

УДК 616.839-008.3/5-08

А. Н. Стоянов, д-р мед. наук, проф.,  
Р. С. Вастьянов, д-р мед. наук, проф.,  
Г. А. Волохова, канд. мед. наук, доц.,  
С. А. Антоненко,  
О. К. Бурля,  
И. К. Бакуменко,  
С. М. Олейник,  
А. А. Стоянов

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 616.839-008.3/5-08

А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Г. А. Волохова, С. А. Антоненко,  
О. К. Бурля, И. К. Бакуменко, С. М. Олейник, А. А. Стоянов

### КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В работе представлены собственные исследования и данные литературы по использованию эндоназального введения пептидергических средств при различных вегетативных дисфункциях, являющихся ведущими в патогенезе ишемических, травматических поражений мозга, большинства соматических расстройств. Описаны механизмы развития этих состояний и положительные эффекты нормализации функционирования церебральных, сегментарно-периферических вегетативных образований и всего организма в целом.

**Ключевые слова:** вегетативная система, пептиды, электротерапия.

UDC 616.839-008.3/5-08

A. N. Stoyanov, R. S. Vastyanov, G. A. Volokhova, S. A. Antonenko,  
O. K. Burlya, I. K. Bakumenko, S. M. Oleinik, A. A. Stoyanov

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL USE OF PEPTIDERGIC MEANS IN NEUROVEGETOLOGY

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The paper presents own research and the literature data on the use of intranasal administration of peptidergic agents for various autonomic dysfunction, the leading ones in the pathogenesis of ischemic, traumatic brain injury, most somatic disorders. The mechanisms of the development of these states and the positive effects of the normalization of cerebral functioning, segmental-peripheral autonomic entities and the whole organism.

**Key words:** vegetative system, peptides, electrotherapy.

Вегетативная нервная система (ВНС) поддерживает гомеостаз и гомеокинез как основу существования человека, обеспечивает работу различных органов и систем в ординарных и стрессовых условиях, а также оперативное и стратегическое управление адаптацией в целостном организме. Дефицит вегетативной регуляции может привести к развитию ряда синдромов, пароксизмальных состояний, дисфункции внутренних органов, дистрофических нарушений, секреторных, нейроэндокринных, нейроиммунных расстройств и др.

Число «инвалидов вегетативной системы» возросло в 24 раза по сравнению с несколькими десятилетиями тому назад, поэтому важнейшей задачей современной медицины и неврологии, в частности, является повышение эффективности «нейровегетативной терапии» [1; 2].

Цель работы — анализ собственных экспериментально-клинических данных, а также результатов аналогичных исследований других специ-

алистов, 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 и сосудистое реагирование организма. При этом включаются эффекты назо-бульбарного, ольфакто-прессорного, рино-кардиального и других феноменов. Важный момент надсегментарного взаимовлияния ВНС с ЦНС — 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 ствольными образованиями мозга, другими этажами нервной системы [3–5].

Электротерапия является активным методом воздействия на ВНС. В ее 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], непосредственную активацию стволовых образований со стимуляцией стволового сосудодвигательного центра, воздействие на феномен ауторегуляции церебрального кровотока (особенно на его миогенный компонент), улучшение интегративной (а также межполушарной) деятельности неспецифических систем мозга, что проявляется редукцией астенических, психоэмоциональных 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 применяется с лечебной целью (Патенты Украины №№ 41763; 64088; 28164; 88797; 24453; 86098; 70543; 89234).

Актуальным является вопрос повышения эффективности проводимой терапии, поэтому мы в течение последних лет интенсивно занялись вопросами экспериментально-клинического обоснования данной проблемы. Сложность ситуации заключается в анатомо-физиологическом построении мозга и организации ВНС и ЦНС в целом. При любом поражении клеточно-тканевого субстрата ЦНС необходимо проведение фармакотерапии, 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 иммунонезависимую систему, дополнительное подтверждение чего — отсутствие лимфооттока и малое количество 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 экс-

периментально-клинических умозаключений: для повышения эффективности терапии нервных заболеваний, в особенности нарушенных вегетативных функций, следует применить 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, реальным 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 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, в условиях 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 вегетососудистых дистоний, синокаротидном синдроме, синкопальных и кризовых состояниях, слабости синусового узла, вагусных сосудистых и цефалгических синдромах, висцеральных автономных невропатиях, большинства клинических проявлений соматической патологии.

## **2. Общность патофизиологических механизмов травматических и ишемических повреждений мозга**

В результате проведения серии экспериментальных исследований нами доказана целесообразность и эффективность ЭН-введения активаторов клеточного метаболизма эндогенного про-

исхождения при травматических и ишемических повреждениях мозга (ТИПМ) [22–25], патогенетические (а также 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]. Патологические 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 том числе высокореактивного оксида азота), а также резкое усиление образования активных альтерирующих радикалов с симультантным 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 способствует 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 апоптической 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 гиперактивацией нейромедиаторной системы возбуждающих аминокислот (экзацитоксичность), 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.

