



11. Особенности нервно-психического развития детей, рожденных асоциальными женщинами / Е.И. Казмирова, А.А. Джумагазиев, Н.В. Сибирякова, Т.В. Миносян // Труды Астраханской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы современной медицины» (по материалам научно-практической конференции). – Астрахань, 2005. – Т. 31 (LV) – С. 36–39.
12. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
13. Томилов И.К. Энергетическое обеспечение головного мозга плода в условиях плацентарной недостаточности / И.К. Томилов // Вестн. Иван-й мед. академ. – 1998. – Т. 3, №4. – С. 18–27.
14. Физическое развитие детей, рожденных от наркозависимых женщин / А.А. Джумагазиев, Е.И. Казмирова, Н.В. Сибирякова, В.А. Рыбалкина // Труды Астраханской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы педиатрии» (К 40-летию педиатрического факультета). – Астрахань. – 2006. – Т. 34 (XLIX). – С. 136–139.
15. 15. Turley K. The fetal lamb models / K. Turley, G. Vlahakes // The Ann. of Surgery. – 1998. – Vol. 34. – P. 422–446.

УДК: [547.458.2:577. 157.2]+587.12

В.И. Боброва¹, Ю.М. Колесник², И.Ф. Беленичев², А.В. Демченко²**ТИОЦЕТАМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**¹Национальная медицинская академия им. П.Л. Шупика, г. Киев,²Запорожский государственный медицинский университет**Ключові слова:** *хронічна ішемія мозку, нейропротекція, тіоцетам.***Ключевые слова:** *хроническая ишемия мозга, нейропротекция, тиюцетам.***Key words:** *chronic brain ischemia, neuroprotection, tiocetam.*

Перспективним напрямком сучасної нейропротекції є фармакологічна регуляція співвідношення тиол-дисульфідної системи й оксиду азоту. Обґрунтовано включення у комплексну терапію хронічної ішемії мозку тіоцетама – препарату з ноотропним, антигіпоксичним, антиоксидантним, протиішемічним, адаптогенним ефектами.

Перспективным направлением современной нейропротекции является фармакологическая регуляция соотношения тиол-дисульфидной системы и оксида азота. Обосновано включение в комплексную терапию хронической ишемии мозга тиюцетама – препарата с ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным, противоишемическим, адаптогенным эффектами.

Pharmacological regulation of thiol-disulfide system and nitrogen oxide correlation is a perspective direction in modern neuroprotection. Including of thiocetam – drug with nootropic, antihypoxic, antioxidant, antiischemic and adaptogen effects is proved.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из самых актуальных проблем современной медицины, в связи с распространением, высокой смертностью, инвалидностью и значительными материальными затратами на лечение и профилактику [18,19]. Смертность от сердечнососудистых заболеваний в экономически развитых странах продолжает составлять от 12 до 15% в общей структуре [38]. По данным статистического прогноза, в 2020 году смертность от сердечнососудистых заболеваний достигнет 25 млн случаев за год [21]. ЦВЗ в Украине находятся на втором-третьем месте по частоте возникновения, распространения среди населения, а также смертности в данном классе заболеваний [18]. Этим определяется актуальность проблемы фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения, средств предупреждения или устранения патологии сосудов мозга, а также соматовегетативных, психопатологических нарушений и личностных реакций на заболевание [20].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – это синдром многоочагового (диффузного) поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная

ишемическая атака, инсульт), который характеризуется медленным прогрессирующим течением и развитием постепенно нарастающих дефектов функций мозга [25]. Наряду с очаговой неврологической симптоматикой, клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространением [13,27,30,32]. Когнитивные нарушения при ЦВЗ носят прогрессирующий характер и на определенном этапе достигают выраженности деменции [13,18,22,26]. Однако, в последние годы в мировой специальной литературе акцент в клинических исследованиях все больше смещается от выявления и изучения уже существующей деменции в сторону повышенного внимания к «преддементным» стадиям нейрогериатрических заболеваний, когда терапевтические мероприятия могут быть более эффективны и, в идеале, способны предотвратить или значительно отсрочить наступление социальной дезадаптации [1,36,39].

Успехи современной медицины в значительной степени обусловлены применением новых высокоэффективных фармакологических средств. Внедрение в практику новых классов препаратов, которые действуют на различные звенья патогенеза и оптимизируют церебральный метаболизм,



позволяет приостановить прогрессирование ЦВЗ [3,8,9,20]. Лечение когнитивных и эмоциональных нарушений при ДЭ должно быть этиотропным и патогенетически обоснованным, т. к. в основе психических расстройств лежат сосудистые заболевания головного мозга. Поэтому в терапии пациентов с ДЭ предпочтение следует отдавать препаратам, которые имеют несколько механизмов действия. Это позволит снизить стоимость лечения и частоту побочных явлений, избежать полипрагмазии [19].

Нарушение когнитивных и ассоциативных функций в условиях церебральных патологий протекает на фоне выраженных структурных изменений тканей мозга за счет угнетения процессов биоэнергетики, развития глутаматной «эксайтотоксичности», гиперпродукции активных форм кислорода, снижения активности антиоксидантных систем, активации апоптоза. Поэтому актуальным является применение церебропротекторов, сочетающих антиоксидантные, противоишемические и ноотропные свойства [3,5,6,24].

