

В.Н. Цыган, О.Е. Гурская, Н.С. Ильинский

Этиопатогенетическая нейрорепаративная терапия энцефалопатий

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Обсуждается возможность регенерации нервной ткани при энцефалопатиях различного генеза путем воздействия на пул клеток головного мозга со сниженной функциональной активностью в состоянии парабиоза. Применение нейропротектора рекогнана (цитиколина) является оправданной этиопатогенетической терапией, реализующей свои эффекты через механизмы синтеза мембранных фосфолипидов, угнетения синтеза фосфолипазы А₂, восстановления функционирования Na⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы, препятствия процессам окислительного стресса и апоптоза, модуляции холин-, дофамин- и глутаматергической нейротрансмиссии. С помощью электроэнцефалографии исследована реактивность головного мозга 12 пациентов (6 мужчин и 6 женщин в возрасте 57 ± 11 лет), страдающих энцефалопатиями, на фоне лечения рекогнаном. Объективизировали динамику функционального состояния головного мозга на основе относительного показателя – К α/θ спектров мощности электроэнцефалограммы – до и после курсового лечения нейропротектором. У 9 пациентов отмечалась статистически значимая положительная электрофизиологическая динамика со средним увеличением К α/θ на 64%. В одном случае зарегистрирована депривация очага ирритации в виде «пробежки» редуцированных острых волн в правой височной области, выявленного при выполнении пробы с гипервентиляцией. Дополнительное назначение к основной терапии курсового приема рекогнана ассоциировано с ростом мощности спектров электроэнцефалограммы в частоте доминирующего альфа-ритма у 75% больных, страдающих энцефалопатиями различной этиологии. Благоприятная динамика К α/θ спектров мощности электроэнцефалограммы свидетельствует о вовлечении церебрального резерва за счет нейрорепаративного действия рекогнана.

Ключевые слова: нейропротекторы, рекогнан, электроэнцефалография, энцефалопатии, регенерация, центральная нервная система, цитиколин, апоптоз, ишемия, нейропластичность.

Введение. В свете современных исследований все большее внимание уделяется регенераторным возможностям нервной ткани на фоне различных патологических процессов [5, 15, 32]. Нейропластичность, постнатальный нейрогенез, нейрональные мультипотентные стволовые клетки, пролиферация нервных клеток — всеми этими терминами описывают перспективные направления развития нейронауки. Возникло даже новое научное направление — нейронная биология [15]. Оказалось, что процессы нейрогенеза имеют место и в зонах гибели нейронов, и в участках дегенерации нервной ткани вне нейрогенных областей [24]. Была установлена способность к дифференцировке мультипотентных клеток-предшественников в нейроны вне нейрогенных участков. Эти исследования подтверждают факт существования репаративного нейрогенеза в зонах повреждения нейронов [15].

В то же время установлено, что после остро развившейся катастрофы (инсульт, травма, интоксикация и др.) формируются зоны со сниженной функциональной активностью клеток. Так, X. Zhang et al. [31] предполагают, что на долю некроза как механизма нейрональной смерти приходится всего одна треть погибших нейронов, а оставшиеся две трети по отдельным признакам могут быть отнесены к разным видам апоптоза и, по мнению А.О. Трофимова, Л.Я.

Кравца [14], может развиваться феномен «выживания без функциональной выгоды».

Вместе с тем в повседневной клинической практике одной из самых часто встречающихся нозологических единиц является энцефалопатия (ЭП), которая представляет собой результат самых разнообразных воздействий на головной мозг (травматических, сосудистых, метаболических, гипоксических и др.) [4]. Несмотря на все разнообразие этиологических факторов, суть ключевых патофизиологических процессов при этих состояниях остается крайне схожей ввиду некой универсальности гомеостаза нейроцитов. Патологические изменения нервной ткани происходят под воздействием сниженного уровня кислорода артериальной крови (гипоксемии) и интермедиатов недоокисленного кислорода (оксидантного стресса). Эти факторы приводят к демиелинизации, гибели олигодендроцитов и аксональной дисфункции [10, 16].

