УДК 616.8:616-053.9]-08
DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-4
«Журнал НАМН України» | 2023 | т. 29 | № 1-2 | С. 40-54

НОВІ МОЖЛИВОСТІ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ ФУНКЦІЙ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ

В. В. Кузнєцов, С. Г. Бурчинський, К. О. Апихтін

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ 04114, Україна

Вступ. Збільшення частки людей літнього віку і зростання частки людей старечого віку в популяції додає актуальності проблемам різних форм когнітивної дисфункції та тісно пов'язаних з нею психоемоційних розладів та порушень мозкового кровообігу. Реальні успіхи у розв’язанні цих проблем можливі лише при застосуванні терапевтичного впливу на максимально ранній стадії захворювання, а також – за можливості реалізації фармакопрофілактичного підходу. В основі послаблення когнітивних функцій лежить порушення нейромедіаторного балансу в мозку, ефективним шляхом профілактики якого є застосування ноотропів. Ноотропи впливають на біосинтетичні енергетичні, нейромедіаторні процеси у мозку, на кровопостачання мозку шляхом реалізації захисного впливу на судинну стінку, гальмування реакції тромбоутворення, нормалізації в'язкості крові тощо. Препарат Мемопрув є унікальною комбінацією нейротропних пептонних поліпептидів (N-PEP-12), який здатний відтворювати ефекти природних нейротрофічних факторів у центральній нервовій системі (ЦНС) (NGF), а також покращувати холінергічну нейромедіацію шляхом активації основного ферменту біосинтезу ацетилхоліну – холінацетилтрансферази.

Мета роботи – комплексний аналіз дії курсового приймання Мемопруву на психоемоційний стан, структуру стану біоелектричної активності головного мозку та стан мозкового кровообігу в літніх людей.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 20 пацієнтів літнього віку (середній вік 68,2 ± 3,2 р.) з початковими проявами дисциркуляторної атеросклеротичної енцефалопатії. Перед тим, як провести аналіз впливу курсового (1 міс.) застосування Мемопруву на функціональний стан мозку у пацієнтів літнього віку, було проведено електроенцефалографічне (ЕЕГ) дослідження до та після (через 24 год) приймання 2 таблеток препарату з метою визначення чутливості мозку до Мемопруву.

Результати та висновки. Виділені три варіанти ЕЕГ-реакції на Мемопрув. Загальним для цих варіантів є збільшення сумарної потужності електрогенезу мозку (на 15-25 %), підвищення частоти α-ритму – основного, базисного ритму ЕЕГ. Тип впливу Мемопрув на потужність повільних ритмів (дельта, тета) має особливості в залежності від варіанту ЕЕГ. У пацієнтів літнього віку Мемопрув викликав збільшення лінійної систолічної швидкості кровотоку у двох середніх мозкових артеріях, хребетних артеріях та основній артерії. Результати комплексного аналізу впливу курсового приймання Мемопруву свідчать про його позитивний вплив на функціональний стан головного мозку (за емоційно-мнестичними показниками, біоелектричною активністю головного мозку, станом церебральної гемодинаміки) у людей літнього віку і дають підстави рекомендувати Мемопрув для застосування у системі геріатричної фармакологічної корекції емоційних та мнестичних процесів.

Ключові слова: когнітивна дисфункція, нейромедіаторний баланс, ноотропи, пептонні поліпептиди, Мемопрув, ЕЕГ.

Відомості про авторів

Кузнецов Віктор Валерійович – д. м. н., проф., провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна; *ORCID: 0000-0002-2044-6507;*

Бурчинський Сергій Георгійович – к. м. н., керівник відділу інформаційного аналізу ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна; *ORCID: 0000-0002-2044-6507;*

Апихтін Костянтин Олександрович – к. м. н., науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна; *ORCID: 0000-0003-0840-2269.*

Для цитування: *Кузнецов ВВ, Бурчинський СГ, Апихтін КО. Нові можливості мультимодальної корекції розладів функції центральної нервової системи в осіб літнього віку. Журнал Національної академії медичних наук України. 2023;29(1-2);40-54. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-4.*

Стаття надійшла до редакції 13.12.2022 року
Направлена на рецензування 13.12.2022 року
Прийнята до друку 07.04.2023 року

NEW POSSIBILITIES OF MULTIMODAL CORRECTION OF DISORDERS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM FUNCTIONS IN ELDERLY PERSONS

Victor V. Kuznetsov, **Serhiy H. Burchynskyi**, **Kostiantyn O. Apykhtin**

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine

Introduction. The increase in the share of elderly and senile people in the population adds urgency to the problems of various forms of cognitive dysfunction and closely related psycho-emotional disorders and disorders of cerebral circulation. Real success in solving these problems is possible only with the application of therapeutic effects at the earliest possible stage of the disease, as well as with the possibility of implementing a pharmacological prophylactic approach. At the root of the weakening of cognitive functions is a violation of the neurotransmitter balance in the brain. An effective way to prevent it is the use of nootropics. Nootropics affect the biosynthetic energy, neurotransmitter processes in the brain, the blood supply to the brain by exerting a protective effect on the vascular wall, inhibiting the thrombus formation reaction, normalizing blood viscosity, etc. The drug MemoProve is a unique combination of neurotropic peptone polypeptides (N-PEP-12), which is able to reproduce the effects of natural neurotrophic factors in the central nervous system (NGF), as well as improve cholinergic neuromediation by activating the main enzyme of acetylcholine biosynthesis – choline acetyltransferase.

The aim is comprehensive analysis of the effect of a course of MemoProve on the psycho-emotional state, the structure of the state of bioelectrical activity of the brain, and the state of cerebral blood circulation in the elderly.

Materials and Methods. A comprehensive clinical and instrumental examination of 20 elderly patients (average age 68.2 ± 3.2 years) with initial manifestations of dyscirculatory atherosclerotic encephalopathy was conducted. Before conducting an analysis of the effect of course (1 month) use

of MemoProve on the functional state of the brain in elderly patients, an EEG study was conducted before and 24 hours after taking 2 tablets of the drug in order to determine the sensitivity of the brain to MemoProve.

