



**Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское
объединение**



***Исследования реактивности ЦНС в ответ на
фармакологическое воздействие: нейропептиды***

В.И. Черний

ВСЕМИРНЫЙ КОЛЛЕДЖ ПО НЕЙРОПРОТЕКЦИИ И НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ

The Fourth Annual Meeting of:
The Global College of
Neuroprotection & Neuroregeneration

14 - 16 March 2007
Garmisch-Partenkirchen,
Germany

Contact Details
E: info@gcnpr.org
W: www.gcnpr.org
T: +44 115 912 44 25
F: +44 115 912 44 26

GLOBAL COLLEGE OF
gcnpr
NEUROPROTECTION & NEUROREGENERATION

Neurotrophicity, neuroprotection, neuroplasticity and neurogenesis are fundamental biological processes which act naturally and permanently in the nervous system

Нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез – это фундаментальные процессы, которые заложены природой и постоянно происходят в нервной системе

ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРОВ

- **ПЕРВИЧНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ**, направленная на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада и свободнорадикальных механизмов, начинается с первых минут ишемии и продолжается в течение трех дней.
- **ВТОРИЧНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ** направлена на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, восстановление нейротрофики и прерывание апоптоза. Вторичная нейропротекция может быть начата через 6-12 часов после сосудистой катастрофы и продолжается не менее 7 суток.

Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1997;

Вторичные нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами (**нейропептиды**), оказывают и регенераторно-репаративное действие, способствуя восстановлению нарушенных функций.

Иванова Н.Е., Панунцев В.С., 2007

НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

СЕМАКС

Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro

АКТГ (4-7)

ЦЕРЕБРОЛИЗИН

Гидролизат мозга свиньи
(пептиды + аминокислоты)

КОРТЕКСИН

Экстракт
из коры головного мозга
крупного рогатого скота



ЦЕРЕБРОКУРИН

Аминокислоты и нейропептиды
ЭМБРИОНАЛЬНОГО
мозга крупного рогатого скота

Реактивность — это свойство организма реагировать определенным образом на воздействие окружающей среды

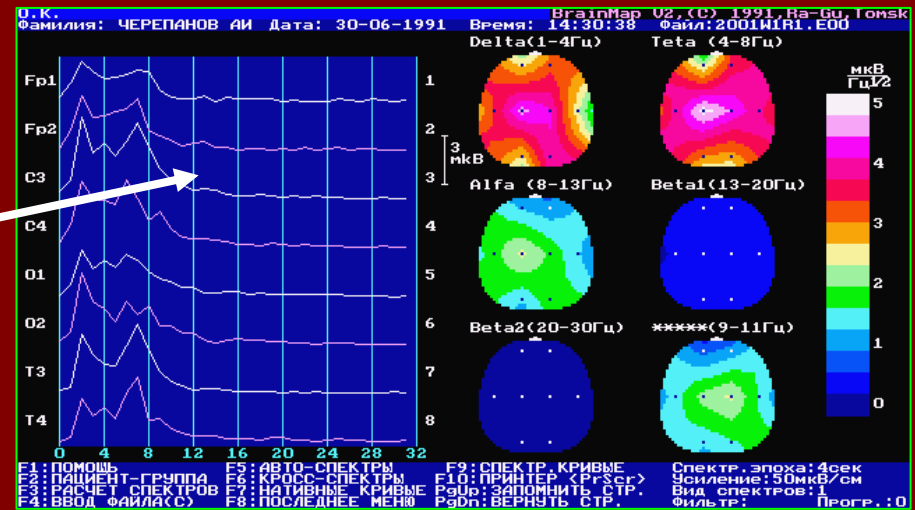
[Сиротинин Н.Н., 1966].

Неспецифическая реактивность

- Проявляется при действии на организм различных факторов внешней среды.
- Она реализуется с помощью таких механизмов, как стресс, изменение функционального состояния нервной системы, парабиоз, фагоцитоз, биологические барьеры и др.

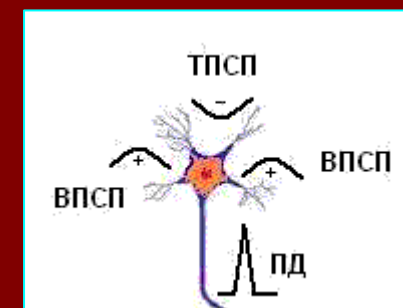
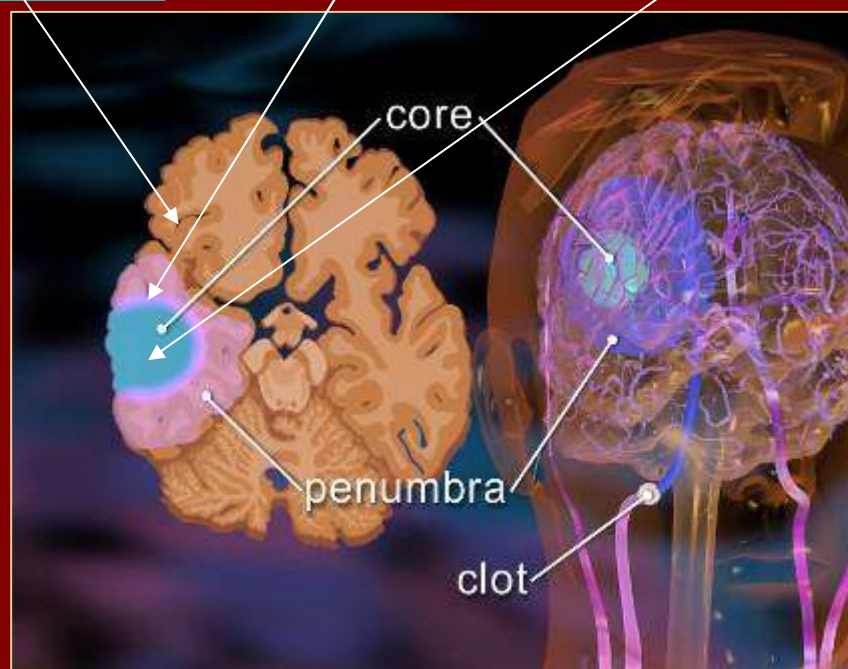
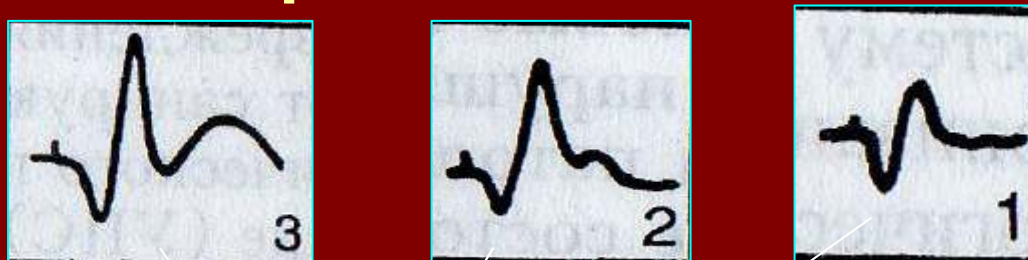
Количественная электроэнцефалография