На клеточном и субклеточном уровнях эти механизмы заключаются в дестабилизации мембран, нарушении работы ионных насосов, дисфункции системы вторичных мессенджеров, активации системы апоптоза и переходе нейрона в состояние парабиоза. На наш взгляд, пул таких клеток при энцефалопатии представляет собой некий морфофункциональный резерв, являющийся мишенью терапевтических воздействий. В неврологической практике наиболее признанными

и перспективными направлениями вторичной нейропротекции считаются препараты, воздействующие на метаболизм нейронов и свойства их мембран, систему нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, нейрональные рецепторы, создающие условия для нормализации процессов возбуждения и торможения нейротрансмиссии [1, 9, 11, 20, 32]. Установлено, что применение нейротрофических препаратов после острой гипоксии головного мозга приводит к ранней активации репаративных процессов в виде повышения уровня мозговых ростовых факторов в цитозоле [30].

Патогенетически оправданным является применение рекогнана (цитиколина), который представляет собой естественный эндогенный нуклеозид, состоящий из цитидина и холина и принимающий участие в синтезе мембранных фосфолипидов в качестве промежуточного звена. Помимо своих донаторных свойств, цитиколин также угнетает синтез фосфолипазы A2, уменьшая накопление свободных жирных кислот, восстанавливает функционирование Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы, усиливает активность антиоксидантных систем, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, позитивно влияет на холинергическую передачу, модулирует дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию [9]. Благодаря стабилизирующему влиянию на мембраны цитиколин предупреждает развитие отека мозга, а путем подавления фосфолипаз A1, A2, C-D уменьшает образование свободных радикалов и повышает эффективность антиоксидантных защитных систем [1, 9]. Цитиколин следует рассматривать в качестве универсального мембранопротектора, способного сохранять каркасные и матричные свойства биологических мембран благодаря своему липидергическому действию [25].

Проблема исследований данного направления состоит в сложности диагностической оценки функционального состояния этих клеток *in vivo* любыми методами. Так, например, с помощью лабораторных показателей возможно оценить биохимические маркеры, лишь опосредованно указывающие на функцию нейронов (активность фосфолипазы A2, состояние антиоксидантной системы, исследование ганглиозидов) [6, 7, 28]. Нейровизуализационные методики позволяют изучать структуры на тканевом уровне, не затрагивая функцию нейронов. В то же время результирующим показателем деятельности нейронов является их биоэлектрическая активность, регистрируемая с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ).

В литературе представлено незначительное количество работ, посвященных изучению количественных электроэнцефалографических показателей при ЭП, в том числе характеризующих нейропротективное действие рекогнана [10, 18, 22]. Все вышеперечисленные аспекты обуславливают актуальность настоящего исследования и определяют его цель.

Цель исследования. С помощью фармакотерапии рекогнаном (цитиколином) уточнить индивидуальные

патогенетические особенности ЭП и оценить реактивность головного мозга на нейропротективную терапию под контролем количественной ЭЭГ.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 12 пациентов (6 мужчин и 6 женщин), страдающих ЭП различного генеза (I стадии – 17% случаев, II стадии – 83% случаев). Средний возраст больных составил 57 ± 11 лет, минимальный – 31 год, максимальный – 74 года. В обследованной группе больных психорганический синдром наблюдали в 50% случаев, синдром когнитивных нарушений от легкой до умеренной степени и микроорганическую неврологическую симптоматику – в 50% случаев, вестибулоатактический синдром – в 17% случаев. Всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография для верификации диагноза.