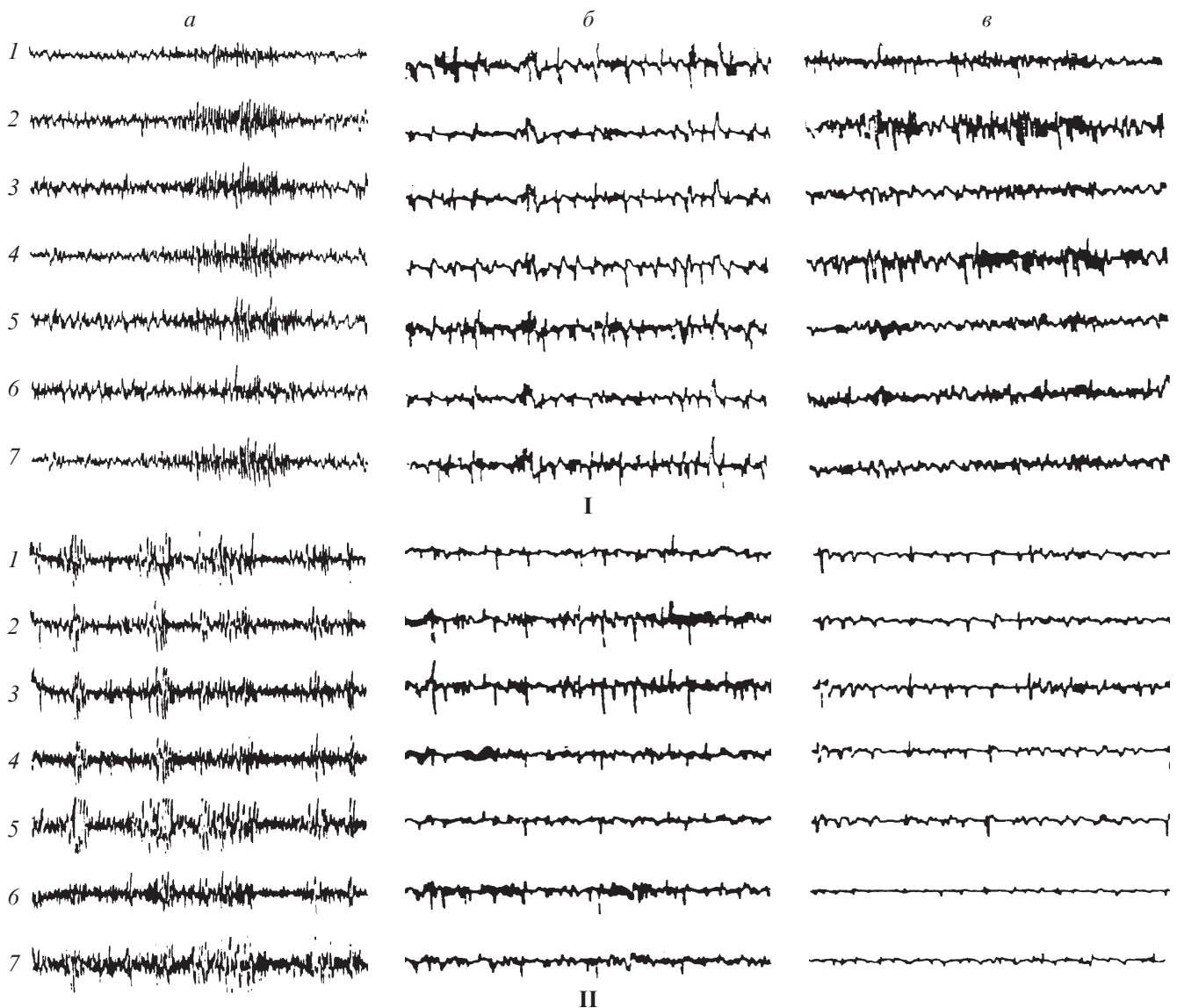
Известно активное участие ВНС в инициации, сопровождении и развитии ТИПМ, что проявляется клинически в вегетативных дисфункциях различных этажей ВНС, равно как при остром, так и хроническом периодах ТИПМ. В некоторых случаях нарушение функционирования ВНС превалирует или является единственным симптомокомплексом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

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



*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); а, б, в — соответственно регистрация через 1, 7 и 14 дней после нанесения ЧМТ; 1 — вентральный гиппокамп; 2 — верхние бугорки четверохолмия, 3 — миндалина; 4 — сенсомоторная кора; 5 — ретикулярная часть черного вещества; 6 — хвостатое ядро; 7 — энторинальная кора. На фрагментах а и б калибровка 300 мкВ, на фрагменте в — 200 мкВ. Отметка времени на всех фрагментах — 1 с

ческого 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 обуславливает 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 мор-



Рис. 2. Гидропическая дистрофия нейронов в вентральном гиппокампе у крысы № 3. Гематоксилин-эозин,  $\times 100$



Рис. 3. Венозное полнокровие сосудов гипоталамуса через 14 дней после ЧМТ у крысы № 2. Гематоксилин-эозин,  $\times 100$

фофункциональные 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 снижение активности антирадикальной защиты при неврологических заболеваниях [35]. Это является причиной развития каскадных патофизиологических изменений (тканевых, сосудистых и др.).