Понимание механизмов гибели нейрона при различных заболеваниях ЦНС и их фармакологическая регуляция являются одной из центральных проблем современной нейрофармакологии и интенсивно изучается сейчас во всем мире [40]. Согласно современным представлениям, нейродеструкция ишемического генеза сопровождается развитием сложных патобиохимических каскадов в нейроне: нарушением энергетического метаболизма, развитием трансмиттерного аутооксидоза, формированием стойкой митохондриальной дисфункции, сопровождающейся гиперпродукцией активных форм кислорода и оксида азота (NO) в «паразитарных» реакциях и экспрессией проапоптотических белков [4,7,10,33]. Известно, что запуск программы, ведущей к смерти нейрона, может осуществляться цитокинами, гормонами, активными формами кислорода, дериватами NO, окисленными тиолами, продуктами окислительной модификации белков и нуклеиновых кислот. При действии подобных факторов на клетку, в ней запускается множество сигнальных путей, ведущих к нейтрализации последствий их отрицательного воздействия или, в случае непоправимого ущерба, к элиминации клетки. Такая элиминация поврежденных клеток происходит по пути апоптоза, или запрограммированной клеточной гибели. К наиболее изученным факторам, способным запускать в нейроне апоптотическую программу, относится оксид азота – одна из ключевых сигнальных молекул, регулирующих функции сердечнососудистой, нервной и иммунной систем организма. Уникальная химическая природа и большое число внутриклеточных мишеней для NO и его физиологически активных окислительно-восстановительных форм оставляют открытым вопрос, каким образом и сколь специфично опосредуется повреждающее действие оксида азота на нейрон в условиях ишемии. Многочисленными работами показано непосредственное участие NO в процессе деструкции нейрона при ишемии при назначении животным с ОНМК селективных ингибиторов нейрональной и индуцибельной изоформ NO-синтазы (NOS), а также в опытах на животных с дефицитом гена, кодирующего индуцибельную NOS. По-

лучены данные о возрастании концентрации NO в мозге животных как с фокальной, так и с глобальной ишемией [34]. Концентрация NO начинает увеличиваться с первых минут ишемии, достигая максимума на 1-е–3-и сутки. Участие NO в повреждении и гибели нейрона имеет свою специфику и определяется изоформами NOS, а также видом и стадией развития инсульта. В начальном периоде ишемии превалирует экспрессия конституционной кальцийзависимой NOS, обусловленная трансмиттерным аутооксидозом. Продукция NO в этот период не является фактором, непосредственно определяющим гибель нейрона. На этом этапе NO участвует в косвенных механизмах гибели нейрона – активации фосфолипаз, усилении образования гидроксил-радикала, модуляции активности NMDA-рецепторов. Начиная с 7–14-х суток при глобальной ишемии и с 1–3-х суток при фокальной ишемии, т. е. в отсроченном постишемическом периоде, регистрируется гиперпродукция NO при участии индуцибельной NOS, активированной глии, макрофагов и нейтрофилов. Отсроченный характер экспрессии индуцибельной NOS связан с более поздними сроками появления активированной астро- и макроглии и клеток воспаления.

При фокальной ишемии вышеобозначенные клетки-продуценты NO находятся в пенумбре, а при глобальной ишемии – в наиболее чувствительных к дефициту кислорода структурах. Кроме NO-синтаз, источником NO в организме теплокровных являются нитрат-нитрит-редуктазы, способные восстанавливать нитраты и нитриты. Нитроредуктазной активностью обладают глиоциты и тимоциты. Показано, что ксантиноксидаза обладает свойствами восстанавливать нитраты и нитриты до NO. Однако роль этой системы в развитии нейродеструкции не изучена. Сейчас проводится активное исследование мишеней оксида азота и выяснение вопроса, является ли NO достаточно цитотоксичным или же более активны его дериваты [29,31,34,47]. Известно, что NO в клетках-мишенях образует активные дериваты, такие как нитрозоний (NO^+), нитроксил (NO^-) и пероксинитрит (ONOO^-). Исследованиями последних лет установлено, что NO, и особенно продукты его превращения (такие как пероксинитрит (ONOO^-), ион нитрозония (NO^+), нитроксил (NO^-) и диазоттриоксид (N_2O_3)) являются основными факторами реализации нитрозирующего стресса, в результате которого происходит прямое взаимодействие NO с металлами (гемовое железо гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов, а также негемовое железо железосерных белков и ДНК, медь и цинк активных центров ферментов), а также не прямое взаимодействие NO^+ (S-, N-, O-нитрозирование) с тиольными, фенольными, гидроксильными и аминогруппами белков и ДНК. Подобное взаимодействие приводит к десенситизации рецепторов, угнетению активности митохондриальных ферментов и фрагментации нуклеиновых кислот [10,17,41].