ЭЭГ-обследование по стандартной методике проводили до и после курса дополнительной нейропротективной терапии рекогнаном на цифровых электроэнцефалографах «Нейрон-Спектр-3» и «Мицар-ЭЭГ» (Россия). Далее анализировали фоновую запись ЭЭГ (без функциональных проб) с использованием алгоритма быстрого преобразования Фурье в 16 отведениях (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2) при усредненном монтаже электродов. Выбирали безартефактные участки ЭЭГ длительностью 60–120 с. Вычисляли абсолютную спектральную мощность ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$) ритмов ЭЭГ в тета- (4–7 Гц) и альфа- (8–13 Гц) диапазонах, а также соотношение спектральной мощности ритмов ЭЭГ в альфа- и тета-диапазонах – $K_{\alpha/\theta}$ до и после дополнительного к основной терапии курса лечения рекогнаном. Дополнительное курсовое лечение состояло из 5 внутримышечных инъекций рекогнана по 4 мл в дозировке 1000 мг/сутки на протяжении периода времени от 5 до 10 дней.

Объективизировали динамику функционального состояния головного мозга на основе относительного показателя – $K_{\alpha/\theta}$ спектров мощности ЭЭГ – из-за большой межиндивидуальной вариабельности абсолютной мощности спектров ЭЭГ. На основе анализа динамики электрофизиологических характеристик (до и после курса лечения) больных предполагали разделить на подгруппы в зависимости от разной степени выраженности и направленности реактивности головного мозга на фоне проводимой терапии.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica version 10.0 в операционной среде Windows-10 с применением рангового W-критерия Вилкоксона для парных сравнений. Номинальный уровень значимости результатов исследования $\alpha=0,05$.

Исследование проводилось на базе частной медицинской клиники «Мединеф» (г. Кириши) и Психоневрологического диспансера № 3 (г. Санкт-Петербург).

Результаты и их обсуждение. У 9 (75%) больных наблюдали ожидаемую электрофизиологическую динамику в виде нарастания мощности спектров ЭЭГ

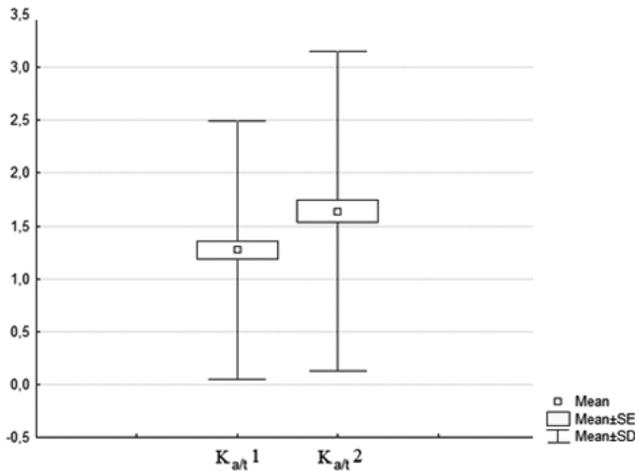


Рис. 1. Значения $K_{\alpha/\theta}$ в группе больных до ($K_{\alpha/t} 1$) и после ($K_{\alpha/t} 2$) курса лечения рекоганом

в альфа-диапазоне и/или снижения мощности спектров ЭЭГ в тета-диапазоне, что отразилось в росте индивидуальных коэффициентов соотношения альфа/тета-спектров мощности ЭЭГ. Рост коэффициента у 9 больных с положительной электрофизиологической динамикой составил 64%, при индивидуальном анализе минимальный рост коэффициента равнялся 7%, максимальный – 296 % (практически в 3 раза больше по сравнению с исходным значением). Были выявлены статистически значимые различия коэффициентов альфа/тета при сравнении ЭЭГ-данных всей группы больных до и после курса нейропротективной терапии рекоганом (ранговый W-критерий Вилкоксона, $p=0,0001$, рис. 1), что позволяет сделать заключение о нейропротективном действии рекогана.

Средняя групповая мощность спектров ЭЭГ до фармакотерапии рекоганом (цитиколином) в тета-диапазоне составляла 386,9 мкВ²/Гц, в альфа-диапазоне – 343,5 мкВ²/Гц; после лечения средняя групповая мощность спектров ЭЭГ в тета-диапазоне составила 376,7 мкВ²/Гц, в альфа-диапазоне – 421,6 мкВ²/Гц.