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

Подтверждены антиоксидантные эффекты, ускорение репаративных и регенеративных процессов, путем пролиферации и миграции клеток непосредственно в очаг поражения. Зафиксированы облегчение утилизации кислорода и стимуляция транспорта глюкозы клетками в условиях гипоксии и истощения метаболических ресурсов, что во многом объясняет эффективность нейро-

пептидного комплекса в коррекции основных патогенетических звеньев вегетативно-сосудистых дисгемий мозга [14; 22; 36; 37].

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

На основании выявленных эффектов одного из пептидных препаратов — солкосерила на моделях ишемии и травмы мозга нами экспериментально протестированы различные пути их введения и дозировки [25]. Были изучены внутрибрюшинный (в/бр) и ЭН-пути введения с учетом патофизиологических механизмов ТИПМ. Исследовали и оценивали степень выраженности агрессивного-оборонительного поведения в контексте адаптации организма в экстремальных условиях. Проведена стереотаксическая имплантация электродов в вентральный гиппокамп, миндалину, хвостатое ядро, ретикулярную часть черной субстанции, верхние бугорки четверохолмия, различные отделы мозговой коры [22; 23].

Для выяснения патогенетических механизмов моторных и когнитивных нарушений при ишемии мозга изучали особенности формирования условного рефлекса у крыс с использованием радиального лабиринта (обучение), сохранение сформированного условного рефлекса (память), сопротивление угасанию последнего [35; 38].

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-е 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; 39; 40].

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-е сутки. Эффективным оказался ЭН-способ введения нейропептидного комплекса в двукратно меньшей дозе. Кроме того, 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]. Дополнительно к указанным выше эффектам, ЭН-гальванизация улучшала микроциркуляцию, трофические и регенераторные механизмы, ликвидировала нейровегетативные боли, кор-

ригировала 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 дисфункциях 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 том числе в вегетативных образованиях — глубинных структурах (вентральный гиппокамп и лимбическая система мозга). Паттерн ЭЭГ через 14 дней после повреждения мозга не отличался от фоновой активности крыс в контрольных наблюдениях.

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

4. Использование нейропептидных комплексов способствовало качественной 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 малонового диальдегида и диеновых конъюгатов; активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

6. Эндоназальное введение пептидов позволяет использовать эффект «малых доз» с выражен-

