellitus vegetative dysfunctions treatment / A. N. Stoyanov, G. A. Volokhova // *Carpathian reading.* – Proc of the 1st School of Neurology. – Uzhgorod, 2007. – P.19-20 (in Ukrainian).
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. Mudrova O. A. Vegetomodulative effect of endonasal seduxen electrophoresis / O. A. Mudrova // *Proc. VMA neurol. clinic.* – S-Pb, 1997. – P 181 (in Russian).
20. Stoyanov A. N. The peculiarities of smelling sensory system development from the positions of evolutionary vegetology / A. N. Stoyanov // *Integr. Anthropology.* –2008. – N1. – P. 29-33 (in Russian).
21. Patent N 28164 A Ukraine, MPK (2006) A 61N 1/18, N 1/20 T The method of neurological complications of diabetes mellitus vegetative dysfunctions treatment / [Stoyanov A. N., Son A. S., Volokhova G. A., Prokopenko Ye. B.]; Odessa State Medica University ; published 30.07.2007, Bul. N 92 – 3 p (in Ukrainian).
22. Volokhova G. A. The influence of solkoseril on brain trauma induced electrographic changes and rats behaviour / G. A. Volokhova, A. N. Stoyanov // *Int. Neurol. J.* – 2008. – N2. – P. 51-57 (in Russian).
23. Volokhova G. A. The influence of solkoseril on rats motor activity in case of brain stroke / G. A. Volokhova, A. N. Stoyanov // *Actual Problems of Transp. Med.* – 2008. – N 6. – P. 111-114 (in Russian).
24. Volokhova G. A. The optimization of traumatic brain lesion complex treatment / G. A. Volokhova, A. N. Stoyanov // *Int. Neurol. J.* – 2008. – N4. – P. 49-55 (in Russian).
25. Volokhova G. A. The influence of solkoseril injected in different doses and by different ways in motor activity in traumatized rats / G. A. Volokhova, A. N. Stoyanov // *Solkoseril.* – Kiev : *Int. Neurol. J.* - 2008. – P. 47-56 (in Ukrainian).
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 supraiasmatic 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. Boldyrev A. A. Free radicals in normal and ischemic brain / A. A. Boldyrev, M. L. Kuklei // *Neurochem.* – 1996. – Vol.13. – P. 25-29 (in Russian).

30. Yelsky V. N. Neurohormonal regulatory mechanisms in case of brain trauma / V. N. Yelsky, S. V. Zyablitshev. – Donetsk : Novy Mir, 2008. – 240 p (in Russian).
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. Volokhova G. A. Solkoseril-induced normalization of brain pathomorphological changes in experimental brain trauma / G. A. Volokhova, A. N. Stoyanov // *Int. Neurol. J.* – 2008. – N 3. – P. 49-54 (in Russian).
33. Corazol seizures accompanied by nitric oxide synthesis intensification and suppressed by both mexidol and alpha-tokopherol / [Vitskova G. Yu., Narkevich V. B., Mikoyan V. D., Bashkatova V. D.] // *Experim. Clin. Pharmacol.* – 2003. – N4. – P. 13-17 (in Russian).
34. Lipoperoxidation intensification and antiradical mechanisms suppression as brain lesion common pathophysiological mechanisms in brain trauma and stroke / [Volokhova G. F., Stoyanov A. N., Dribina S. I., Vastyanov R. S.] // *Ukr. Neurol. J.* – 2010. – N1. – P. 112-119 (in Russian).
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. Stoyanov A. N. Smelling sensory system evolution as the background of autonomic functioning / A. N. Stoyanov // *Int. Neurol. J.* – 2008. – N 3. – P.49-54 (in Russian).
37. Bures J. Methods and Basic Experiments for Studies of the Brain and Behavior / J. Bures, O. Buresova, J. P. Houston. – M. : Vyshaya Shkola, 1991. – 400 p (in Russian).
38. Afanasiev V. V. Solkoseril. Results and Prospects / V. V. Afanasiev // *Proc. Scientific Papers*. Ed. by Yu. V. Luk'yanov. – S-Pb, 1997. – P. 4-6 (in Russian).
39. Kryzhanovsky G. N. The influence of intranasal substance P in parkinsonian / [Kryzhanovsky G. N., Kucheryanu V. G., Godlevsky L. S., Mazarati A. M.] // *Bul. Experim. Boil. Med.* – 1992. – Vol. 113, N1. – P. 16-19 (in Russian).