Однако у 3 (25%) больных наблюдали обратную динамику индивидуальных коэффициентов альфа/тета-спектров мощности ЭЭГ в виде снижения в среднем на 25% от исходного, что было обусловлено преобладанием роста мощности спектров ЭЭГ в тета-диапазоне (от 11 до 70%) и/или небольшим снижением мощности спектров ЭЭГ в альфа-диапазоне (от 6 до 20%).

У одной больной после проведения курсового лечения рекоганом на ЭЭГ наблюдали депривацию очага ирритации (генератор патологически усиленного возбуждения – ГПУВ), который был выявлен при проведении функциональной пробы с гипервентиляцией (ГВ) в исходной записи и представлен длительной «пробежкой» редуцированных острых волн в правой височной области (рис. 2). Больная поступила в Психоневрологический диспансер № 3 с тревожно-субдепрессивным синдромом, умеренным психоорганическим синдромом (астеническим вариантом). В

анамнезе больная М. страдала кохлеовестибулярным, цефалгическим синдромами, пароксизмальными нарушениями сознания на фоне цереброваскулярной болезни, хронической ишемии головного мозга II степени. В составе основной терапии больная на протяжении года получала карбамазепин по 800 мг/сут.

Помимо нормализации биоэлектрической активности в правой височной области, у больной М. после проведения курса дополнительной терапии рекоганом увеличилось значение $K_{\alpha/\theta}$ спектров мощности ЭЭГ с 3,55 до 4,20 мкВ²/Гц, что сопровождалось клиническим улучшением, снижением степени тревожности и депрессии.

Считается, что изучение различных характеристик альфа-ритма позволяет сложить представление о «благоприятных и неблагоприятных» процессах в головном мозге [4, 12]. Однако вариабельность абсолютной спектральной мощности ритмов ЭЭГ, в том числе и альфа-ритма, в значительной мере индивидуальна, в связи с чем используются соотношения абсолютной спектральной мощности ритмов ЭЭГ в различных диапазонах [17, 26]. С учётом исходных клинических и электрофизиологических данных нами выбрано соотношение спектров мощности ЭЭГ в альфа- и тета-диапазонах – $K_{\alpha/\theta}$. В исследованной группе пациентов наблюдали ЭП I–II стадии, без клинических признаков деменции и грубой неврологической симптоматики, которые характеризуются выраженными электрофизиологическими нарушениями.

Установлено, что развитие патологических состояний при нарушениях метаболизма, как и при ишемии мозга, ассоциировано с появлением и нарастанием медленноволновой активности тета- и дельта-диапазонов, при этом дельта-диапазон характеризует грубые нарушения. В исследованной группе больных наблюдали синдром когнитивных нарушений от легкой до умеренной степени и микроорганическую неврологическую симптоматику, что соответствовало электроэнцефалографическим исходным данным, которые характеризовались увеличением медленно-волновой составляющей ЭЭГ-паттерна в тета-диапазоне или относительным снижением мощности спектров в альфа-диапазоне. Угнетение функционального состояния нейронов при усилении гипоксии и ишемии может также приводить к депрессии ЭЭГ [21]. С повышением степени выраженности ЭП растет количество низкоамплитудных ЭЭГ, увеличивается процент асимметричных кривых и плоских ЭЭГ [2]. Таким образом, при этих состояниях будет наблюдаться снижение коэффициента альфа/тета, что представляет собой негативный ЭЭГ-признак.

Проведенное исследование на фоне фармакотерапии рекоганом позволило уточнить индивидуальные патогенетические особенности ЭП и дифференцировать основную группу больных на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу – с ожидаемой электрофизиологической реакцией (75% случаев), 2-ю подгруппу – с парадоксальной электрофизиологической реакцией (25% случаев).