Results and conclusions. Three variants of the EEG reaction to MemoProve were identified. Common to these options is an increase in the total power of electrogenesis of the brain (by 15-25 %), an increase in the frequency of the α-rhythm – the main, basic rhythm of the EEG. The type of influence of MemoProve on the power of slow rhythms (delta, theta) has features depending on the EEG variant. In elderly patients, MemoProve caused an increase in the linear systolic blood flow velocity in the two middle cerebral arteries, the vertebral arteries and the main artery. The results of a comprehensive analysis of the effect of course therapy of MemoProve indicate its positive effect on the functional state of the brain (in terms of emotional and cognitive indicators, bioelectrical activity of the brain, the state of cerebral hemodynamics) in elderly people and give grounds for recommending MemoProve for use in the system of geriatric pharmacological correction of emotional and cognitive processes.

Keywords: cognitive dysfunction, neurotransmitter balance, nootropics, peptone polypeptides, MemoProve, EEG.

Information about the authors

Victor V. Kuznetsov – Dr Sci. (Medicine), Prof., Leading Researcher of the Department of Vascular Pathology of the Brain, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; *ORCID: 0000-0002-2044-6507;*

Serhiy H. Burchynskyi – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Information Analysis Department, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; *ORCID: 0000-0002-3992-3115;*

Kostiantyn O. Apykhtin – Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Vascular Pathology of the Brain, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; *ORCID: 0000-0003-0840-2269.*

For citation: *Kuznetsov VV, Burchynskyi SH, Apykhtin KO. New possibilities of multimodal correction of disorders of central nervous system functions in elderly persons. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2023;29(1-2);40-54. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-4.*

The article was received on 13.12.2022
For review, 13.12.2022
Accepted for publication on 07.04.2023

Victor V. Kuznetsov
ORCID: 0000-0002-2044-6507
kuznetsov66@ukr.net

ВСТУП

Розробка засобів та методів фармакотерапії всіх форм когнітивної дисфункції є одним із найбільш актуальних напрямів у нейрофармакології, неврології та психіатрії [1]. Значні демографічні зрушення у промислово розвинених країнах протягом XX і на початку XXI століття призвели до 2-3-разового збільшення частки літніх людей і значно більшого зростання частки дуже старих людей у популяції та, відповідно, актуалізації проблеми різних форм когнітивної дисфункції та тісно пов'язаних з нею психоемоційних розладів та порушень мозкового кровообігу.

В теперішній час загальновизнаною є думка, що реальні успіхи у боротьбі з усіма видами когнітивних розладів, психоемоційних та цереброваскулярних порушень можливі лише при застосуванні терапевтичного впливу на максимально ранній стадії захворювання, а ще більш ймовірно – за можливості реалізації фармакопрофілактичного підходу [2, 3]. І це, своєю чергою, з усією гостротою ставить питання про об'єкт превентивного терапевтичного втручання.

Сьогодні рання діагностика та ефективна фармакотерапія початкових етапів когнітивних розладів давно вийшла за межі власне геріатрії, оскільки перші прояви когнітивного дефіциту (як і порушень мозкового кровообігу) сьогодні найчастіше діагностуються вже у 40-50-річному віці. Хронічний стрес, несприятлива екологічна ситуація, зловживання алкоголем – все це сприяє суттєвому «омолодженню» порушень когнітивних функцій.

Одним з найбільш характерних вікозалежних феноменів є послаблення когнітивних функцій, як правило, помірно виражене і таке, що не має характер динамічного прогресуючого процесу. В основі даного процесу лежить порушення нейромедіаторного балансу в мозку у всіх ланках синаптичної регуляції – біосинтезу медіаторів, вивільнення їх у синаптичну щілину і зв'язування зі специфічними постсинаптичними рецепторами, а також комплекс нейрональних та нейрометаболічних змін, що включають порушення функції нейрональних мембран, дихання, білоксинтетичних та нейротрофічних процесів. Крім того, при когнітивних порушеннях судинної природи провідну роль у їх патогенезі починають грати порушення мікроциркуляції в мозку, реологічних властивостей крові тощо. [4-7].

Тут доречно коротко зупинитися на понятті фармакопрофілактики у сучасній медицині.

Згідно з одним із визначень, «фармакопрофілактика – це цілеспрямоване довготривале приймання лікарського засобу з метою захисту від перманентного патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної чи соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних призвести до розвитку конкретних захворювань» [2]. Саме таке поняття фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання цієї стратегії у практичній медицині.

Особливо актуальною дана проблема є для неврології та геріатрії. Абсолютно необхідною умовою розробки та впровадження в практику адекватних засобів і методів фармакотерапії судинної та нейродегенеративної патології ЦНС є оцінка ролі вікових фізіологічних змін судин, нейронів, нейромедіаторних систем при старінні як фундамент розвитку тих чи інших патологічних процесів у мозку, що дозволяють характеризувати їх як вікозалежні захворювання. Саме такими захворюваннями є всі форми хронічних порушень мозкового кровообігу (і певною мірою інсульти), деменції, хвороба Паркінсона та ін. Тому фармакотерапія згаданих нозологічних форм може бути успішною лише при застосуванні лікарських засобів, що впливають на фундаментальні механізми старіння мозку, які нерозривно пов'язані з патогенетичними механізмами формування тієї чи іншої патології. Застосування нейро- і психотропних засобів у похилому та старечому віці може бути ефективним шляхом профілактики розвитку вікових змін мозку, тобто трансформації «фізіологічного» старіння в «патологічне» та розвитку вікозалежної патології ЦНС [8, 9].

В результаті, сьогодні досить міцно утвердилася концепція, згідно з якою необхідною умовою ефективності лікарської терапії судинних та нейродегенеративних захворювань ЦНС є застосування препаратів, що мають нейро- та геропротекторний потенціал [9-11].

Однією з найбільш важливих та перспективних груп нейротропних засобів є ноотропи.

Ноотропи – єдині в сучасній медицині нейрофармакологічні засоби, що мають реальний фармакопрофілактичний ефект. Найбільш важливими у цьому плані механізмами дії ноотропів є їх вплив: 1) на біосинтетичні процеси у мозку, тобто стимуляція процесів біосинтезу білкових структур у різних регіонах мозку; 2) на енергетичні процеси у мозку, тобто покращення під їх впливом процесів енергозабезпечення, тканинного дихання, накопичення макроергічних сполук; 3) на нейромедіаторні процеси у мозку, тобто нормалізація порушеного при різних негативних впливах балансу нейромедіаторів; 4) на

кровопостачання мозку шляхом реалізації захисного впливу на судинну стінку, гальмування реакції тромбоутворення, нормалізації в'язкості крові тощо [12-14].