Таким образом, NO является мощным нитрозирующим агентом, мишенями которого могут быть нуклеофильные группы активных тиолов, амины, карбоксилы, гидроксилы и ароматические кольца. NO^+ образуется из избытка NO при участии двухвалентного железа и кислорода. В условиях



ишемии, когда наблюдается гиперпродукция NO^- на фоне лактат-ацидоза, проявляются проокислительные свойства этого деривата оксида азота по отношению к тиолам и аминам. Результаты исследований *in vitro* показывают, что внесение в суспензию нейронов донатора NO^- соли Ангели снижает содержание глутатиона. Также с помощью соли Ангели было установлено, что NO^- нарушает электрическую активность нейронов, угнетает активность натриевых каналов. По всей видимости, разнонаправленность NO^- связана с его концентрацией, повышение которой приводит к образованию токсичного нитрит-аниона. N_2O_3 , являясь источником NO^+ , проявляет свойства сильного нитрозирующего агента, взаимодействует с алифатическими и ароматическими аминами и образует N-нитроамины. Нитроамины, а именно продукты их превращения, под действием P450 (ион диазония и формальдегид) являются факторами, алкилирующими нуклеиновые кислоты, дезаминирующими пурины, они угнетают Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу, увеличивают образование 8-гидроксигуанина. N_2O_3 взаимодействует с цистеином с образованием S-нитрозоцистеина и с глутатионом с образованием S-нитроглутатиона, который является основной транспортной молекулой переноса NO [42,43,46,48]. Некоторыми исследованиями установлено, что транспорт NO происходит с образованием N_2O_3 , который затем нитрозирует тиолы. После этого при участии дисульфидизомеразы высвобождается NO [28,45]. Существует еще механизм высвобождения NO из S-нитрозоглутатиона при участии глутамилтранспептидазы с образованием S-нитрозоцистеинилглицина, из которого высвобождается NO. В транспорте S-нитрозоглутатиона принимает участие цистин, который восстанавливается до цистеина, а последний, реагируя с S-нитрозоглутатионом, образует S-цистеин, который участвует в быстрой передаче нейронов, формируя адаптационные реакции нейрона на ишемию.

Данные реакции контролируются глутатионредуктазой и глутатионтрансферазой. При ингибировании этих ферментов в условиях ишемии происходит окислительная модификация низкомолекулярных тиолов, образование гомоцистеина и, как следствие, нарушение транспорта NO с образованием его цитотоксических дериватов, еще более усиливающих окисление тиолов. Наличие в нейроне достаточно активной тиольной антиоксидантной системы, способной регулировать транспорт NO, обеспечивает и устойчивость клетки к нитрозирующему стрессу – наиболее раннему нейро-деструктивному механизму в условиях ишемии. Известно, что в первые минуты ишемии мозга NO (макрофагальный или экзогенный) ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях клеток-мишеней за счет обратимого связывания с цитохромС-оксидазой митохондрии. Подавление электронного транспорта в митохондрии приводит к генерации супероксида и, как следствие, образованию ONOO^- . Синтез пероксинитрита наблюдается в клетках с высокой активностью NO-синтазы и ферментов, продуцирующих активные формы кислорода (ксантиноксидаза, НАДН-оксиредуктаза, циклооксигеназа, липоксигеназа, ферменты электронотранспортной цепи).

Последними исследованиями установлено, что на начальных стадиях ишемии уровень пероксинитрита может снижаться посредством митохондриальной нитроредуктазы, которая восстанавливает его с помощью НАДФН и НАДН в NO. Мишенями окислительной и нитрозирующей атаки пероксинитрита являются тиолы, CO_2 , металлопротеиды, нуклеиновые кислоты, метаболитотропные трансммиттеры и липиды [33,48]. Пероксинитрит, являясь относительно стойким соединением, при смещении pH в кислую сторону быстро протонируется с образованием основного продукта – нитрат-аниона, а также гидроксил-радикала и диоксида азота, что обуславливает его окислительные свойства. Поэтому на начальных стадиях ишемии пероксинитрит взаимодействует с тиолами по типу нитрозилирования, в результате чего образуются нитрозотиолы, в дальнейшем при прогрессировании процесса и проявлениях лактат-ацидоза взаимодействие происходит по типу окисления с образованием более стойких дисульфидов. Эти реакции вносят существенный вклад в механизмы нейродеструкции посредством смещения тиол-дисульфидной системы в сторону окисленных тиольных соединений, снижения восстановительного потенциала клетки, нарушения экспрессии генов за счет необратимого окисления цистеиновых остатков редоксизависимых доменов, разобщения MAP-киназного каскада. Пероксинитрит тормозит активность взаимодействующих метаболических циклов метионина и цистеина, подавляя ключевые ферменты, регулирующие уровень цистеина, и повышая образование гомоцистеина. Пероксинитрит реагирует и с метаболитотропным трансммиттером CO_2 с образованием сильного нитрозирующего агента – нитрозопероксикарбоната. Важным механизмом нейротоксического действия пероксинитрита является его реакция с тиозином и образование нитротирозина. Пероксинитрит является специфическим агентом, необратимо угнетающим митохондриальное дыхание при ишемии, непосредственно взаимодействуя с железом активных центров ключевых ферментов, а также нитрозируя по S-, N-, O-элементам тиольные, фенольные, гидроксильные и аминоксигруппы белковой части этих ферментов, а при более выраженном проявлении нитрозирующего стресса необратимо окисляя их. Подавление митохондриального дыхания приводит к снижению заряда митохондрий, что может инициировать апоптотический процесс, а при отсутствии глюкозы – к некрозу [12,29,37]. Особого внимания в расширении представлений о механизмах цитотоксичности NO и гибели нейронов заслуживает тиол-дисульфидная система. Интермедиаты тиол-дисульфидной системы обладают транспортными свойствами в отношении NO, тем самым повышая его биодоступность, кроме того, многие тиолы – глутатион, цистеин, метионин – способны значительно ограничивать цитотоксичность NO и его дериватов, увеличивая шанс нейрона выжить при ишемии [10,28,34,35,44].