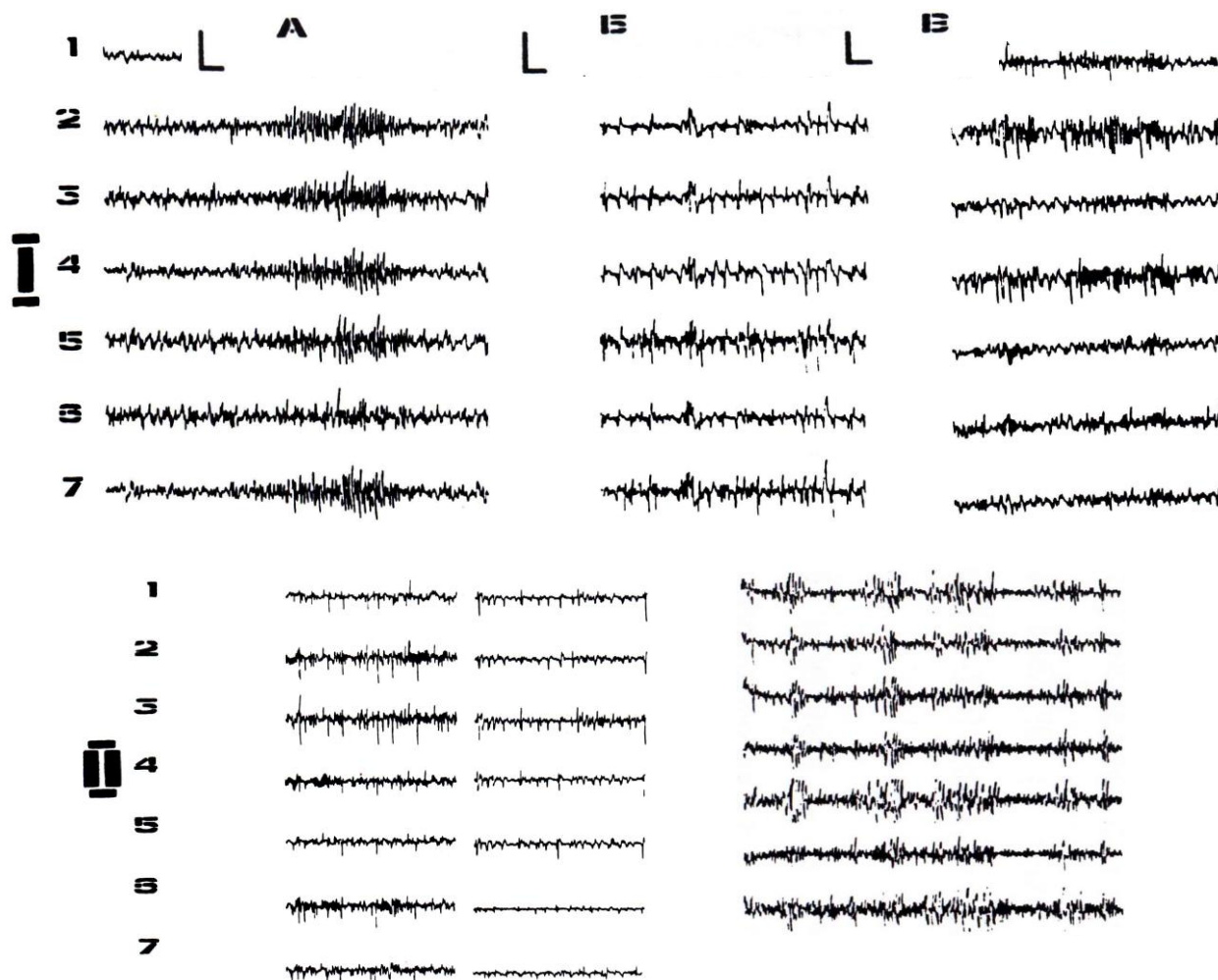


Рис. 1. Влияние нейропептидного комплекса на изменения электрической активности мозга крыс с ЧМТ.

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.