Таким чином, у дії ноотропів тісно переплітаються і, більш того, є суттю їх впливу на організм власне нейрогеропротекторний та лікувальний ефекти, що особливо важливо при застосуванні їх на етапі «передхвороби» (наприклад, при початкових проявах церебрального атеросклерозу або нейродегенерації) у літньому та старечому віці. Ноотропні препарати покращують функції пам'яті, сприйняття, уваги, мислення, орієнтації, стимулюють повсякденну активність, тобто впливають саме на ті функції, які найбільше схильні до вікових або стресіндукованих змін на етапі «передхвороби» і порушення яких може бути своєрідним індикатором початку патологічного процесу в ЦНС.

Однак донедавна в практичній неврології по суті були відсутні препарати ноотропного типу дії з «універсальним» нейрогеропротекторним ефектом, що дозволяє їх широке застосування при різних захворюваннях ЦНС. Неспецифічність дії багатьох ноотропних засобів хімічної природи на найважливіші нейрохімічні параметри функціонування ЦНС, а також на судинну стінку та процеси гемодинаміки у багатьох випадках ускладнює оцінку їх ефективності при когнітивному дефіциті, наприклад, при інсультах, а також у рамках комплексної нейродегенеративної терапії.

Одним з найбільш перспективних напрямів розв’язання цієї проблеми, що ознаменував новий етап у розвитку нейро- і геропротекції, є створення лікарських засобів нейропептидної природи.

Область біологічної активності пептидів надзвичайно широка. Вони впливають на стан серцево-судинної, імунної, статевої, ендокринної, травної та інших систем, регулюють енергетичний обмін в організмі, але особливо ефективні в регуляції роботи ЦНС [8, 15-18].

В одних випадках вони виділяються із синаптичного закінчення та діють на одну постсинаптичну клітину, виконуючи функції медіатора; в інших – впливають на невелику кількість клітин, що оточують батьківську молекулу, тобто служать модуляторами; по-третє – з потоком крові досягають віддалених ділянок організму і працюють як гормони. При цьому той самий пептид може виступати у всіх трьох ролях.

У зв'язку з вищесказаним особливий інтерес фармакологів та клініцистів викликає можливість створення на основі регуляторних нейропептидів лікарських препаратів для лікування та профілактики провідних форм захворювань ЦНС.

Одним з інструментів нейропептидної терапії та профілактики є відносно новий для вітчизняної медичної практики засіб – Мемопрув, подібний до Церебролізину, проте є унікальною комбінацією нейротропних пептонних поліпептидів (N-PEP-12) і одержуваний шляхом ферментації з очищених білків нервової тканини, тобто засіб, що спочатку має специфічний нейротропний ефект. Головною цінністю Мемопрува з фармакологічної точки зору слід назвати здатність відтворювати ефекти природних нейротрофічних факторів у ЦНС (NGF), а також покращувати холінергічну нейромедіацію шляхом активації основного ферменту біосинтезу ацетилхоліну – холінацетилтрансферази [18, 19]. Загалом, можна сказати, що Мемопрув діє як на клітинному (нейрональному), так і на системному (нейромедіаторному) рівнях і має: 1) нейропротекторний; та 2) нейропластичний ефекти. Клінічним наслідком згаданих ефектів слід назвати пряму активацію когнітивної функції через довгострокове потенціювання синаптичної передачі в гіпокампі – головному комп'ютері когнітивної сфери в ЦНС. При цьому важливо відзначити, що Мемопрув має позитивний вплив саме на ті аспекти когнітивного функціонування, які найбільше схильні до вікових змін – трофічні процеси в мозку та холінергічні нейрони.

У клінічній практиці продемонстрували виражений когнітивний ефект Мемопрува за різними нейропсихологічними шкалами: ADAS-cog, Sandoz [21], опитувальник самооцінки, а також оцінка ЕЕГ-параметрів [20]. Після курсового застосування Мемопрува (4 тижні) у людей похилого віку відзначалося поліпшення оперативної пам'яті, концентрації уваги, здатності до навчання, а також загального самопочуття [19, 20]. Параметри ефективності

становили 75-90 %, що можна розцінювати як високий показник. Згадані когнітивні ефекти корелювали з активацією швидкого альфа-ритму та ослабленням повільного дельта-ритму на ЕЕГ, особливо в потиличній та скроневій областях мозку, що може свідчити про поліпшення механізмів пам'яті та активаційну дію Мемопрува.

Також важливо відзначити, що у всіх дослідженнях не було виявлено жодних побічних ефектів Мемопруву, що свідчить про високу безпеку цього засобу.

Таким чином, отримані експериментальні та клінічні дані вивчення Мемопрува продемонстрували наявність у даного засобу не лише різноманітних когнітивних та нейропротекторних ефектів, а й безпосереднього геропротекторного потенціалу, тобто вплив на фундаментальні механізми старіння мозку. У зв'язку з цим бачилося доцільним більш детальне вивчення впливу Мемопрува на когнітивну сферу, психоемоційний фон, церебральну гемодинаміку та показники біоелектричної активності головного мозку в осіб похилого віку з початковими порушеннями мозкового кровообігу.

Мета роботи – комплексний аналіз дії курсового приймання Мемопруву на емоційний стан, структуру стану біоелектричної активності головного мозку та стан мозкового кровообігу в літніх людей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження автори дотримувались принципів біоетики: основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об’єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 р. та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров’я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» № 66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 20 пацієнтів літнього віку (середній вік 68,2 ± 3,2 р.) з початковими проявами дисциркуляторної атеросклеротичної енцефалопатії. Усі пацієнти – співробітники науково-дослідних інститутів м. Києва. Останніми роками вони почали помічати деяке зниження пам`яті, тривогу, значною мірою зумовлену ситуацією в Україні.