Количественная ЭЭГ включает в себя методы анализа амплитудных спектров, функции когерентности, вызванных потенциалов и других количественных показателей ЭЭГ.



$$\text{Coh}_{xy}(\lambda) = \left| \frac{R_{xy}(\lambda)}{\sqrt{|f_{xx}(\lambda)| |f_{yy}(\lambda)|}} \right|^2 =$$

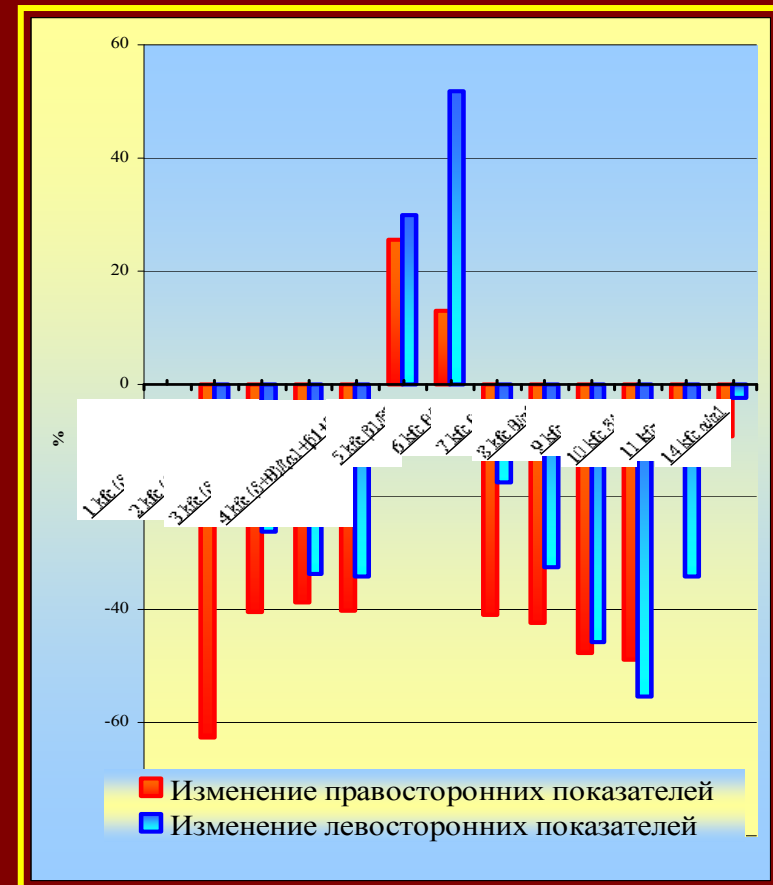
Изменения биоэлектрической активности нейронов в зоне ишемии



1. Зона собственно ишемического очага в которой ответ практически отсутствует
2. Ближайшая к ней перифокальная зона, в которой регистрируется низкий ответ
3. Вторая перифокальная зона, в которой регистрируется более выраженный, но сниженный по сравнению с нормой ответ

РЕАКТИВНОСТЬ МОЗГА

$$\frac{\text{Фоновый показатель «после»} \times 100}{\text{Фоновый показатель «до»}} - 100 = \%$$



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование эффективности применения **ЦЕРЕБРОКУРИНА** у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза с помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ- паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на применение препарата.
- Сравнение нейрофизиологических эффектов двух нейропептидов: **ЦЕРЕБРОКУРИНА** и церебролизина

ПРЕПАРАТЫ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

ЦЕРЕБРОКУРИН – препарат, содержащий свободные аминокислоты и нейропептиды контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота

Особенности фармакологического действия:

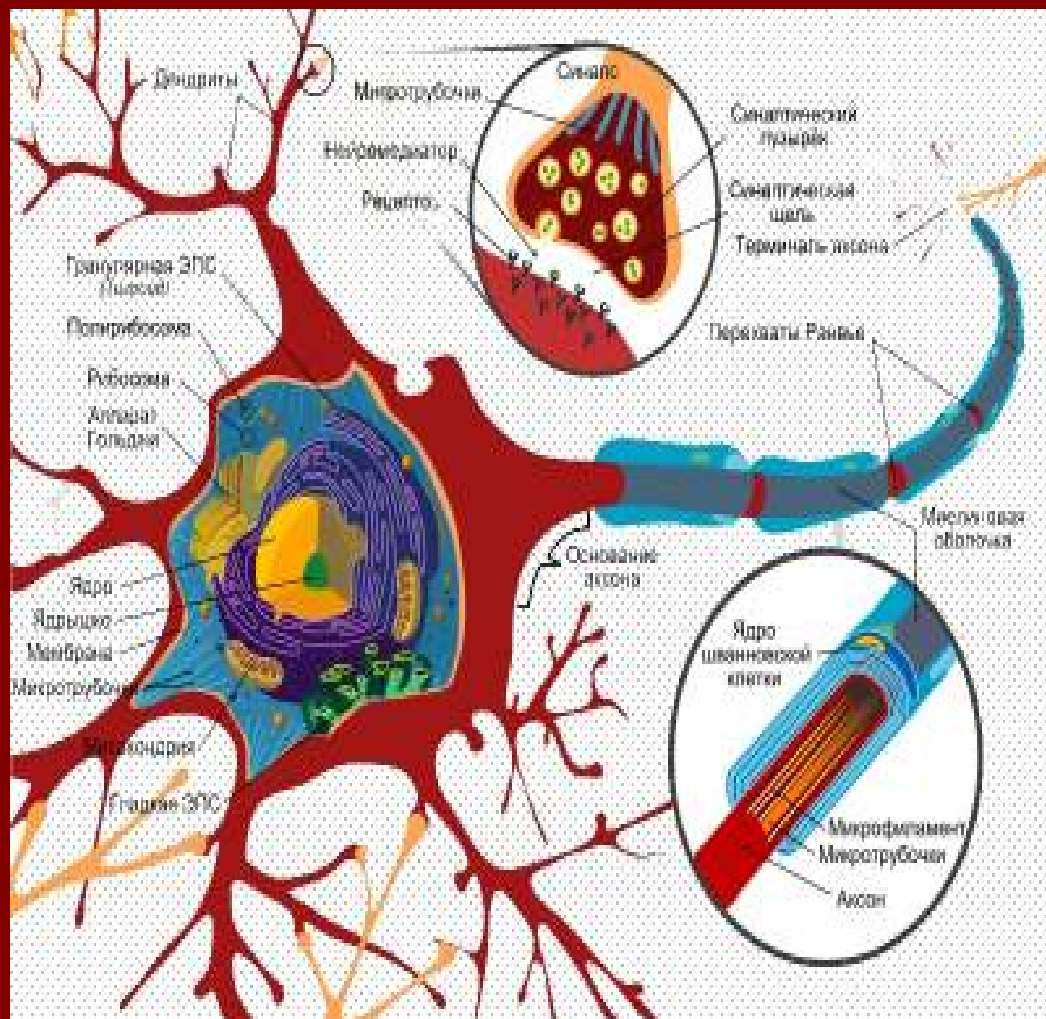
Нейротрофическая стимуляция;