ным стимулирующим действием на вегетативные образования различных уровней организации. Это обстоятельство снижает медикаментозную нагрузку и минимализирует побочные эффекты.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение* / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.]. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 749 с.
2. *Вейн А. М.* Заболевания ВНС / А. М. Вейн ; под ред. А. М. Вейна. – 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 физиотерапии и курортологии. – 2009. – № 2. – С. 37–39.
4. *Сазонова Е. А.* Немедикаментозная коррекция вегетативных дисфункций в разных возрастных группах : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Е. А. Сазонова. – 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 // Советская медицина. – 1960. – № 7. – С. 95–98.
7. *Пенионжквич Д. Ю.* Новый метод восстановительного лечения нарушений церебрального метаболизма электрофорезом мексидолом / Д. Ю. Пенионжквич // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Прил. 1. – С. 56–65.
8. *Предварительные данные об опыте применения малых доз солкосерила в лечении больных ДЭ / Ю. Л. Курако, Н. Ф. Герцев, А. Н. Стоянов, И. Г. Чемересюк* // Врачебное дело. – 2004. – № 1. – С. 79–80.
9. *Волошина О. Б.* Принципы сполученого застосування фармакологічних препаратів і лікувальних фізичних чинників / О. Б. Волошина // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2002. – № 1. – С. 82–87.
10. *Гурлени А. М.* Физиотерапия и курортология нервных болезней / А. М. Гурлени, Г. Е. Багель. – Минск : Высшая школа, 1989. – 398 с.
11. *Комарова Л. А.* Применение электрофореза нос-шпы методом электротранквилизации в лечении гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии / Л. А. Комарова, Г. И. Егорова, А. Г. Шман // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1994. – № 3. – С. 6–8.
12. *Оржешковский В. В.* Физические методы в комплексном лечении больных церебральной венозной дистонией / В. В. Оржешковский // Вестник физиотерапии и курортологии. – 1997. – № 1. – С. 56–60.
13. *Волохова Г. А.* Антиоксидантные эффекты Солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов. // Международный неврологический журнал. – К., 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 фармакофизіотерапії в ліченні боліх невращеніей / Т. В. Мироненко // Український вісник психоневрології. – 1998. – Т. 6, вип. 3. – С. 42–44.
16. *Висцеральные автономные невропатии* / А. Н. Стоянов, А. И. Перстнев, Е. П. Лебедь, Е. Б. Порокопенко // Проблемні питання ендокринології у віковому аспекті : науч.-практ. конф. : матеріали – 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 : Перша наук.-практ. школа неврологів : матеріали. – 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 // Интегративная 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 // Международный неврологический журнал. – 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 транспортної медицини. – 2008. – № 6. – С. 111–114.
24. *Волохова Г. А.* Оптимизация комплексного лечения травматического повреждения мозга в эксперименте / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 4 (20). – С. 49–55.
25. *Сон А. С.* Дослідження впливу різних доз та шляхів введення солкосерилу на його активність у щурів із черепно-мозковою травмою / А. С. Сон, О. М. Стоянов, Г. О. Волохова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 400–403.
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 suprahiasmatic 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, N 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. / C. J. Mathias, R. Bannister. – 4th ed. – 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 // *Международный неврологический журнал*. – 2008. – № 3. – С. 49–54.
33. *Модельные коразоловые судороги, сопровождающиеся усилением генерации окиси азота и устраняющиеся мексидолом и альфа-токоферолом* / Г. Ю. Вицкова, В. Б. Наркевич, В. Д. Микоян, В. Д. Башкатова // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2003. – № 4. – С. 13–17.
34. *Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга при ЧМТ и инсульте* / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов, С. И. Дрибина, Р. С. Вастьянов // *Украинский неврологический журнал*. – 2010. – № 1. – С. 112–119.
35. *Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders Rome criteria* / D. A. Drossman [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 45, N 2, Suppl. 2. – P. 1–81.
36. *Стоянов А. Н.* Особенности развития обонятельного анализатора с позиций эволюционной вегетологии / А. Н. Стоянов // *Интегративна антропология*. – 2008. – № 1. – С. 29–33.
37. *Стоянов А. Н.* Эволюция обонятельного анализатора как основы вегетативного функционирования / А. Н. Стоянов // *Международный неврологический журнал*. – 2008. – № 3. – С. 19–22.
38. *Буреш Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высш. школа, 1991. – 400 с.
39. *Афанасьев В. В.* Солкосерил. Итоги и перспективы / В. В. Афанасьев // *Сб. науч.-практ. статей ; под ред. Ю. В. Лукьянова*. – СПб., 1997. – С. 4–6.
40. *Влияние внутриназального введения субстанции Р при паркинсонизме* / Г. Н. Крыжановский, В. Г. Кучеряну, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1992. – Т. 113, № 1. – С. 16–19.

Поступила 11.03.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. И. П. Шмакова

УДК 616.366-002.1-089.87-072.1

**К. І. Шаповалова,**  
**В. В. Грубнік,** д-р мед. наук, проф.,  
**В. П. Бурлаченко,**  
**О. М. Крюков,**  
**Т. О. Савенко,**  
**О. І. Ткаченко,** д-р мед. наук, доц.,  
**О. С. Дюжев,** канд. мед. наук,  
**Р. П. Ромак,** канд. мед. наук

## **БАЛОННА ДИЛАТАЦІЯ ВЕЛИКОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА ПРИ ОПЕРАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.366-002.1-089.87-072.1

**К. І. Шаповалова, В. В. Грубнік, В. П. Бурлаченко, О. М. Крюков,**  
**Т. О. Савенко, О. І. Ткаченко, О. С. Дюжев, Р. П. Ромак**  
**БАЛОННА ДИЛАТАЦІЯ ВЕЛИКОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА**  
**ПРИ ОПЕРАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ**  
*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Робота присвячена вибору оптимальних параметрів дії балонної дилатації на великий дуоденальний сосочок (ВДС). Вивчені морфологічні зміни у ВДС при виконанні балонної дилатації. Експеримент проведений на 25 об'єктах (трупному матеріалі) з використанням антеградних і ретроградних підходів до ВДС. Вивчено вплив балонної дилатації на сфінктерний апарат з обліком часу досягнення потрібного тиску в балоні та тривалості самого впливу. Вивчені та вироблені раціональні параметри дилатаційної дії на ВДС, які дозволяють мінімально травмувати сфінктерний апарат ВДС і при цьому максимально забезпечити повноцінний ефект дилатації, що важливо для покращання найближчих і віддалених результатів лікування хворих на холедохолітаз.

**Ключові слова:** балонна дилатація, великий дуоденальний сосочок, холедохолітаз.