Пацієнти отримували Мемопрув, 1 таблетку на добу, 30-денним курсом. Для аналізу впливу препарату на функціональний стан головного мозку проводилось комплексне обстеження, яке включало:

- клініко-неврологічний огляд;
- нейропсихологічне тестування (тест Лурія, шкала тривоги Спілберга-Ханіна);
- аналіз біоелектричної активності головного мозку методом комп`ютерної ЕЕГ на 16-канальному електроенцефалографі Neurofax EEG (Nihon Kohden, Японія);
- дослідження мозкового кровообігу методом ультразвукового дуплексного сканування екстра- та інтракраніальних відділів магістральних артерій голови та шиї за допомогою приладу EnVisor (Philips, США).

Перед тим, як провести аналіз впливу курсового (1 міс.) застосування Мемопруву на функціональний стан мозку у пацієнтів літнього віку, було проведене ЕЕГ-дослідження до та після (через 24 год) приймання 2 таблеток препарату з метою визначення чутливості мозку до Мемопруву. Встановлено, що через 24 години після приймання лікарського засобу у пацієнтів літнього віку збільшувалась потужність електричної активності головного мозку у діапазоні α_1-, α_2-ритму і підвищувалась частота α-ритму у середньому на 0,5-0,7 Гц. В окремих пацієнтів на 15 % збільшилась потужність у діапазоні Δ-ритму. Таким чином, через 6 та 24 годин після одноразового приймання Мемопруву реєструється його вплив на

функціональний стан таламо-кортикальних структур, які генерують α-ритм, що свідчить про високу нейротропність препарату.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався за допомогою програми StatSoft Statistica 7.0. Вірогідність різниць між середніми величинами оцінювалася за допомогою t-критерія Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз впливу Мемопруву на функціональний стан головного мозку у пацієнтів літнього віку з початковими проявами вікових змін нервової системи за даними ультразвукової доплерографії судин головного мозку та біоелектричної активності головного мозку. Встановлено, що під впливом Мемопруву відзначається покращення короткочасної та довготривалої пам`яті (*рис. 1*).

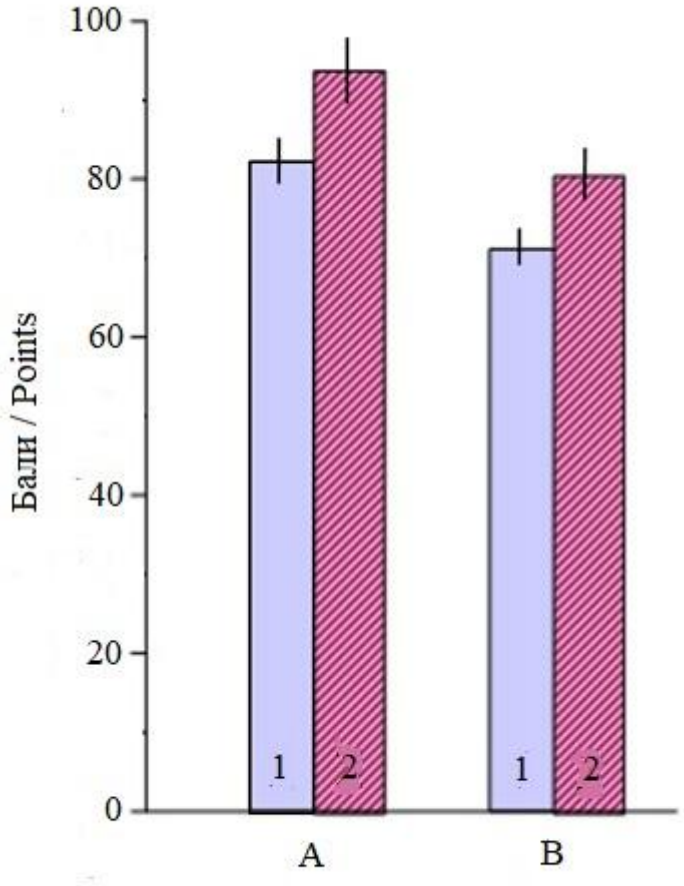


Рис. 1 / Fig. 1. Динаміка показників тесту Лурія у пацієнтів літнього віку під впливом курсового приймання Мемопруву / The dynamics of the Luria test indicators in elderly patients under the influence of a course of MemoProve

Примітки / Notes: А – короткочасна пам'ять, В – довготривала пам'ять, 1 – до приймання препарату, 2 – після приймання препарату / A – short-term memory, B – long-term memory, 1 – before taking the drug, 2 – after taking the drug.

У пацієнтів літнього віку курсове приймання Мемопруву викликав деяке зниження реактивної та особистісної тривоги (*табл. 1*).

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ШКАЛИ ТРИВОГИ СПІЛБЕРГА-ХАНИНА У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ ПІД ВПЛИВОМ КУРСОВОГО 30-ДЕННОГО ПРИЙМАННЯ ПРЕПАРАТУ МЕМОПРУВ / THE DYNAMICS OF THE SPIELBERG-KHANIN INDICATORS ANXIETY SCALE IN ELDERLY PATIENTS UNDER THE INFLUENCE OF 30-DAY COURSE OF THE MEMOPRUV

Рівень вираженості тривоги / Anxiety level	**Тип тривоги / Anxiety type**			
	реактивна / reactive		**особистісна / personal**	
	до приймання препарату / before taking the drug	**після приймання препарату / after taking the drug**	**до приймання препарату / before taking the drug**	**після приймання препарату / after taking the drug**
Низький / Low	25	40	20	35
Помірний / Average	25	40	40	35
Високий / High	50	20	40	30

Аналіз динаміки структури частотно-амплітудних показників ЕЕГ у пацієнтів літнього віку під впливом Мемопруву виявив три типи реакції. Загальним для усіх обстежених є збільшення сумарної потужності (на 15-20 %) та частоти α-ритму (на 0,5-1,0 Гц).

І тип. В окремих ділянках мозку знижується потужність у діапазоні повільних ритмів (дельта, тета), збільшується частота α-ритму (на 0,5-1,0 Гц); сумарна енергія повільних ритмів (тета) зменшується зі 181 до 104. Сумарна енергія потужності α_2-ритму достовірно зростала на 15 %.