Нейромодулярный эффект

Метаболическая регуляция

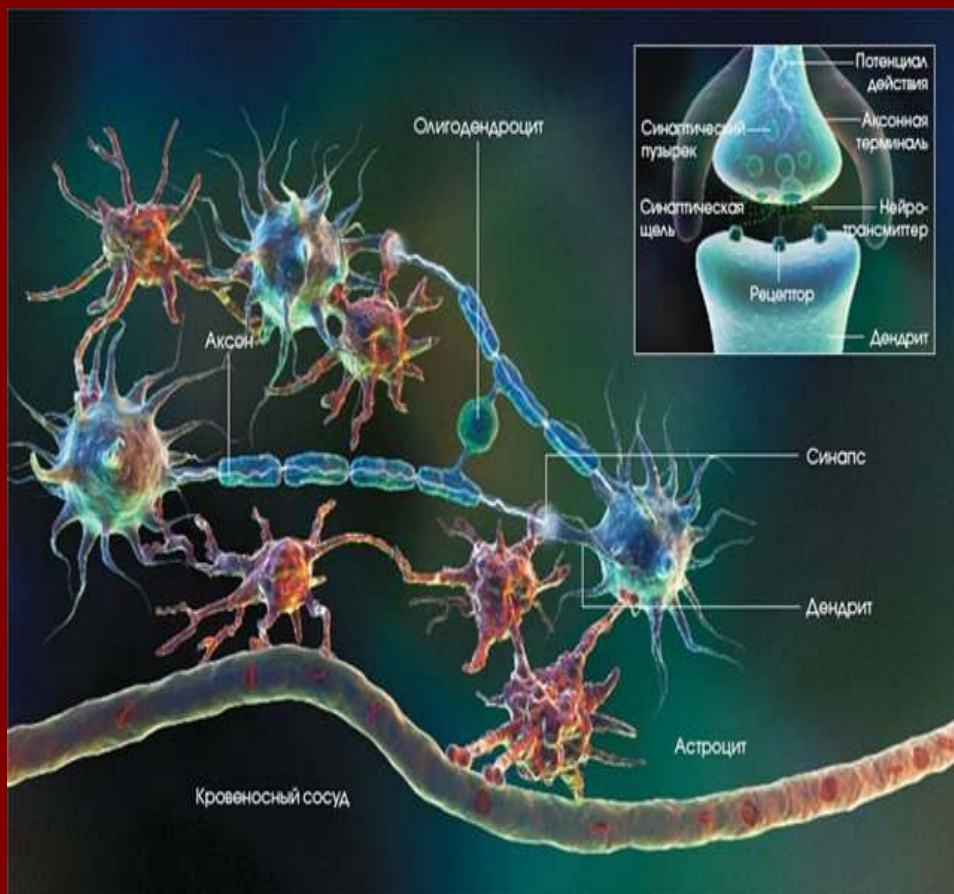
Церебролизин - гидролизат мозга свиньи, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды и свободные аминокислоты (85 %).

ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОКУРИНА



- Оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и на гомеостаз кальция.
- Стимуляция внутриклеточного синтеза белка.

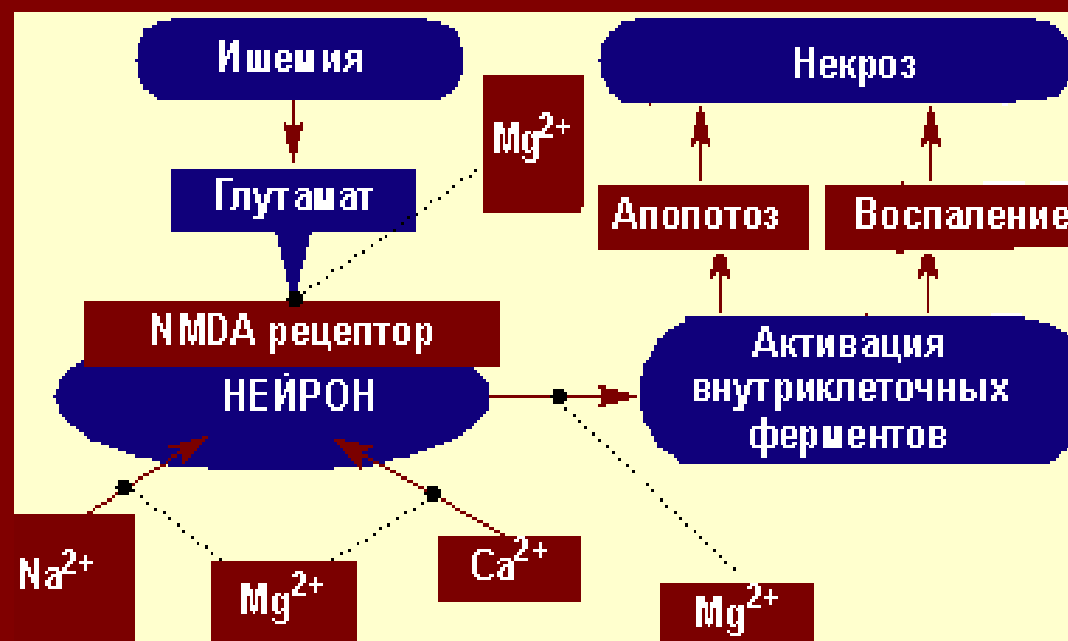
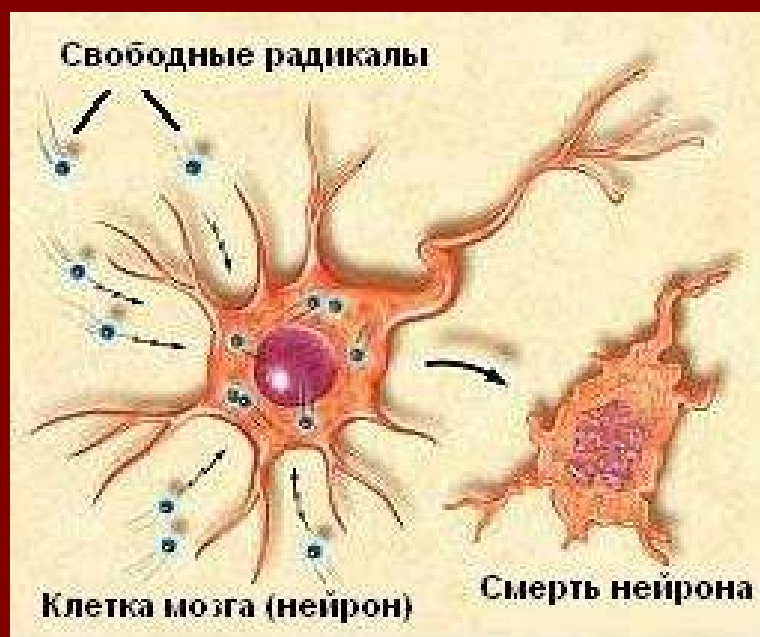
ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОКУРИНА



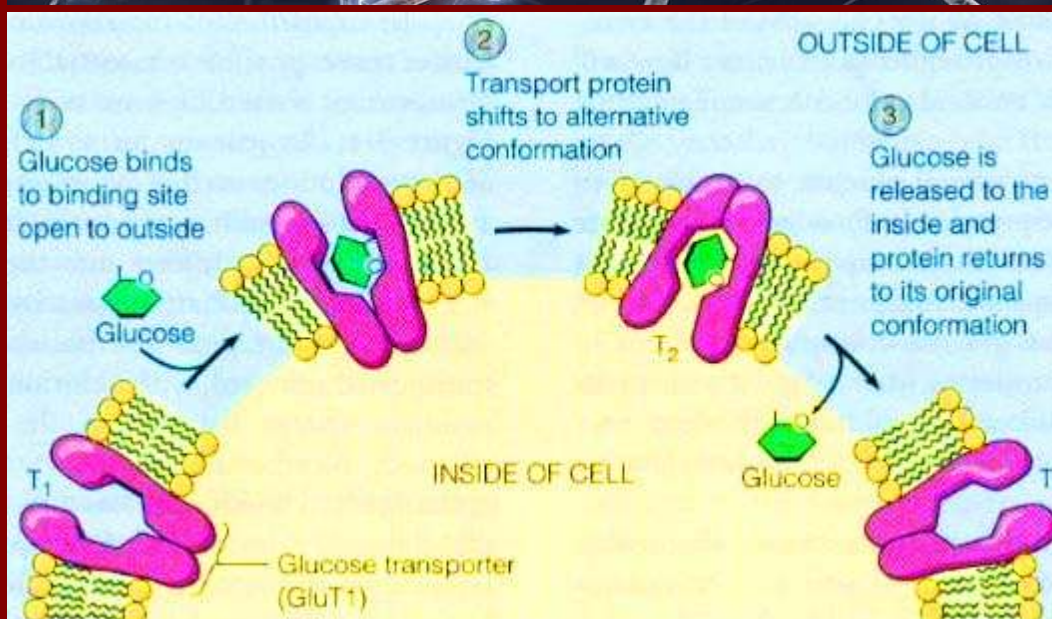
- Защита цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальций-зависимых протеаз, в том числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина 2 (MAP2)
- Способность предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию ИЛ-1 α и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса в ишемизированной зоне мозга.

ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОКУРИНА

- Замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов мембран.



ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОКУРИНА



- Способность повышать экспрессию гена транспортера глюкозы (GLUT-1) и, таким образом, увеличивать ее транспорт через гематоэнцефалический барьер к головному мозгу в условиях экспериментальной ишемии

ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОКУРИНА



Влияние на Trk-B рецепторы нейротрофинов свидетельствует о вовлечении **ЦЕРЕБРОКУРИНА** в регуляцию естественных факторов роста.

* Рецептор фактора роста нервов (англ. *Nerve growth factor receptor*, NGFR), чаще именуемый (нейротрофинный) рецептор p75

Материал и методы исследования (ЦЕРЕБРОКУРИН)

- Обследовано 58 пациентов (28 женщин и 30 мужчины в возрасте от 17-и до 60-и лет), которые с первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО получали препарат Цереброкурин в дополнение к стандартному протоколу лечения.
- Больные были разделены на 2 группы. 1-я группа состояла из 30-и пациентов в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧТМ), 2-я группа – из 28-и больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (ОНМК).
- Больным проводились ЭЭГ-исследования за 0,5 часа до и через 0,5 часа после внутримышечного* введения Цереброкурина в дозе 2 мл в сутки.

Материал и методы исследования (церебролизин)

- Обследовано 56 пациента (28 женщин и 28 мужчины) в возрасте от 17-и до 60-и лет, находившихся в нейрореанимационном отделении ДОКТМО после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (3-я группа - 29 пациентов) и с острым нарушением мозгового кровообращения (4-я группа –27 больных).
- Больные получали препарат Церебролизин в дополнение к стандартному протоколу лечения ЭЭГ-исследования проводились за 0,5 часа до введения и через 0,5 часа после внутривенного медленного введения 50 мл церебролизина.
- Группа больных, получавших церебролизин, была нами обследована ранее и полученные результаты опубликованы в 2008 г.