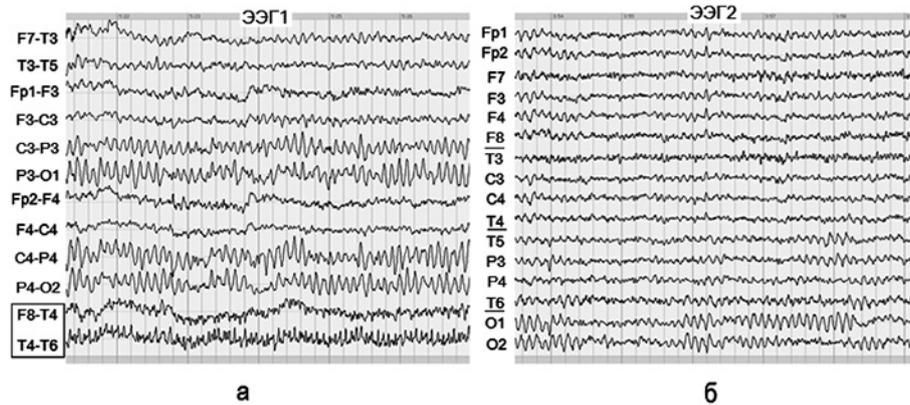


Рис. 2. Больная М., 38 лет. Психоорганический синдром: а – на ЭЭГ1 (до лечения) регистрируется очаг устойчивой ирритации при выполнении пробы с гипервентиляцией на протяжении 1,5–2 мин в правой височной области; б – на ЭЭГ2 (после лечения) очаг ирритации не зарегистрирован

1-я подгруппа больных ответила на фармакотерапию цитиколином ростом мощности спектров ЭЭГ в частоте доминирующего альфа-ритма. Можно предположить, что нейрональные кластеры, находящиеся на ранних стадиях ишемии, активировались под воздействием рекогнана в большей степени, чем нейрональные кластеры, находящиеся на поздней стадии ишемии (в фазе пассивного парабиоза). Литературные данные свидетельствуют о том, что цитиколин обладает рядом нейропротекторных механизмов, способных привести к активации нейронов [8, 29] и подавлению процессов апоптоза [9–11]. Основными из них являются эффекты в виде стабилизации мембран нейронов и митохондрий, снижения глутамат-индуцированного апоптоза, улучшения синаптической передачи, снижения процессов перекисного окисления и избытка свободных радикалов, снижения эксайтотоксического действия нейротрансмиттеров. Т.В. Островая, В.И. Черный [10], оценивая эффекты цитиколина с помощью анализа типов корковых реакций по данным ЭЭГ, пришли к выводу, что выявленные изменения отражают оптимизацию процессов нейротрансмиссии в коре за счет прямой репарации нейрональных мембран и уменьшения дегенерации свободных жирных кислот. Нам представляется, что пациенты этой группы являются наиболее приемлемыми адептами для эффективной терапии рекогнаном, исходя из лучшего исходного функционального состояния неокортекса (повышенной возбудимости), что позволяет им лучше реализовать нейропротективный эффект цитиколина.

Парадоксальная электрофизиологическая реакция на терапию рекогнаном позволила выявить больных, у которых в патогенезе ЭП доминируют механизмы пассивного парабиоза нейронов, пониженную возбудимость и лабильность по Н.Е. Введенскому [3]. Больные с парадоксальной реакцией не смогли ответить на фармакотерапию рекогнаном ростом мощности в частоте доминирующего альфа-ритма.

Известно, что тета-ритм регистрируется при снижении активности центральной нервной системы (ЦНС) в условиях патологии мозга. В связи с этим некоторые авторы [23] рассматривают неокортикальный тета-ритм как отражение тормозных состояний ЦНС и вариант низкочастотных колебаний альфа-диапазона, а генерализованную ритмическую тета-активность – как свидетельство полного нарушения функции коры и подчинения ее активности древней лимбической системе мозга [13]. У больных с парадоксальной электрофизиологической реакцией можно предположить более глубокое исходное торможение неокортекса до начала терапии, большую продолжительность абсолютной рефрактерности нейронов, тормозную стадию парабиоза, что привело к увеличению мощности ритмов с более низкой частотой. Вероятно, данной группе больных показан более продолжительный курс нейропротективной терапии.