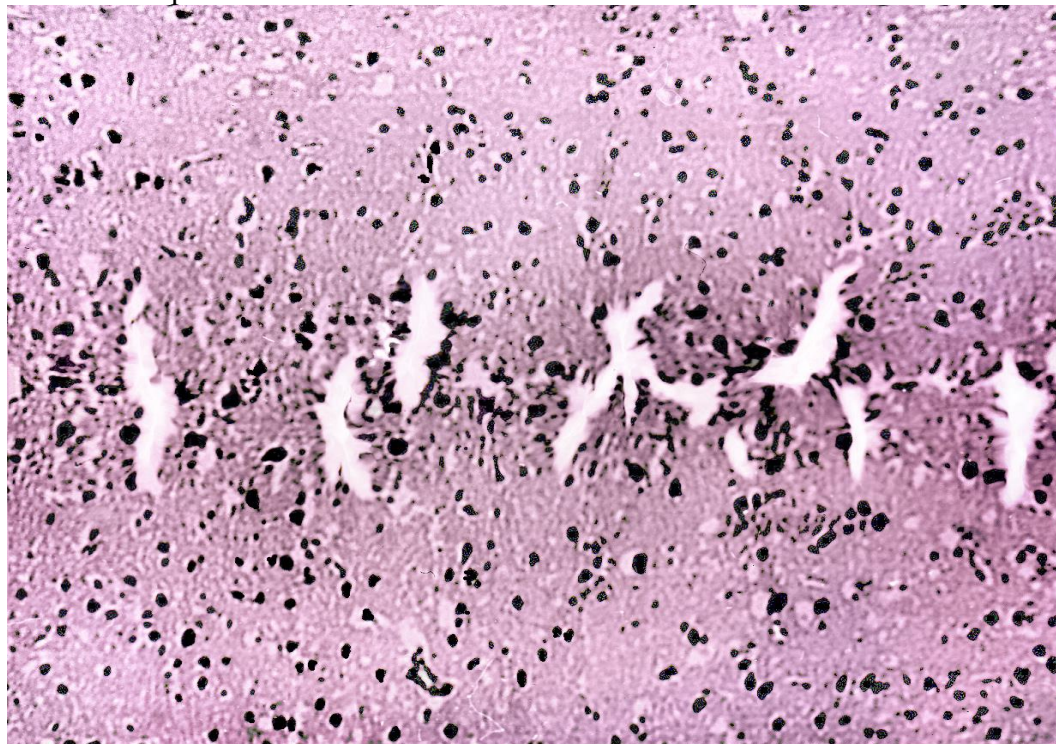


Рис. 2. Гидропическая дистрофия нейронов в вентральном гиппокампе у крысы №3. Окр. гематоксилин-эозин, х 100.