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

Группы	1-я	2-я	3-я	4-я
Генез ОЦН	ЧМТ	ОНМК	ЧМТ	ОНМК
Число исследуемых	30	28	29	27
ШКГ (баллы) #	3-7	7-12	3-7	6-11
Тип ЭЭГ *	V	IV- V	V	IV-V
Группы ЭЭГ °	16-20	15-19	16-20	16-19
Состояние сознания	кома I-II	глубокое оглушение – сопор- кома I	кома I-II	глубокое оглушение – сопор- кома I
Вводимый препарат	цереброкурин	цереброкурин	церебролизин	церебролизин

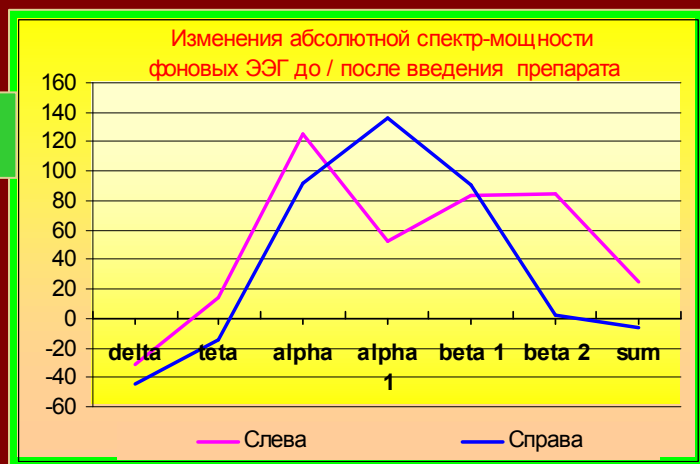
- шкала ком Глазго

* - тип ЭЭГ по классификации Жирмунской-Лосева

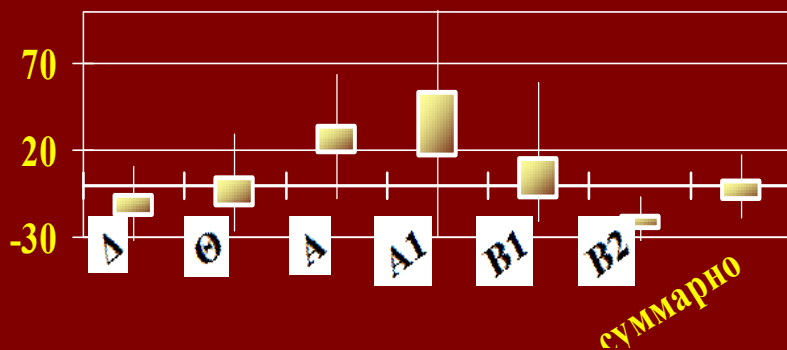
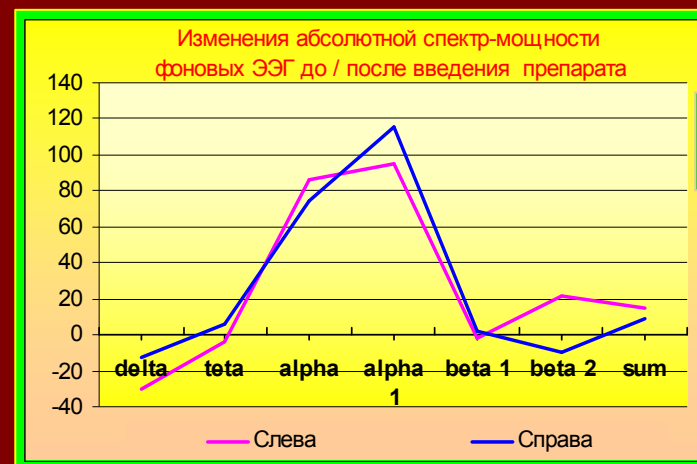
° - группа ЭЭГ по классификации Жирмунской-Лосева

Спектральная мощность ЭЭГ больного З., 52 г. (и/б № 9307) до и после введения 2 мл цереброкурина (А) и 50 мл церебролизина (Б).
 Диагноз: ОНМК