Представляет интерес клинический случай пациентки, у которой при первичном обследовании был выявлен феномен активного парабиоза в виде генератора патологически усиленного возбуждения, представленного на ЭЭГ очагом ирритации эпилептиформного характера в правой височной области. Известно, что на ранних стадиях ишемии, когда нейроны мозга еще способны отвечать на действие раздражителя, они могут гиперактивироваться, что, по-видимому, привело к формированию очага ирритации на фоне функциональной пробы с ГВ, которая провоцирует ухудшение оксигенации крови. После проведения курсового лечения рекогнаном этот очаг удалось нивелировать и при повторной ЭЭГ ирритативные изменения биоэлектрической активности в данной области на фоне функциональной пробы с ГВ отсутствовали. Таким образом, фармакологическое прекодиционирование рекогнаном (цитиколином) позволило улучшить функциональные резервы нейрональных кластеров, гиперактивированных на фоне ишемии, снизить их возбудимость и повысить устойчивость к гипоксии.

Поливалентность эффектов цитиколина, тем не менее, позволяет выделить его главный механизм, которым является липидергическое действие, позволяющее сохранять основные свойства (композиционные, каркасные и матричные) мембран различных клеточных кластеров. Стимулируя образование фосфатидилхолина, он делает возможным функционирование мембран в условиях гипоксии и ишемии [1]. Этот эффект был доказан в ряде классических работ по изучению цитиколина. Так, F. Cohadon et al. [21] установили, что курсовой прием данного препарата сопровождается сохранением активности мембранных антипортов, в частности – концентрации аденозинтрифосфатаз и других насосов. В других работах было выявлено снижение концентрации неэстерифицированных жирных кислот и арахидоновой кислоты, обеспечивающих адгезивно-воспалительные и тромбоцитарные реакции [19, 27].

Помимо стимулирования нейрорепаративных процессов и увеличения пластичности нейронов в пределах неповрежденной коры [8], цитиколину свойственно и профилактическое протективное действие. В эксперименте было доказано, что продолжительность жизни животных, получавших цитиколин в течение 4 дней до индукции гипоксии, была статистически значимо большей по сравнению с группой контроля [9].

Нами установлено, что с помощью количественного ЭЭГ-показателя $K_{\alpha/\theta}$ спектров мощности ЭЭГ фармакотерапия рекогнаном позволяет уточнить патогенетические особенности ЭП и оценить реактивность головного мозга на нейрорепаративную терапию. Дополнительный к основной терапии курсовой прием рекогнана ассоциирован с ростом мощности спектров ЭЭГ в частоте доминирующего альфа-ритма у 75% больных, страдающих ЭП различного генеза. Благоприятная динамика $K_{\alpha/\theta}$ спектров мощности ЭЭГ свидетельствует о вовлечении церебрального резерва за счет нейрорепаративного действия рекогнана – активации механизмов нейропластичности, включающих структурно-функциональные, количественные изменения нейронов, микроглии и нейрональных связей [11]. Наличие парадоксальной реакции в виде отсутствия значимого роста спектральной мощности в альфа-диапазоне и/или роста спектральной мощности в тета-диапазоне позволяет выявить пациентов, страдающих ЭП на поздних стадиях ишемии, у которых доминируют механизмы пассивного парабиоза нейронов, приводящие к снижению их реактивности на нейрорепаративную терапию.