С учетом вышеизложенного, перспективным направлением современной нейропротекции является фармакологическая регуляция соотношения тиол-дисульфидной системы и оксида азота нейрона. Одним из препаратов, регулирую-



ший соотношение тиол-дисульфидной системы и оксида азота является тиоцетам, который с успехом применяется в настоящее время в клинической практике [11,14,15,16]. Фармакологический эффект тиоцетама обуславливается взаимопотенцирующим действием пирацетама и титриазолина, с наличием в его химической структуре тиольных групп, конкурирующих с SH-группами цистеинзависимого участка белка внутренней мембраны митохондрий за активные формы кислорода и пероксинитрит, которые и образуют с последними стойкие комплексы, что позволяет предотвратить открытие митохондриальной поры в условиях оксидативного и нитрозирующего стресса, обеспечивая его нейропротективный эффект. Тиоцетам удачно сочетает в своем действии ноотропное, мнемоторное, антигипоксическое действия пирацетама с антиоксидантным, противовоспалительным, адаптогенным эффектом титриазолина.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности действия тиоцетама при лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии на фоне атеросклероза церебральных артерий

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 больных в возрасте от 55 до 70 лет с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии на фоне атеросклероза церебральных артерий в динамике дифференцированного лечения. Пациенты разделены на две группы. Пациенты 1-й (основной) получали базисную терапию + тиоцетам (30 лиц), больные 2-й (контрольной) получали только базисную терапию (30 человек). Тиоцетам вводился 1 раз в сутки внутривенно капельно по 30 мл на 150 мл физиологического раствора в течение 10 суток, а затем по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4 недель (на фоне базисной терапии). Набор средств базисной терапии включал в себя антигипертензивные, гиполипидемические, вазоактивные препараты, ноотропы (пирацетам), дезагреганты.

В процессе лечения и наблюдения проводилось клинико-неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование по шкале MMSE, биохимическое исследование (с определением карбонилированных белков, восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, восстановленного цистеина).

Статистическую обработку результатов проводили методами математической статистики с применением пакетов прикладных программ «Биостатистика для Windows, версия 4.03» и «Microsoft Excel 2003».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Биохимические исследования выявили факт снижения содержания маркеров оксидативного стресса – карбонилированных белков в плазме крови – при включении в терапию тиоцетама, что свидетельствует о наличии у него антиоксидантных свойств (табл. 1). Препарат оказывал положительное влияние на активность ферментов глутатионовой системы в виде повышения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах к концу лечения, что объясняется участием тиоцетама в поддержании тиол-дисульфидного равновесия в клетке, и несомненно, имеет решающее значение для поддержания гомеостаза нервной

Таблица 1
Показатели глутатионовой звена тиол-дисульфидной системы и маркеров оксидативного стресса на фоне терапии тиоцетамом

Показатели	Группы больных	
	Основная (n=30)	Контрольная (n=30)
До лечения		
Карбонилированные белки, нмоль/г белка	9,93 ± 0,87	9,68 ± 1,1
Восстановленный глутатион, мкмоль/г белка	2,817 ± 0,235	2,844 ± 0,231
Глутатионпероксидаза мкмоль/мин/г Hb	52,5 ± 5,51	51,8 ± 7,73
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/г Hb	33,3 ± 4,1	31,2 ± 3,78
Восстановленный цистеин, мкмоль/г белка	9,63 ± 1,91	10,52 ± 2,17
После лечения		
Карбонилированные белки, нмоль/г белка	6,17 ± 0,92*#	8,11 ± 1,1*
Восстановленный глутатион, мкмоль/г белка	3,99 ± 0,28*#	2,96 ± 0,25
Глутатионпероксидаза мкмоль/мин/г Hb	68,1 ± 6,12*#	58,71 ± 4,12
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/г Hb	44,45 ± 2,61*#	38,11 ± 3,12*
Восстановленный цистеин, мкмоль/г белка	14,12 ± 2,14*#	11,77 ± 2,1

Примечания: # – достоверность отличия $p < 0,05$ при сравнении показателей основной и контрольной групп ($M \pm m$); * – достоверность отличия $p < 0,05$, по сравнению с показателями 1-х суток.

Таблица 2
Динамика показателей когнитивных функций у больных ДЭ в результате лечения

Суммарный бал по шкале MMSE	Группы больных	
	Основная (n=30)	Контрольная (n=30)
До лечения	27,27±0,27	27,23±0,26
После лечения	28,37±0,21**	28,07±0,24*

Примечания: * – достоверность между показателями до и после лечения $p < 0,05$ ($M \pm m$), ** – $p < 0,01$.

ткани в условиях хронической ишемии. Еще один механизм восстановления активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, выполняющих нейропротективную функцию, связан с повышением концентрации восстановленного глутатиона и цистеина. Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об антиоксидантных эффектах действия тиоцетама, в снижении интенсивности процессов оксидативного стресса, повышении содержания антиоксидантов клетки (восстановленного глутатиона и цистеина), восстановлении ее тиол-дисульфидного статуса, повышении активности ферментов глутатионовой системы. Благодаря наличию этих свойств, использование тиоцетама позволяет нарушить цепь патологических событий, связанных с ишемией нервной ткани, которая приводит к усугублению нарушений когнитивных функций.