На *рис. 2* представлені особливості І типу реакції – півкульні та регіональні напрямки змін основних ЕЕГ-показників, частота α-ритму та потужності окремих ритмів під впливом Мемопруву у пацієнтів літнього віку. Привертає до себе увагу статистично достовірно зниження потужності повільних ритмів (переважно у правій півкулі), підвищення частоти α-ритму, а також перерозподіл потужності у діапазонах α-ритмів – зниження потужності α_1-ритму та статистично достовірно підвищення потужності α_2-ритму в обох півкулях.

Тип ІІ. ЕЕГ-реакції під впливом Мемопруву змінюються наступним чином: зростає потужність у діапазонах α_1-, α_2-ритмів та в обох півкулях на тлі збільшення потужності θ-ритму. Так, сумарна потужність α_1-ритму під впливом Мемопруву збільшувалась з 270 до 325, α_2-ритму – зі 197 до 268, β_1-ритму – зі 124 до 168, β_2-ритму – з 11 до 20, θ-ритму – з 275 до 380; сумарна потужність – зі 140 до 211.

На *рис. 3* зображена спрямованість змін основних ритмів ЕЕГ, характерних для ІІ типу ЕЕГ-реакції на Мемопрув.

На *рис. 4* представлено фрагмент фонової ЕЕГ та частотно інтегративно характеристики аналізу біоелектричної активності головного мозку 63-річної хворої до та після приймання препарату Мемопрув.

ІІІ тип ЕЕГ-реакції на Мемопрув характеризується збільшенням потужності α_1-ритму (з 234 до 381), α_2-ритму (зі 131 до 224), середньої частоти α-ритму (з 8,6 Гц до 9,7 Гц) та

сумарної потужності ЕЕГ (зі 142 до 209). Мемопрув збільшує потужність у діапазоні β_1-ритму. Так, потужність β_1-ритму до застосування препарату складала 20, а після – 49.

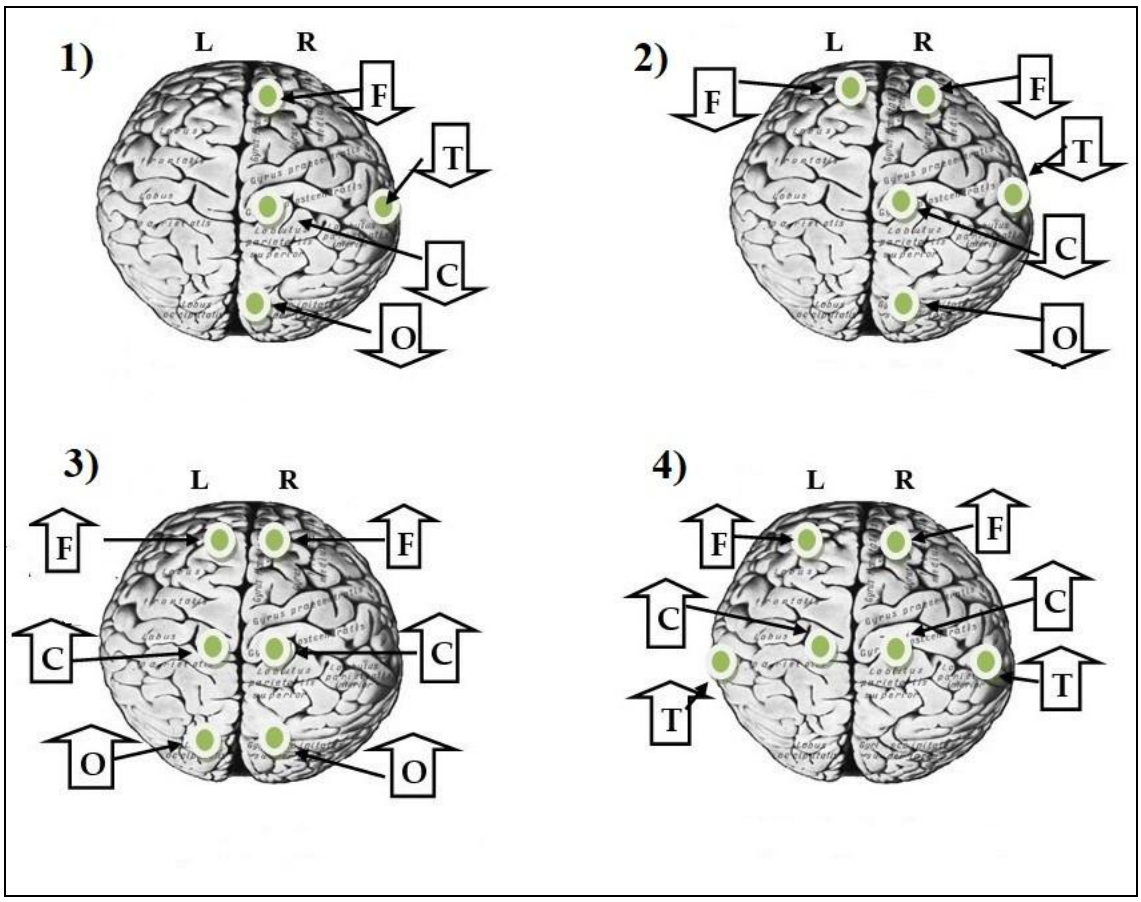


Рис. 2 / Fig. 2. Спрямованість змін потужності δ- (1), θ- (2) і α_2- (3) ритмів та частоти α-ритму (4) у пацієнтів літнього віку під впливом Мемопруву за даними ЕЕГ (I тип реакції) / The direction of changes in the power of δ- (1), θ- (2) and α_2- (3) rhythms and frequency of α-rhythm (4) in elderly patients under the influence of MemoProve according to electroencephalography data (type I response).
Примітки / Notes: L – ліва півкуля, R – права півкуля, C – центральна ділянка, F – лобна ділянка, O – потилична ділянка, T – скронева ділянка / L – left hemisphere, R – right hemisphere, C – central area, F – frontal area, O – occipital area, T – temporal area.

Слід відзначити, що у пацієнтів з III типом ЕЕГ-реакції, на відміну від інших типів, статистично достовірно збільшувалась потужність у діапазоні повільних ритмів. Так, фонова потужність у діапазоні θ-ритму складала 440, а після приймання препарату збільшувалась до 577. Такий тип ЕЕГ-реакції був характерним для 10 % пацієнтів з вираженими емоційними проявами. На *рис. 5* представлена спрямованість змін потужності основних ритмів ЕЕГ та частота α-ритму у пацієнтів з III типом ЕЕГ-реакції на Мемопрув.