Литература

- Афанасьев, В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов / В.В. Афанасьев // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 11. – С. 26–32.
- Бугрова, С.Г. Клинико-нейрофизиологическая характеристика больных с когнитивными расстройствами при дисциркуляторной энцефалопатии I–II стадии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Г. Бугрова. – Иваново: Иван. гос. мед. акад. – 2005. – 20 с.
- Введенский, Н.Е. Полное собрание сочинений / Н.Е. Введенский. – Л.: ЛГУ, 1953. – Т. 4. – 376 с.
- Григоренко, А.П. Оценка функционального состояния мозга и энергopotенциала у больных с дисциркуляторной энцефалопатией различной степени тяжести / А.П. Григоренко [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123). – С. 46–52.
- Дамулин, И.В. Процессы нейропластичности после инсульта / И.В. Дамулин, Е.В. Екушева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 69–74.
- Дупин, А.М. Особенности регистрации продуктов перекисного окисления липидов при его индукции в монослойных нейроглиальных культурах мозга / А.М. Дупин, Л.Г. Хаспекоев // Нейрохимия. – 1997. – Т. 14, № 1. – С. 93–97.
- Исанкина, М.В. Роль липидов в процессах проведения возбуждения и регенерации поврежденных соматических нервов: дис. ... канд. биол. наук / М.В. Исанкина. – Саранск, 2016. – 168 с.
- Кабанов, А.А. Нейропротекция при травмах центральной нервной системы / А.А. Кабанов // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 59–67.
- Клюшников, С.А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований / С.А. Клюшников // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 13–20.
- Островая, Т.В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т.В. Островая, В.И. Черный // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 48–52.
- Савустьяненко, А.В. Цитиколин: механизм действия и клиническая эффективность при лечении ишемического инсульта, хронических церебро-васкулярных расстройств и травматических повреждений головного мозга / А.В. Савустьяненко // Междунар. неврол. журн. – 2014. – № 2 (64). – С. 115–120.
- Семке, Г.В. Структурно-функциональные проявления цереброваскулярной патологии у больных эссенциальной гипертонией / Г.В. Семке, В.Ф. Мордовин // Терапевт. архив. – 2007. – Т. 79, № 1. – С. 38–43.
- Русинов, В.С. Биопотенциалы мозга человека / В.С. Русинов [и др.]. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
- Трофимов, А.О. Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме / А.О. Трофимов, Л.Я. Кравец // Соврем. технол. в медицине. – 2010. – № 3. – С. 92–97.
- Цинзерлинг, В.А. Проблемы нейропластичности и нейропротекции / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2013. – Вып. 4., сер. 11. – С. 3–12.
- Шанько, Ю.Г. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии / Ю.Г. Шанько [и др.] // Ars medica. – 2009. – № 3 (13). – С. 97–105.
- Alvarez, X.A. Положительные эффекты лечения церебролизином, выражающиеся в улучшении когнитивных функций, клинической картины и нормализации биоэлектрической активности мозга у пациентов с травматическим повреждением головного мозга в подостром периоде / X.A. Alvarez [et al.] // Междунар. невролог. журнал. – 2009. – № 1 (23). – С. 62–70.
- Bruce, S.E. Improvements in quantitative EEG following consumption of a natural citicoline-enhanced beverage / S.E. Bruce // International journal of food sciences and nutrition. – 2012. – Vol. 63, №4. – P. 421–425.
- Ceda, G.P. Alpha Glycerolphosphorylcholine administration increases the GH responses to GHRH of young and elderly subjects / G.P. Ceda [et al.] // Horm. Metab. Res. – 1991. – Vol. 24, № 3. – P. 119–121.
- Cohadon, F. A precursor of phospholipids in the treatment of severe traumatic comas / F. Cohadon, E. Richer, B. Poletto // Neurochirurgie. – 1982. – Vol. 28, № 4. – P. 287–290.