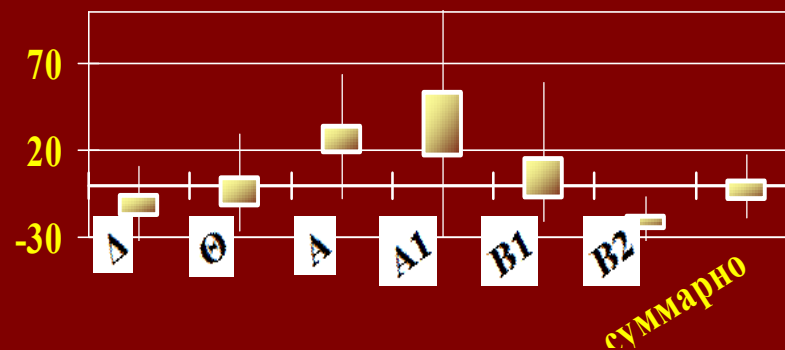
А



Б



слева III тип 2б подгруппа

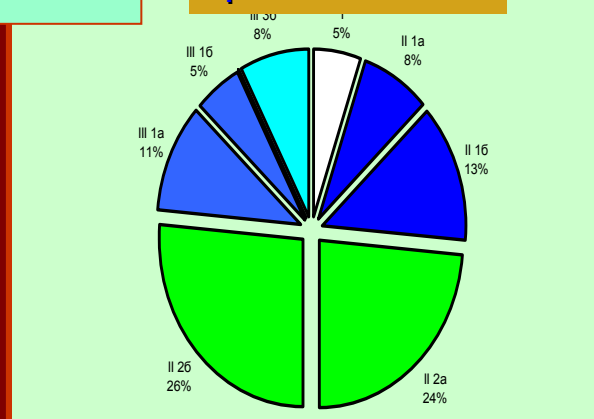


справа III тип 2б подгруппа

ТИПЫ РЕАКЦИЙ ЦНС НА ВВЕДЕНИЕ ЦЕРЕБРОКУРИНА И ЦЕРЕБРОЛИЗИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

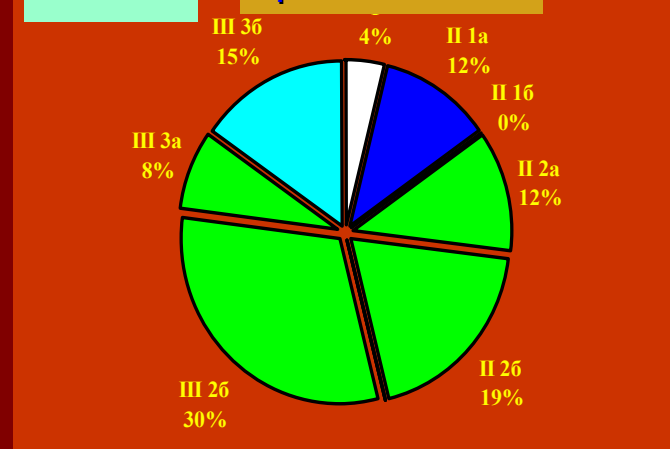
МИ

ЦЕРЕБРОКУРИН

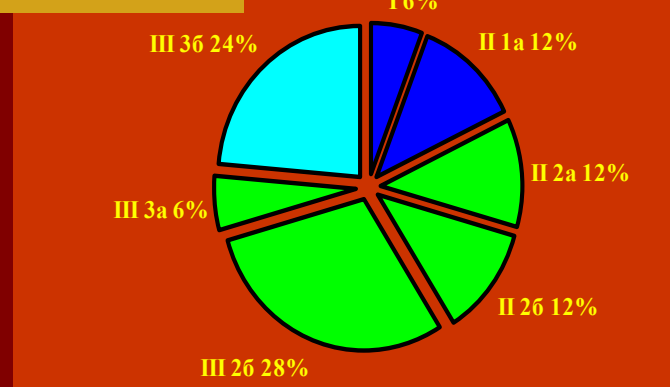


ЧМТ

ЦЕРЕБРОКУРИН



ЦЕРЕБРОЛИЗИН



- «Усиление дезорганизации»
- «Условно неблагоприятные»
- «Гипореактивная» реакция ЦНС
- «Благоприятные» реакции ЦНС

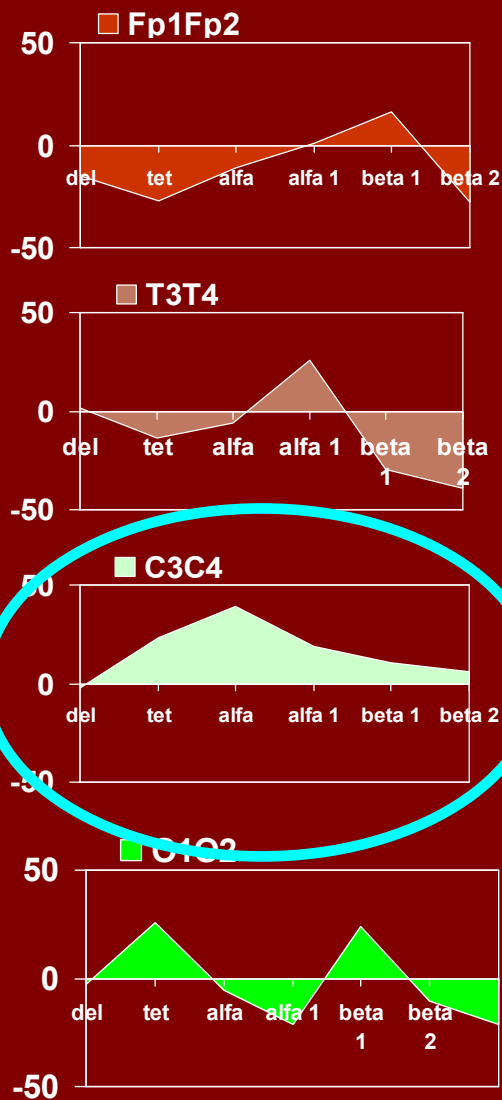
Типы реакций ЦНС у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение цереброкурина и церебролизина

Варианты реакции ЦНС	ЧМТ 1-я группа	ОНМК 2-я группа	ЧМТ 3-я группа	ОНМК 4-я группа	Тактика применения
Препарат в суточной дозе	Цереброкурин 2 мл/сут		Церебролизин 50 мл/сут		
Количество исследований	30	28	29	27	
N (число реакций ЦНС)	60 реакций	56 реакций	58 реакций	54 реакции	
Отсутствие изменений	I тип 2/60 (3,3%)	I тип 3/56 (5,3%)	I тип 4/58 (6,9%)	I тип 4/54 (7,4%)	Необходимость повышения дозы
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1a 7/60 (11,7%)	II 1a 4/56 (7,1%) II 1b 7/56 (12,5%)	II 1a 8/58 (13,8%)	II 1a 5/54 (9,3%)	Необходимость уменьшения дозы, отмена препарата
Умеренная активация медленных ритмов ЭЭГ		III 1a 6/56 (10,7%) III 1b 3/56 (5,3%)		III 1a 4/54 (7,4%)	Необходимость подбора дозы
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 2a 7/60 (11,7%) II 2b 12/60 (20%) III 2b 18/60 (30%) III 3a 5/60 (8,3%)	II 2a 13/56 (23,2%) II 2b 16/56 (28,6%)	II 2a 8/58 (13,8%) II 2b 8/58 (13,8%) III 2b 15/58 (25,9%) III 3a 5/58 (8,6%)	II 2a 18/54 (33,3%) II 2b 14/54 (25,9%)	Адекватная доза препарата
«Гипореактивные» изменения	III 3b 9/60 (15%)	III 3b 4,56 (7,1%)	III 3b 10/58 (17,2%)	III 3b 9/54 (16,7%)	Необходимость повышения дозы

Статистически значимых различий (критерий χ^2) по типу реакций ЦНС при сравнении 1-й и 3-й (ЧМТ), 2-й и 4-й (ОНМК) групп выявлено не было

Изменения* межполушарной когерентности после введения ЦЕРЕБРОКУРИНА и ЦЕРЕБРОЛИЗИНА у пациентов с МИ