Анализ показателей когнитивных функций по шкале MMSE после проведенного курса лечения показал лучшую позитивную динамику когнитивных функций у пациентов основной группы, принимавших тиацетам (табл. 2).

Полученные результаты позволяют заключить, что использование тиацетама в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга позволяет повысить качество лечения больных, за счет влияния на патогенетические звенья патологического процесса.

Таким образом, на основании вышеизложенного, перспективным является дальнейшее изучение многогранного действия тиацетама у пациентов с хронической ишемией головного мозга с целью коррекции уже имеющихся биохимических и когнитивных нарушений, а также их прогрессирования в последующем.

Схема комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии:

- антигипертензивная (антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, ингибиторы ангиотензина II и др.), гиполипидемическая терапия (аторвастатин 10–20 мг/сутки);

- вазоактивные препараты (пентоксифиллин 5 мл в/в капельно, ницерголин 4–8 мг в/в капельно, винпоцетин 2–4 мл в/в капельно, лизина эсцинат 0,1% 5–10 мл в/в капельно и др.);

- нейропротекторы (тиацетам 20–30 мл внутривенно капельно в 150 мл физиологического раствора 1 раз в сутки – 10 дней, затем по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 месяца);

- дезагреганты или антикоагулянты (по показаниям).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачинская Н.Ю. Нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты синдрома умеренных когнитивных нарушений / Н.Ю. Бачинская, В.А. Холин, К.Н. Полетаева, А.А. Шулькевич // Украинский вiсник психоневрологiї. – 2007. – Т. 15, Вип. 1 (50), додаток. – С. 18.
2. Беленичев И.Ф. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция Цереброкурином / И.Ф. Беленичев, Ю.М. Колесник, С.В. Павлов и др. // Международный неврологический журнал. – 2008. – №4 (20). – С. 23–29.
3. Беленичев И.Ф. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, В.Р. Стец // Новости медицины и фармации. – 2004. – №15 (155). – С. 10.
4. Беленичев И.Ф. Некоторые аспекты противоишемического действия тиацетамолу в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, С.И. Коваленко // Акт. питання фармац. та мед. науки і практ. – Запоріжжя, 2002. – Вип. VIII. – С. 43–48.
5. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. – Донецк: ИД Заславский, 2009. – 261 с.
6. Беленичев И.Ф. Лікування церебральної патології: Нові можливості / І.Ф. Беленічев, І. Сидорова // Ліки України. – 2004. – №10. – С. 107–108.
7. Беленичев И.Ф. Антиоксидантная система захисту організму (огляд літератури) / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, Є.Л. Левицький та ін. // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №3. – С. 24–31.
8. Бурчинский С.Г. Возможности и перспективы ноотропных средств при дисциркуляторной энцефалопатии / С.Г. Бурчинский // Журн. практичного лікаря. – 2005. – №2. – С. 51–55.
9. Бурчинский С.Г. Ноотропы как фармакологические средства: новые стратегии, новые возможности / С.Г. Бурчинский // Журнал практического врача. – 2003. – №1. – С. 63–68.
10. Губский Ю.И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов // Совр. пробл. токсикол. – 2005. – №3.
11. Дзяк Л.А. Дозозависимая эффективность тиацетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга / Л.А. Дзяк, А.Г. Сирко // Новости медицины и фармации. – 2006. – №1–3 (183–184). – С. 13–14.
12. Досенко В.Є. Патолофізіологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази / В.Є. Досенко, В.Ю. Загорій, О.О. Мойбенко // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, №6. – С. 86–101.
13. Захаров В.В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Русский медицинский журнал. – 2007. – №10. – С. 797–801.
14. Козелкин А.А. Динамика когнитивных расстройств у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне комплексного лечения с применением препарата Тиацетам / А.А. Козелкин, С.А. Козелкина, А.Н. Черкез // Международный неврологический журнал. – 2006. – №2 (6).
15. Кузнєцова С. Вплив комбінації тіотриазоліну та пірацетаму на функціональний стан центральної нервової системи у хворих, які перенесли ішемічний інсульт / С. Кузнєцова, В. Ковальов, М. Воробей // Ліки України. – 2005. – №2 (91). – С. 73–77.
16. Кузнєцова С.М. Влияние Тиацетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт / Кузнєцова С.М., Юрченко Ф.В. // Международный неврологический журнал. – 2006. – №2 (6). – С. 20–26.
17. Лю Б.Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма / Б.Н. Лю // Усп. Совр. Биологии. – 2001. – Т. 121, №5. – С. 488–501.
18. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику / Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова // Здоров'я України. – 2006. – №15–16 (148–149). – С. 16–18.
19. Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т.С. Мищенко // НейроNEWS. – 2008. – №3. – С. 76–77.
20. Мороз В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные подходы к лечению и профилактике / В.А. Мороз // Провизор. – 2008. – №9. – С. 20–23.
21. Нетяженко В. Антитромбоцитарна стратегія первинної та вторинної профілактики серцево-судинних катастроф / Нетяженко В., Мальчевська Т. // Ліки України. – 2004. – №6. – С. 13–20.
22. Парфенов В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Русский медицинский журнал. – 2008. – №12. – С. 1650–1652.
23. Ховряков А.В. Влияние NO-синтазы на поведенческие и структурные изменения головного мозга при хроническом стрессе / А.В. Ховряков, П.П. Кругляков, М.Г. Айрапетян, С.А. Сосунов // Морфология. – 2002. – Т. 121, №2–3. – С. 167.
24. Черный В.И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (Патофизиология, терминология, характеристика препаратов): Метод. рек. / Черный В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А. – К., 2007. – 72 с.
25. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журн. неврол. и психиатр. – 1985. – №9. – С. 1281–1288.
26. Яворская В.А. Подходы к исследованию когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы / В.А. Яворская, Ю.В. Фломин, А.В. Гребенюк // Международный неврологический журнал. – 2008. – №2 (18). – С. 131–137.
27. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006. – II (Приложение 1). – С. 4–13.
28. Armstead W.M. Nitric oxide contributes to opioid release from glia during hypoxia / W.M. Armstead // Brain Res. – 1998. – №813. – P. 398–401.
29. Atlante A. Glutamate neurotoxicity in rat cerebellar granule cells: a major role for xanthine oxidase in oxygen radical formation / A.