21. Ingvar, D.H. Correlation between dominant EEG frequency cerebral oxygen uptake and blood flow / D.H. Ingvar, B. Sjolund, A. Arbo // EEG Clin. Neurophysiol. – 1976. – Vol. 41, № 3. – P. 268–276.
22. Franceschi, M. Treatment of clinical signs and EEG patterns in patients with «organic brain syndrome» / M. Franceschi, S. Smirne, N. Canal // Clin. Trials J. – 1982. – Vol. 19. – P. 74–84.
23. Klimesch, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis / W. Klimesch // Brain Research Reviews. – 1999. – Vol. 29. – P. 169–195.
24. zen, I. Perivascular mesenchymal stem cells in the adult human brain: a future target for neuroregeneration? / I. zen, J. Boix, G. Paul // Clinical and Translational Medicine. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 1–30.
25. Secades, J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update / J.J. Secades // Rev. Neurol. – 2010. – Vol. 52, suppl. 2. – S. 1–62.
26. Sun, J. Music therapy for coma patients: preliminary results / J. Sun, W. Chen // European review for medical and pharmacological sciences. – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 1209–1218.
27. Suno, M. Effect of CDP-choline on cerebral lipid metabolism following complete ischemia in rat / M. Suno, A. Nagaoka // Yakuri to Chiryō. – 1985. – № 13. – P. 165–170.
28. Tettamanti, G. Gangliosides and neural plasticity / G. Tettamanti [et al.] // Fidia Research Series. – 1986. – Vol. 6. – Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH. – 483 p.
29. Tornos, M.E. Pharmacological study of CDP-choline. Protection against toxicity in a model of experimental hypoxia / M.E. Tornos, A. Sacrist n, J.A. Ortiz // Arzneimittelforschung. – 1983. – Vol. 33, № 7A. – P. 1022–1024.
30. Tsygan, N.V. Neuroprotection boosts neurotrophic mechanisms preventing damage of neurons and neuroglia in case of cerebral hypoxia / N.V. Tsygan [et al.] // Russian biomed. res. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 30–39.
31. Zhang, X. Caspase-8 expression and proteolysis in human brain after severe head injury / X. Zhang, S. Graham, P. Kochanek // FASEB J. – 2003. – Vol. 17, № 10. – P. 1367–1369.
32. Zhao, C. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis / C. Zhao, W. Deng, F.H. Gage. // Cell. – 2008. – Vol. 132, № 4. – P. 645–660.

V.N. Tsygan, O.E. Gurskaya, N.S. Ilinsky

Etiopathogenetic neuroreparative therapy of encephalopathies

Abstract. *The possibility of neural tissue regeneration in encephalopathies of various genesis by influencing brain cell pool with reduced functional activity in the state of parabiosis is discussed. The use of a neuroprotective agent rekognan (citicoline) is a justified etiopathogenetic therapy realizing its effects through mechanisms of synthesis of membrane phospholipids, inhibition of synthesis of phospholipase A2, restoration of Na⁺/K⁺-adenosine triphosphate functioning, blocking of oxidative stress and apoptosis, modulation of choline, dopamine and glutamatergic neurotransmission. Electroencephalography study was made in order to investigate reactivity of a brain in 12 patients (6 men and 6 women, average age 57 ± 11 years) with encephalopathies to treatment with the Rekognan. The relative index – K α/θ spectra of electroencephalogram power – was used to assess the dynamics of the functional state of a brain before and after the course of treatment with a neuroprotective agent. The majority of patients (9 patients) had a statistically significant positive electrophysiological dynamics with an average increase of K α/θ by 64%. Deprivation of the focus of irrigation in the form of a «running» of reduced acute waves in the right temporal region was recorded in one case, revealed during the test with hyperventilation. An additional prescription for the main therapy of the course of the recognan is associated with an increase in the power of electroencephalogram spectra in a frequency of the dominant alpha rhythm in 75% of patients with encephalopathies of different etiology. Favorable dynamics K α/θ spectra of electroencephalogram power testifies to the involvement of the cerebral reserve due to the neuroreparative effect of recognan.*

Key words: *neuroprotectors, recognan, electroencephalography, encephalopathy, regeneration, central nervous system, citicoline, apoptosis, ischemia, neuroplasticity.*

Контактный телефон: +7-911-952-81-47; e-mail: Gurskaya_olesya@mail.ru