У всіх пацієнтів з різними типами ЕЕГ-реакції відзначався позитивний вплив Мемопруву, який проявлявся у збільшенні сумарної енергії (на 15-25 %), підвищенні частоти α-ритму. Як відомо, частота α-ритму є біологічним годинником мозку, і різке зниження цієї частоти (за даними лонгітудинальних спостережень), прогностично є несприятливим і супроводжується порушенням мозкового кровообігу, зниженням обсягу пам`яті та іншими неврологічними проявами. У довгожителів та їх родичів відзначається висока частота α-ритму (10-11 Гц), що розглядається як генетичний маркер довголіття.

Отже, отримані результати дають підстави продовжувати вивчати дію препарату Мемопрув на функціональний стан головного мозку на контингенті людей літнього віку з

врахуванням їх психоконституційної структури, генетичного фону (наявність довгожительства або серцево-судинної патології у генеалогічному анамнезі).

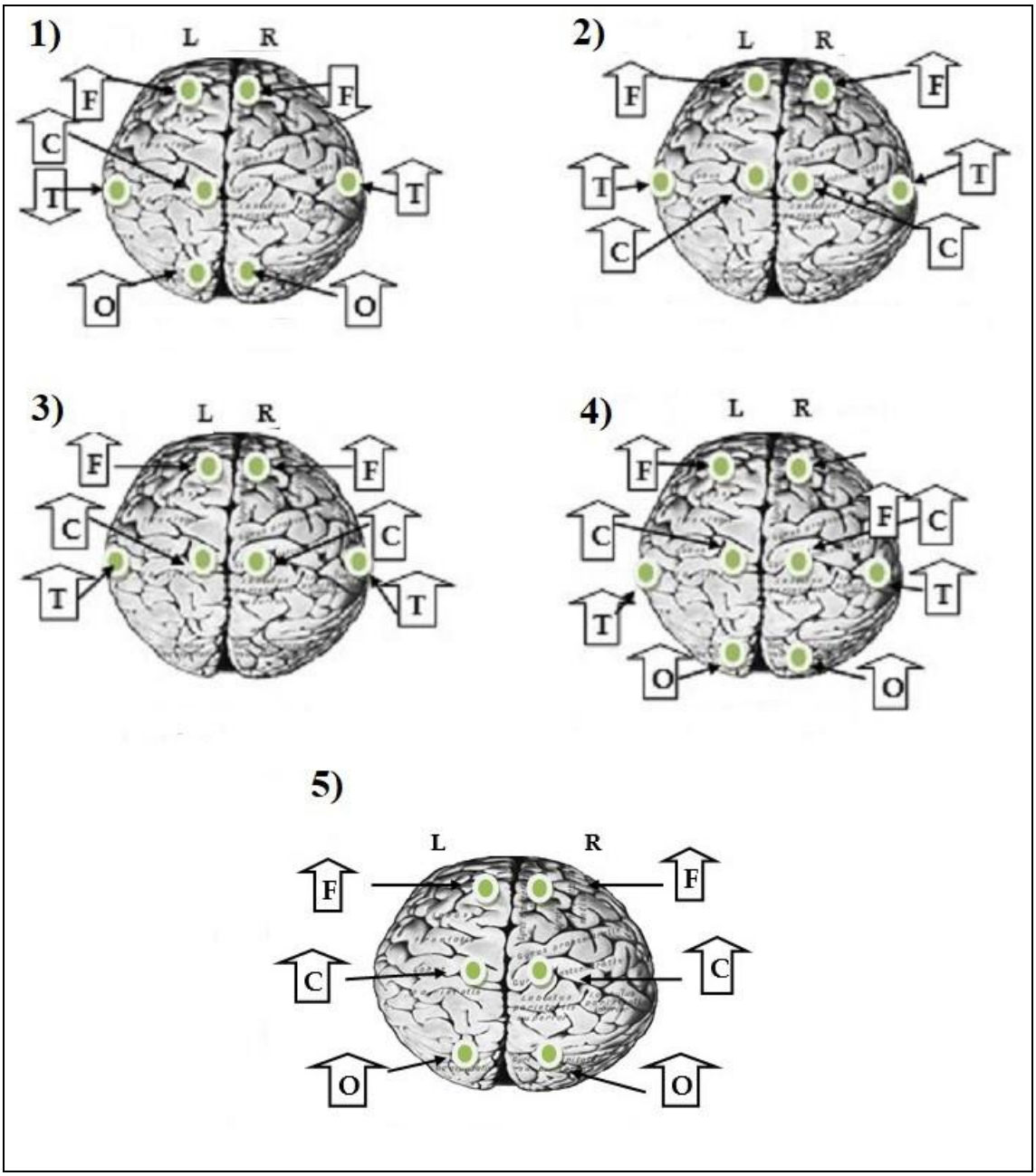
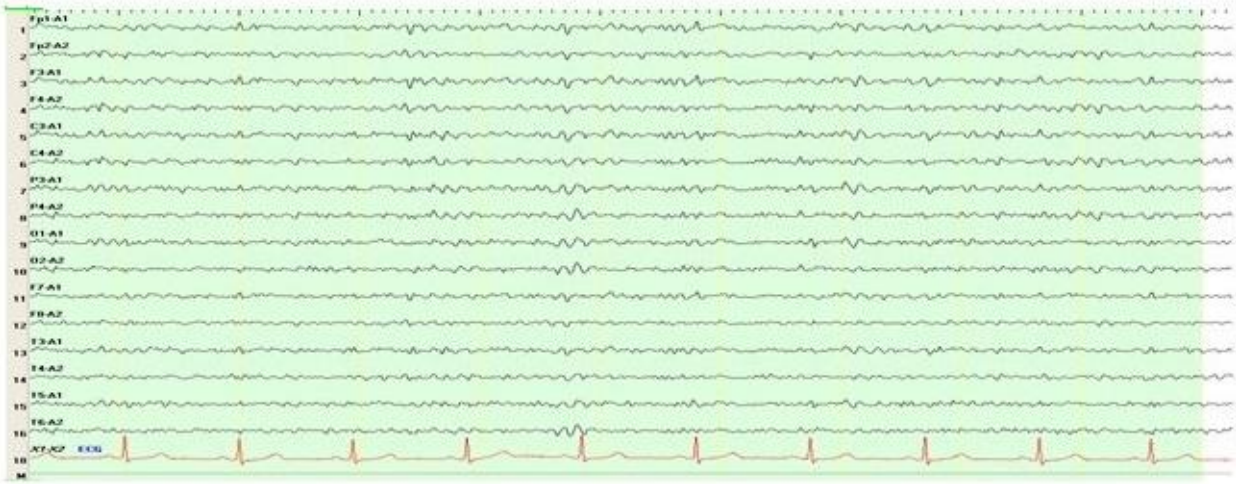