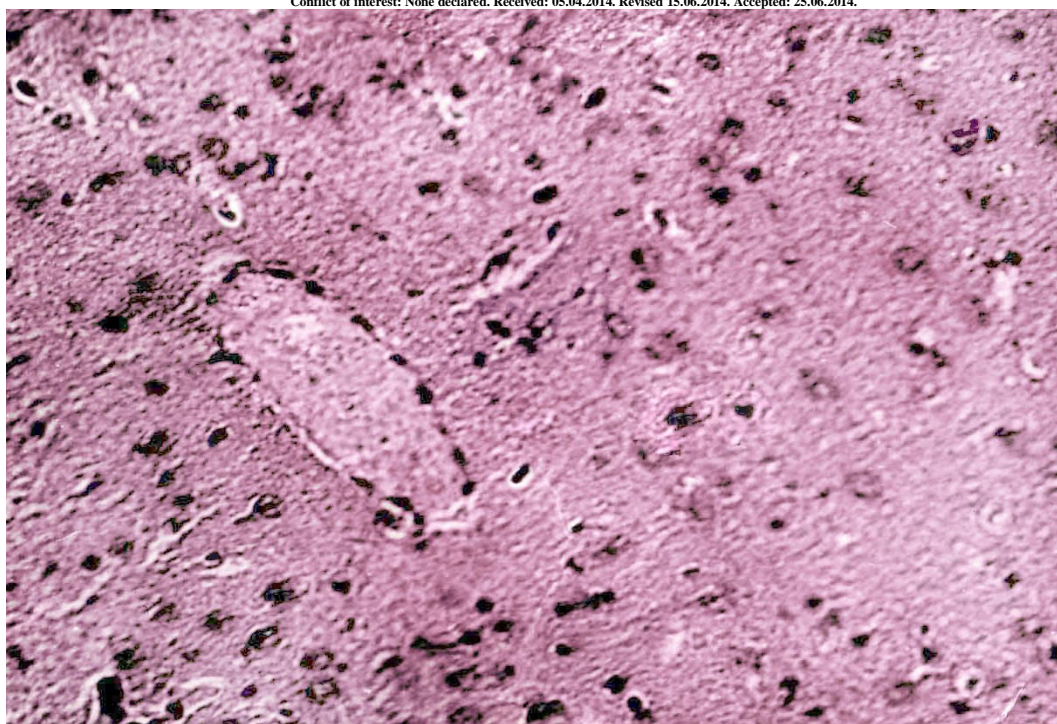


Рис.3. Венозное полнокровие сосудов гипоталамуса через 14 дней после ЧМТ у крысы №2. Окр. гематоксилин-эозин, x 100.

ЭНДОАЗАЛЬНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИИ

Стоянов А. Н., Вастьянов Р. С., Бурля О. К., Бакуменко И. К., Дрибина С. И.

Одесский национальный медицинский университет

Резюме. Представлены результаты собственных экспериментально-клинических исследований и критический анализ данных научной литературы по эндоазальному способу введения пептидергических средств при различных вегетативных дисфункциях, являющимися ведущими в патогенезе ишемических, травматических поражений мозга, а также большинства соматических расстройств. Авторы обосновывают анатомо-физиологическую целесообразность и выгоды эндоазального пути введения пептидных фармакологических препаратов. Описаны механизмы развития этих состояний и эффекты нормализации функционирования церебральных, сегментарно-периферических вегетативных образований и всего организма в целом. Авторы делают вывод о патогенетически ориентированной терапии невроvegetативных нарушений вследствие эндоазального способа введения пептидергических препаратов.

Ключевые слова: вегетативная система, пептиды, эндоазальное введение, электротерапия, патогенетически ориентированная терапия

ЭНДОАЗАЛЬНИЙ СПОСІБ ВВЕДЕННЯ ПЕПТИДЕРГІЧНИХ СПОЛУК В КЛІНІЧНІЙ НЕЙРОВЕГЕТОЛОГІЇ

Стоянов О. М., Вастьянов Р. С., Бурля О. К., Бакуменко И. К., Дрибина С. И.

Одеський національний медичний університет

Резюме. Представлені результати власних експериментально-клінічних досліджень та критичний аналіз даних наукової літератури з ендоазального способу введення пептидергічних засобів при різних вегетативних дисфункціях, які є провідними у патогенезі ішемічних, травматичних уражень мозку, більшості соматичних розладів. Автори обґрунтовують анатомо-

фізіологічну доцільність і переваги ендоназального шляху введення пептидних фармакологічних препаратів. Описано механізми розвитку цих станів і ефекти нормалізації функціонування церебральних, сегментарно-периферичних вегетативних утворень і всього організму в цілому. Автори роблять висновок про патогенетично орієнтовану терапію нейровегетативних порушень внаслідок ендоназального способу введення пептидергічних препаратів.

Ключові слова: вегетативна система, пептиди, ендоназальне введення, електротерапія, патогенетично орієнтована терапія

INTRANASAL PEPTIDERGIC COMPOUNDS ADMINISTRATION IN CLINICAL NEUROVEGETOLOGY

Stoyanov A. N., Vastyanov R. S., Burlya O. K., Bakumenko I. K., Drybina S. I.

Odessa National Medical University

Summary. The results of own experimental-clinical researches and known data of scientific literature are presented devoted to peptidergic compounds endonasal administration in case of different vegetative dysfunctions that have a leading role in brain traumatic and ischemic lesions as well as majority somatic disturbances pathogenesis. Peptidergic pharmacologic compounds endonasal administration reasonability and benefits are explaining by authors. The mechanisms of these conditions together with positive effects of cerebral, segment-peripheral autonomic structures and whole organism functioning are described. The authors conclude that peptidergic drugs intranasal administration receives the manner of neurovegetative disturbances pathogenetically oriented therapy.

Key words: vegetative system, peptides, endonasal administration, electrotherapy, pathogenetic therapy