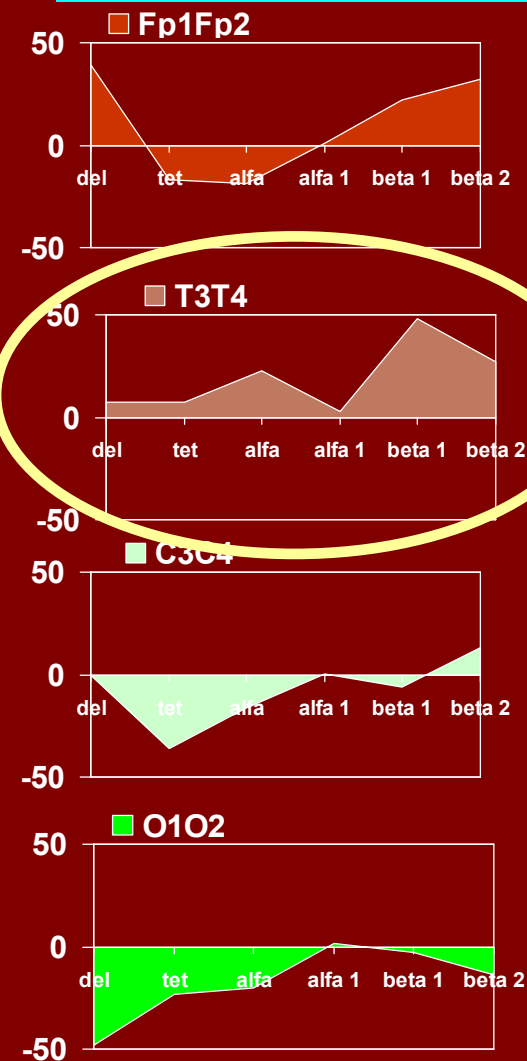
ЦЕРЕБРОКУРИН



В ответ на введение **ЦЕРЕБРОКУРИНА** - рост межполушарной когерентности в θ -, α - и β 1-диапазонах в симметричных центральных отделах - коррелят активации регулирующей системы диэнцефального уровня.

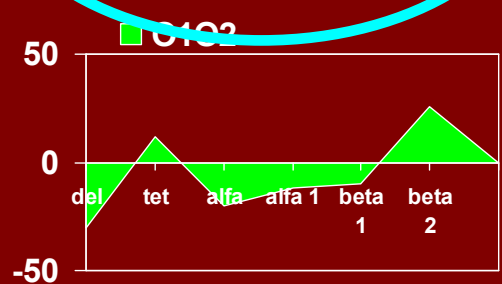
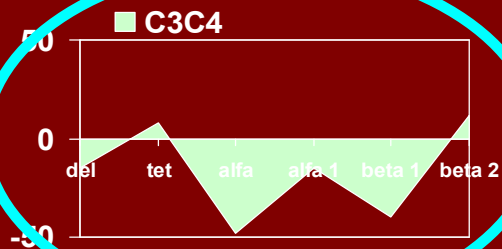
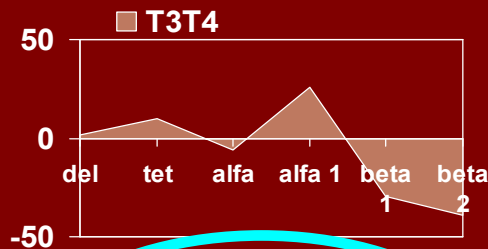
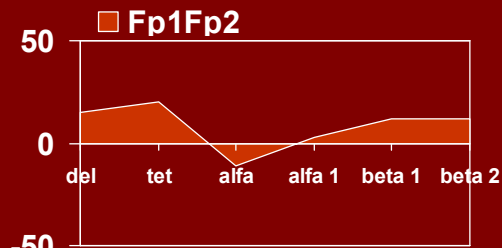
В ответ на введение **церебролизина** - синхронное падение когерентности альфа- и тета-ритма в лобных и окципитальных областях на фоне нарастания сочетанности височных (Т3Т4) областей является коррелятом вовлечения в процесс активации лимбических структур.

ЦЕРЕБРОЛИЗИН



Изменения* межполушарной когерентности после введения ЦЕРЕБРОКУРИНА и ЦЕРЕБРОЛИЗИНА у пациентов с ЧМТ

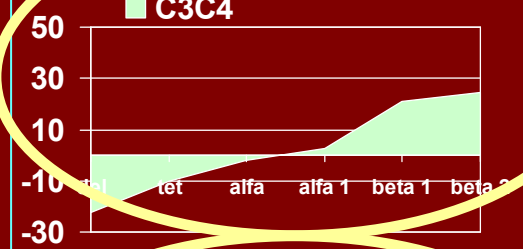
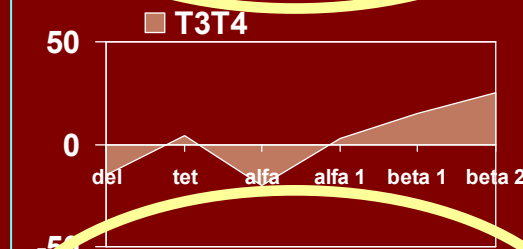
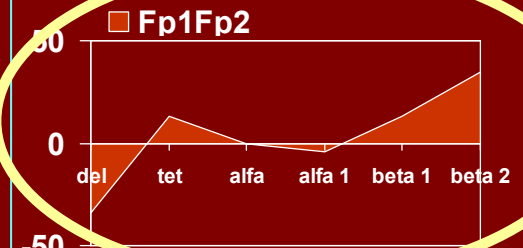
ЦЕРЕБРОКУРИН



В ответ на введение **ЦЕРЕБРОКУРИНА** в симметричных центральных отделах коры отмечалось снижение показателей МПКГ альфа- бета1- дельта- диапазонов из-за роста уровня мощности данных ритмов в правой гемисфере, что являлось отражением роста ЭЭГ-активности правого полушария и функционально более связанных с ним диэнцефальных образований.

В ответ на введение **церебролизина** - уменьшение уровня МПКГ дельта- частотного диапазона в симметричных лобных , центральных и окципитальных областях, что традиционно связывается с морфофункциональными изменениями на уровне оральных отделов ствола – среднего мозга и варольевого моста ;

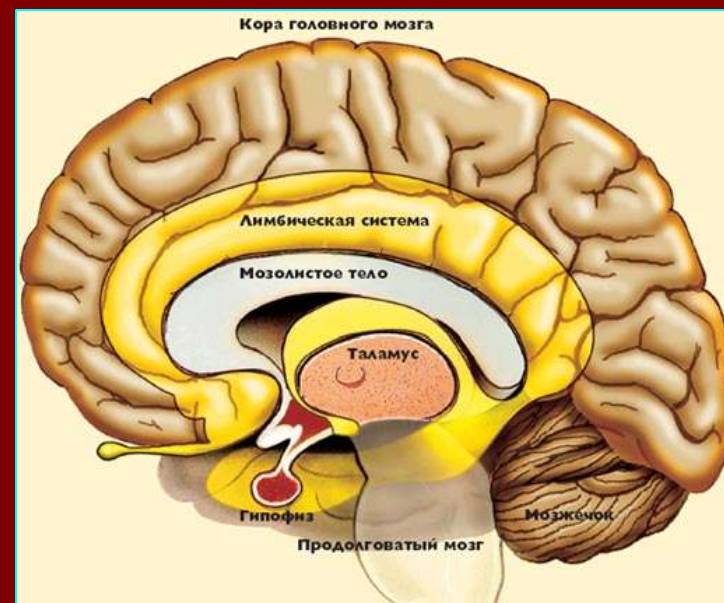
ЦЕРЕБРОЛИЗИН



Особенности механизмов тканеспецифического действия пептидов Цереброкурин и Церебролизин

Максимальный ЭЭГ-эффект применения препарата **Цереброкурин** у пациентов с ОНМК был зафиксирован на диэнцефальном и корковом уровне, у пациентов с ЧМТ – на лимбическом, корковом уровнях с выраженной активацией регуляторных структур диэнцефального уровня и функционально более связанных с ними образований правого полушария.