Рис. 3 / Fig. 3. Спрямованість змін потужності δ- (1), θ- (2), α_1- (3) і α_2- (4) ритмів та частоти α-ритму (5) у пацієнтів літнього віку під впливом Мемопруву за даними ЕЕГ (II тип реакції) / The direction of changes in the power of δ- (1), θ- (2), α_1- (3) and α_2- (4) rhythms and the frequency of α-rhythm (5) in elderly patients under the influence of MemoProve according to electroencephalography data (type II response).
Примітки / Notes: див. примітки до рис. 2 / see notes to fig. 2.

Також був проведений аналіз впливу Мемопруву на різні рівні церебральної гемодинаміки у пацієнтів літнього віку. Вплив Мемопруву на мозковий кровообіг оцінювався за даними морфофункціонального стану церебральних судин і за швидкісними показниками. Розмір комплексу «інтіма-медіа» загальної сонної артерії становив у середньому 0,85±0,05 мм, що відповідає віковим показникам.

1A



1B

	Delta 2	Theta 4	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Total	Ave.	Peak	Edge	Med.
Fp1-A1	0.99	0.68	1.09	0.25	0.13	0.01	0.30	7.81	7.42	15.23	7.42
Fp2-A2	0.50	0.48	0.97	0.35	0.13	0.01	0.23	8.98	8.59	16.41	8.20
F3-A1	0.67	0.90	1.33	0.34	0.16	0.01	0.33	8.98	7.42	16.02	7.81
F4-A2	0.24	0.58	1.39	0.37	0.16	0.01	0.26	9.77	9.38	16.80	8.59
C3-A1	0.50	0.91	1.42	0.30	0.18	0.01	0.32	9.38	7.42	16.41	8.20
C4-A2	0.23	0.60	1.25	0.32	0.17	0.01	0.25	9.77	8.20	17.19	8.59
P3-A1	0.47	0.87	1.20	0.39	0.16	0.01	0.30	9.38	9.38	16.02	8.20
P4-A2	0.20	0.45	1.00	0.41	0.15	0.01	0.22	10.16	8.20	17.58	8.98
O1-A1	0.28	0.48	0.68	0.43	0.14	0.01	0.21	10.55	9.38	19.14	9.38
O1-A2	0.19	0.34	0.52	0.28	0.13	0.01	0.16	10.55	9.38	18.75	9.38
F7-A1	0.54	0.33	0.67	0.14	0.10	0.00	0.17	8.20	9.38	16.41	7.81
F8-A2	0.14	0.18	0.49	0.18	0.04	0.00	0.09	9.38	8.59	16.02	8.59
T3-A1	0.43	0.57	0.69	0.22	0.11	0.01	0.20	8.98	7.42	17.19	7.81
T4-A2	0.13	0.25	0.66	0.21	0.07	0.00	0.12	9.77	8.98	16.41	8.59
T5-A1	0.24	0.39	0.38	0.30	0.14	0.01	0.17	10.94	7.42	19.53	9.38
T6-A2	0.14	0.21	0.28	0.25	0.13	0.01	0.12	11.33	8.20	19.53	10.94

[mV]

2A

2B

	Delta 2	Theta 4	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Total	Ave.	Peak	Edge	Med.
Fp1-A1	0.29	0.75	3.09	0.42	0.25	0.02	0.42	9.77	8.59	15.63	8.59
Fp2-A2	0.30	0.55	2.37	0.53	0.18	0.01	0.34	9.77	8.59	15.63	8.59
F3-A1	0.39	0.93	4.72	0.47	0.31	0.03	0.57	9.77	8.59	16.02	8.59
F4-A2	0.35	0.69	3.24	0.64	0.21	0.02	0.43	9.77	8.59	15.63	8.59
C3-A1	0.32	0.77	5.40	0.50	0.31	0.03	0.58	9.77	8.59	16.02	8.59
C4-A2	0.33	0.35	3.75	0.67	0.23	0.02	0.43	10.16	8.20	16.02	8.59
P3-A1	0.15	0.47	3.78	0.66	0.25	0.02	0.43	10.16	8.20	16.41	8.59
P4-A2	0.27	0.36	2.92	0.86	0.22	0.01	0.39	10.55	8.20	17.19	8.98
O1-A1	0.15	0.38	1.75	0.57	0.13	0.01	0.26	10.16	8.20	17.19	8.98
O1-A2	0.22	0.40	1.98	1.08	0.17	0.01	0.34	10.55	10.55	17.58	9.38
F7-A1	0.19	0.52	2.25	0.25	0.13	0.01	0.28	9.38	8.59	14.45	8.59
F8-A2	0.18	0.35	1.71	0.26	0.09	0.01	0.21	9.38	8.98	14.06	8.59
T3-A1	0.19	0.56	3.20	0.30	0.15	0.01	0.35	9.77	8.59	1563	8.59
T4-A2	0.23	0.32	2.21	0.47	0.15	0.01	0.28	10.16	8.98	17.19	8.59
T5-A1	0.09	0.18	1.13	0.22	0.09	0.01	0.15	10.16	8.59	17.19	8.98
T6-A2	0.19	0.39	1.48	0.89	0.14	0.01	0.28	10.55	10.55	17.58	9.38

[mV]

Рис. 4 / Fig. 4. Фонова ЕЕГ (А) та частотно-інтегративний аналіз біоелектричної активності головного мозку (В) хворої Х. (63 роки) / Background electroencephalography (A) and frequency-integrative analysis of bioelectrical activity of the brain (B) of 63 years old female patient X.
Примітки / Notes: 1 – до приймання препарату, 2 – після приймання препарату / 1 – before taking the drug, 2 – after taking the drug.