- Atlante* // J. Neurochem. – 1997. – Vol. 68, №4. – P. 2038–2045.
30. *Bowler J.V.* Vascular cognitive impairment / *J.V. Bowler* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 76 (Suppl V). – P. 35–44.
 31. *Carmody R.J.* Signalling apoptosis a radical approach / *R.J. Carmody, T.G. Cotter* // Redox. Rep. – 2001. – Vol. 6. – P. 77–90.
 32. *De Haan E.H.* Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment / *E.H. De Haan, G.M. Nys, M.J.V. Van Zandvoort* // Curr. Opin. Neurol. – 2006. – Vol. 19. – P. 559–564.
 33. *Dhar-Mascareno M.* Hypoxia-reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / *M. Dhar-Mascareno, J.M. Cacramo* // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38, №10. – P. 1548–1554.
 34. *Dimatteo M.A.* Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphological changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by different mechanisms / *Dimatteo M.A., Loweth A.C., Thomas S.* // Apoptosis. – 1997. – №2. – P. 164–169.
 35. *Dobashi K.* Modulation of endogenous antioxidant enzymes by nitric oxide in rat C-6 glial cells / *K. Dobashi, K. Pahan, A. Chahal, I. Singh* // J. Neurochem. – 1997. – №68. – P. 1806–1903.
 36. *Dubois B.* Issues in diagnosis, therapeutic strategies and management of MCI disease in 2003. Results of international survey / *B. Dubois, P. Verstichel* // MCI Forum. – 2003. – №2. – P. 1–11.
 37. *Gopalakrishna R.* Protein kinase C signaling and oxidative stress / *R. Gopalakrishna, S. Jaken* // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – №28. – P. 1349–1361.
 38. *Hacke W.* Acute Treatment of Ischemic Stroke / *W. Hacke, M. Kaste, T. Skyhoi Olsen et al.* // Cerebrovascular Diseases. – 2000. – №10. – P. 1–11.
 39. *Hodges J.R.* Cognitive assessment for clinicians / *J. R. Hodges* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 76. – P. 22–30.
 40. *Iadecola C.* Mechanisms of cerebral ischemic damage / *C. Iadecola* // Cerebral ischemia. – New Jersey: Humana Press, 1999. – P. 3–33.
 41. *Kehrer J.P.* Cause-effect of oxidative stress and apoptosis / *J.P. Kehrer* // Teratology. – 2000. – 62. – P. 235–246.
 42. *Kishimoto J.* Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats / *J. Kishimoto, T. Tsuchiya, P.C. Emson, Y. Nakayama* // Brain Res. – 1996. – №720. – P. 159–171.
 43. *Leza J.C.* The effect of stress on homeostasis in JCR-LA-cprats: the role of nitric oxide / *J.C. Leza, E. Salas, G. Sawicki* // Pharmacol. Exp. Ther. – 1998. – №286. – P. 1397–1403.
 44. *Malyshev I.Yu.* Nitric oxide donor induces HSP70 accumulation in the heart and in cultured cells / *I.Yu. Malyshev, A.V. Malugin, L.Yu. Golubeva et al.* // FEBS Lett. – 1996. – №391. – P. 167–170.
 45. *Rivier C.* Role of nitric oxide and carbon monoxide in modulating the ACTH response to immune and nonimmune signals / *C. Rivier* // Neuroimmunomodulation. – 1998. – №5. – P. 203–213.
 46. *Sandstrom P.A.* Lipid hydroperoxides induce apoptosis in T cell displaying a HIV-associated glutathione peroxidase deficiency / *Sandstrom P.A., Tobbey P.W.* // J. Biol. Chem. – 1994. – 269. – P. 798–804.
 47. *Strick A.T.* Nitric oxide donor compounds inhibit the toxicity of oxidized low-density lipoprotein to endothelial cells / *Strick A.T., Hogg N., Thomas J.P.* // FEBS Lett. – 1995. – 361. – P. 291–294.
 48. *Vanin A.F.* Evidence that intrinsic iron but not intrinsic copper determines S-nitrosocysteine decomposition in buffer solution / *Vanin A.F., Muller B., Alencar J.L. et al.* // Nitric Oxide. – 2002. – Vol. 7 (3). – P. 194–209.