Максимальный ЭЭГ-эффект применения препарата **Церебролизин** у пациентов с ОНМК был зафиксирован на корковом уровне с усилением влияния лобных отделов на остальные области коры. У больных с ЧМТ наиболее выраженный эффект был связан, как с увеличением влияния медиобазальных отделов лобной коры и полюса лобной доли на тонус коры, так и с активацией на оральном стволовом и, особенно, лимбическом уровнях регуляторных мозговых систем, что связано с действием церебролизина на холинэргические нейроны гиппокампальной области.



Более высокая морфологическая и функциональная дифференцированность клеток головного мозга свиней, субстрата препарата церебролизин, возможно, предопределяет сродство пептидов данного препарата к более молодым и более дифференцированным структурам коркового и гиппокампально-лимбического уровня головного мозга человека.

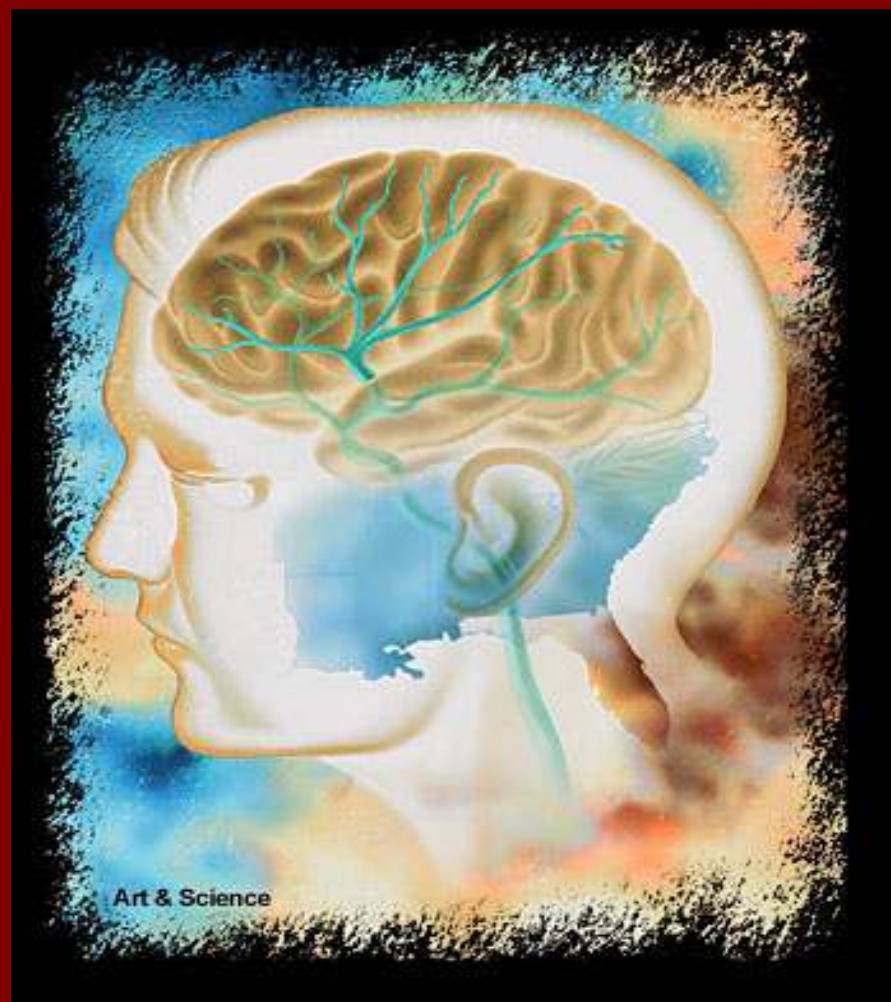
Менее выраженная дифференцированность клеток эмбрионов крупного рогатого скота, субстрата препарата цереброкурин, вероятно, предопределяет сродство пептидов данного препарата к более филогенетически старым и менее дифференцированным структурам диэнцефального уровня головного мозга человека.

Выводы

- 1. Было установлено, что не существует значимых различий между реакциями ЦНС в ответ на введение препарата **ЦЕРЕБРОКУРИН** в суточной дозе 2мл и препарата церебролизин в суточной дозе 50мл у больных с ЧМТ или ОНМК.
- 2. Различные пути введения препаратов – внутримышечный для **ЦЕРЕБРОКУРИНА** и внутривенный для церебролизина – не влияли на характер фармакорезакций ЦНС у больных с ЧМТ или ОНМК.
- 3. При введении нейропептидов – **ЦЕРЕБРОКУРИНА** в суточной дозе 2мл или церебролизина в суточной дозе 50мл у пациентов с ОЦН различного генеза в первые трое суток после ЧМТ или ОНМК преобладали благоприятные реакции ЦНС – более 50% всех изменений ЭЭГ - со снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттернов за счет функционального восстановления регулирующих систем мозга от стволового до коркового уровня.

Выводы

- 4. Максимальный ЭЭГ-эффект после применения **ЦЕРЕБРОКУРИНА** был зафиксирован на том уровне регуляторных мозговых систем, который изначально отличался наиболее выраженной степенью дисфункции.
- 5. Адекватная, эффективная доза **ЦЕРЕБРОКУРИНА** обеспечивала активацию энергопродуцирующей и белоксинтезирующей функции нервных клеток с повышением активности синаптического аппарата нейронов диэнцефального уровня, таламо-гипоталамической области мозга.
- 6. **ЦЕРЕБРОКУРИН** - перспективный эффективный нейропротектор пептидной природы, который необходимо активно внедрять в клиническую практику для уменьшения смертности пациентов с ОНМК и ЧМТ и значительном уменьшении степени инвалидизации в раннем и позднем периоде.



***По мере углубления в понимание процессов,
происходящих в мозге, исследователь всегда остается
прихожанином, впервые переступившим порог храма!***

Спасибо за внимание!