УДК 616.831-005-085:[615.214.3+[615.31:547.792]]-071

М.М. Гуйтур¹, В.И. Дарий¹, Т.П. Рыбалко¹, Н.М. Гуйтур², Е.В. Баранова¹, Н.А. Скачкова¹, А.А. Макаренко², М.Ю. Кара¹

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ ДИСКРКУЛЯТОРНЫМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ ПРИ СОЧЕТАННОМ НАЗНАЧЕНИИ ПИРАЦЕТАМА И ТИОТРИАЗОЛИНА

¹Запорожский государственный медицинский университет,²6-я городская больница, г. Запорожье**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, тіотриазолін, церебропротективні властивості.**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, тиотриазолин, церебропротективные свойства.**Key words:** dyscirculatory encephalopathy, thiotriazolin, cerebroprotective properties.

Для визначення церебропротективних властивостей комбінації препаратів пірацетаму і тіотриазоліну вивчено 184 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію атеросклеротичного, гіпертонічного й змішаного генезу. Усіх хворих розподілено на 2 групи: пацієнтам 1-ї групи (n=137) призначався тільки пірацетам, особи 2-ї групи (n=47) приймали пірацетам і тіотриазолін. За результатами клінічних досліджень доведено, що призначення комбінації препаратів пірацетаму і тіотриазоліну є більш ефективним, ніж монотерапія пірацетамом.

Для определения церебропротективных свойств комбинации препаратов пирацетама и тиотриазолина изучено 184 больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза. Все больные поделены на 2 группы: пациентам 1-й группы (n=137) назначался только пирацетам, лица 2-й группы (n=47) принимали пирацетам и тиотриазолин. По результатам клинических исследований доказано, что применение комбинации препаратов эффективнее, чем монотерапия пирацетамом.

To determine cerebroprotective properties of piracetam and thiotriazolin drugs combination 184 patients with dyscirculatory encephalopathy of atherosclerotic, hypertensive and mixed genesis were studied. All patients were divided into 2 groups: first group patients (n=137) was prescribed Piracetam, patients of second group (n=47) received a drugs combination thiotriazolin + piracetam. Clinical studies have shown that the use of piracetam and thiotriazolin is more effective than monotherapy with piracetam.

Сосудистая патология головного мозга (ГМ) – это проблема, которая на сегодня занимает ведущее место в неврологии. Сосудистые заболевания ГМ занимают 3

место в мире в структуре общей смертности и составляют 11,3% [1,2,4]. В Украине в 2005 г. зарегистрировано более 3 млн больных с цереброваскулярной патологией. Из них

Таблица 1

Неврологическая характеристика обследованных больных с дисциркуляторной энцефалопатией

Клиническая симптоматика	1-я группа (с пираретамом) n=137		2-я группа (с тиотриазо- лином и пираретамом) n=47	
	n	%	n	%
Головная боль	94	68,61	29	61,70
Головокружение	80	58,39	37	78,72
Вестибулярные нарушения	44	32,11	23	48,93
Дефекты мозжечка	93	67,88	34	72,34
Двигательный дефект	68	49,63	19	40,42
Дефекты экстрапирамидной системы	28	20,43	16	34,04

Примечание: n – количество больных.

более 90% – хронические нарушения мозгового кровообращения – дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ), которые являются результатом медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения из-за стеноза, облитерации или атеросклеротического поражения внутримозговых сосудов различного калибра [2]. В течение последних 10 лет распространенность данной патологии выросла в 2 раза.

В основе дисциркуляторной энцефалопатии лежит хроническая ишемия, приводящая к гипоксии мозга. В ряде исследований показано патофизиологическое значение активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижения антиоксидантной активности при ишемии мозга [3,5,7]. Мозг человека утилизирует 95% всего потребляемого кислорода. Нейроны, в отличие от других клеток и тканей, интенсивнее потребляют кислород, а мозг содержит более 50% липидов, ненасыщенные связи которых являются субстратом для перекисного окисления липидов. В связи с этим, патогенетически обоснованным является назначение антиоксидантов. В специальной литературе описано, что такие лекарственные средства, как тиотриазолин и пираретам нормализуют гемодинамику и энергетический обмен [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить церебропротективные свойства комбинации препаратов тиотриазолина и пираретама у больных дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 92 больных ДЭ атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза, изучено также 92 истории болезни больных, пролеченных в клинике нервных болезней ЗГМУ с диагнозом ДЭ. Средний возраст пациентов составлял 68,7±0,48 года (от 49 до 76 лет), из них 82 мужчины и 102 женщины.

Проведены клинические методы исследования: неврологический статус, общие анализы крови и мочи, липидограмма, коагулограмма, сахар крови; инструментальные методы: компьютерная томография, ультразвуковая доплерография.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные поделены на 2 группы: пациентам 1-ой группы

Таблица 2

Динамика неврологической симптоматики у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, получавших пираретам (n=137)

Клиническая симптоматика	До лечения		После лечения		P
	n	P±m (%)	n	P±m (%)	
Головная боль	94	68,61±3,96	44	32,11±3,98	<0,05
Головокружение	80	58,39±4,21	35	25,54±3,72	<0,05
Вестибулярные нарушения	44	32,11±3,98	15	10,94±2,66	<0,05
Дефекты мозжечка	93	67,88±3,98	66	48,17±4,26	<0,05
Двигательный дефект	68	49,63±4,27	52	37,95±4,14	>0,05
Дефекты экстрапирамидной системы	28	20,43±3,44	21	15,32±3,07	>0,05

Примечание: n – количество больных.

(n=137), средний возраст которых составлял 67,8±0,43 года, назначался пираретам, а лицам 2-ой группы (n=47), средний возраст – 70,4±0,56 года, назначалась комбинация препаратов тиотриазолин + пираретам.

При объективном обследовании больных до начала лечения выявлена следующая неврологическая симптоматика: головная боль, головокружение, вестибулярные нарушения, дефекты мозжечка, двигательный дефект, дефекты экстрапирамидной системы (табл. 1).

Наилучший эффект от приема пираретама достигали у пациентов, в клинической картине заболевания которых ведущей жалобой была головная боль. При оценке объективных неврологических симптомов наиболее отчетливо выражено уменьшение туловищной атаксии в пробе Ромберга (с 67,88±3,98% до 48,17±4,26%, p<0,05) и вестибулярных нарушений (с 32,11±3,98% до 10,94±2,66%, p<0,05).

В динамике лечения выявлено, что применение сочетания пираретама и тиотриазолина у больных ДЭ, имеющих в структуре неврологического дефекта патологию мозжечка, обеспечивает статистически достоверный, более выраженный регресс клинических проявлений патологии мозжечка (с 72,34±6,52% до 29,78±6,67%, p<0,05), и особенно, вестибулярных расстройств (с 48,93±7,29% до 8,51±4,07%, p<0,05), по сравнению с применением монотерапии пираретамом (табл. 2 и табл.3).

Анализ неврологического статуса больных показал, что у всех пациентов после лечения достоверно регрессировала выраженность головокружения и головной боли. Однако, у пациентов 2-й группы, принимавших комбинацию пираретама и тиотриазолина, наблюдалась более выраженная динамика субъективных симптомов. Динамика объективных неврологических симптомов свидетельствует о статистически достоверном уменьшении объема мозжечковых и вестибулярных нарушений. Недостоверным был регресс двигательного дефекта, а также патологии экстрапирамидной системы у пациентов обеих групп. При этом, степень регресса указанных симптомов более выражена у пациентов 2-й группы. Данный факт, возможно, свидетельствует об избирательности воздействия тиотриазолина на вестибуло-мозжечковую систему структур головного мозга.



Таблица 3

Динамика неврологической симптоматики у больных дисциркуляторной энцефалопатией, получавших пирацетам и титотриазолин (n=47)

Клиническая симптоматика	До лечения		После лечения		P
	n	P±m (%)	n	P±m (%)	
Головная боль	29	61,70±7,09	14	29,78±6,67	<0,05
Головокружение	37	78,72±5,97	17	36,17±7	<0,05
Вестибулярные нарушения	23	48,93±7,29	4	8,51±4,07	<0,05
Дефекты мозжечка	34	72,34±6,52	14	29,78±6,67	<0,05
Двигательный дефект	19	40,42±7,15	15	31,91±6,79	>0,05
Дефекты экстрапирамидной системы	16	34,04±6,91	8	17,02±5,6	>0,05

Примечание: n – количество больных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в данном исследовании по регрессу клинических симптомов неврологического дефицита у больных ДЭ различного генеза (атеросклеротического, гипертонического и сочетанного (атеросклеротического и гипертонического)) впервые доказано, что применение пирацетама с титотриазолином более эффективно (особенно у пациентов с вестибуло-атактическими проявлениями), чем применение

только пирацетама, что ставит вопрос о наличии у титотриазолина собственных церебропротекторных свойств и (или), как минимум, способности усиливать лечебную эффективность такого известного ноотропа, как пирацетам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В.Волошин, Т.С. Мищенко, Є.В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журн. – 2006. – №3 (7). – С. 9–13.
2. Крылова В.Ю. Хроническая ишемия мозга / В.Ю. Крылова, Т.И. Насонова, Н.С. Турчина // Международный неврологический журнал. – 2007. – №3 (13). – С. 26–37.
3. Активация вільно радикального окислення при експериментальній циркуляторній ішемії головного мозку і захисний ефект інфузії нормокисневонасиченої суміші антиоксидантів / І.А. Мазур, І.Ф. Беленічев, М.М. Гуйтур [та ін.] // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики» – Запоріжжя, 1995.
4. Мищенко Т.С. Анализ состояния распространенности, заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине [за 2002–2006 гг.] / Т.С. Мищенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2007. – № 3. – С. 2–4.
5. Стец В.Р. Изучение антигипоксического действия хиназопирина, препарата Е, интермедиаторов, углеводно-энергетического обмена / В.Р. Стец // Тез. докл. I Всесоюз. конф. «Фармакологическая коррекция гипоксических состояний». – М., 1988. – 121 с.
6. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Вережагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 254 с.
7. Шкробот С.І. Нові можливості ноотропної терапії у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією / С.І. Шкробот, Н.Р. Сахор, О.Р. Ясний // Укр. неврологіч. журн. – 2009. – №2 (11). – С. 90–95.