У 45 % пацієнтів діагностовані атеросклеротичні бляшки різних типів та переважно стенози до 50 %, які не впливають на кровотік, і лише у 2-х пацієнтів виявився стеноз 60 %. Характеристика розмірів комплексу «інтіма-медіа», частота і розмір атеросклеротичних бляшок та стенозів загальної сонної артерії свідчать про початкові атеросклеротичні враження судин головного мозку в обстежених пацієнтів. Необхідно підкреслити, що під впливом Мемопруву не виявлено статистично достовірних змін структурно-морфологічних характеристик екстракраніальних коротидних судин мозку (комплекс «інтіма-медіа», частота атеросклеротичних бляшок, розміри стенозів).

Під впливом Мемопруву у пацієнтів змінювались швидкісні показники в окремих судинах коротидного та вертебробазилярного басейнів. (*табл. 2*).

Так, згідно із даними, наведеними у табл. 2, Мемопрув збільшує лінійну систолічну швидкість кровотоку в обох середніх мозкових артеріях, в обох хребетних артеріях та в основній артерії. Таким чином, лінійна систолічна швидкість кровотоку збільшується в окремих судинах як каротидного (середні мозкові артерії), так і вертебро-базилярного (базилярні та хребетні артерії) басейнів. Враховуючи активний вплив Мемопруву на біоелектричну активність мозку на тлі незначних змін швидкісних показників мозкового кровообігу, можна стверджувати про переважний нейрометаболічний вплив препарату Мемопрув на функціональний стан головного мозку. Проте для об`єктивізації цього положення необхідний детальний аналіз мозкового кровообігу з врахуванням ендотеліальної функції судин та стану периферичного судинного опору.

На теперішньому етапі результати досліджень впливу Мемопруву на функціональний стан головного мозку і когнітивну сферу дають підстави відзначити його комплексний метаболічний і гемодинамічний механізм дії [18-20].

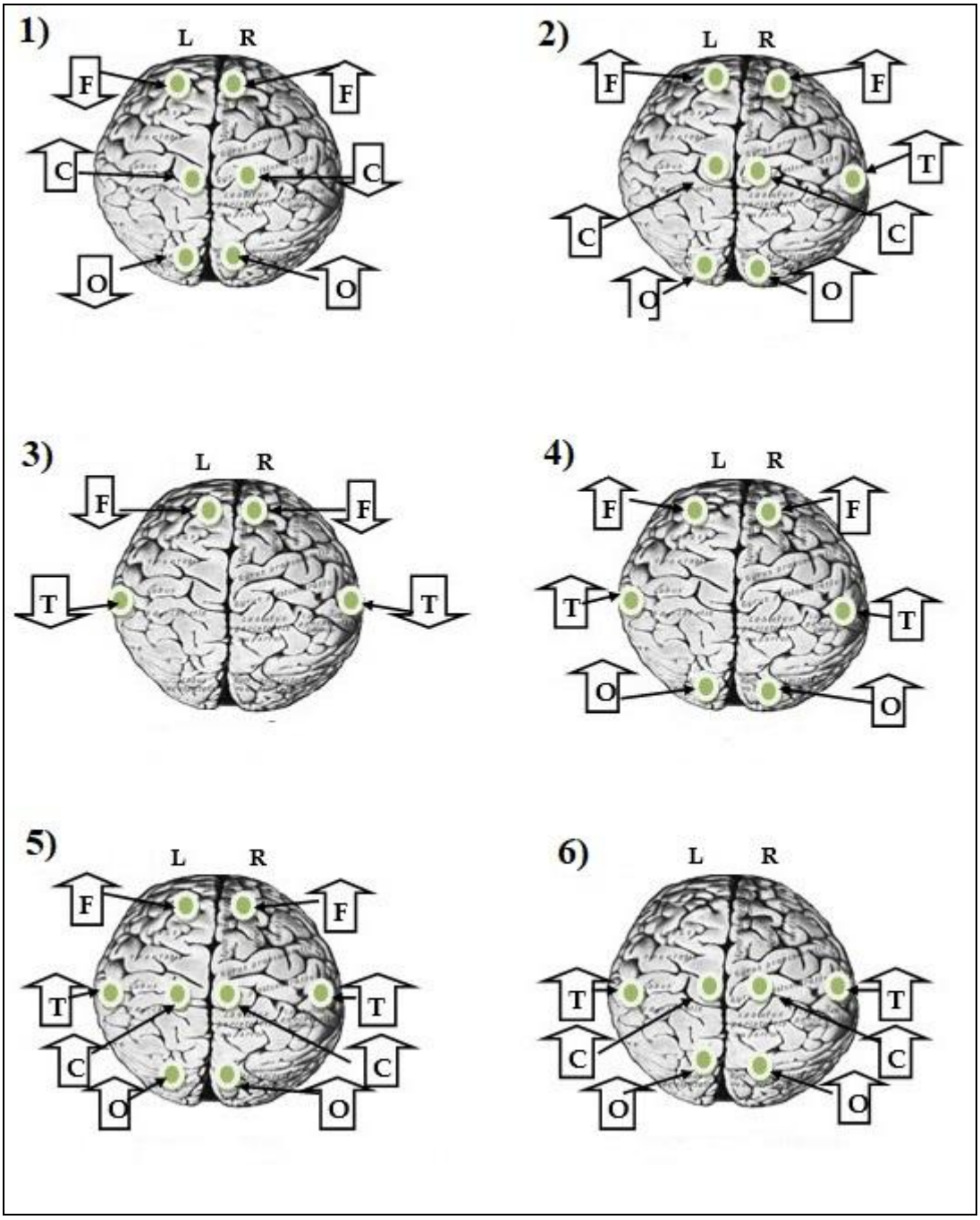


Рис. 5 / Fig. 5. Спрямованість змін потужності δ- (1), θ- (2), α_1- (3), α_2- (4) і β_1- (5) ритмів та частоти α-ритму (6) у пацієнтів під впливом Мемопруву за даними ЕЕГ (III тип реакції) / The direction of changes in the power of δ- (1), θ- (2), α_1- (3), α_2- (4) and β_1- (5) rhythms and the frequency of α-rhythm (6) in elderly patients under the influence of MemoProve according to electroencephalography data (type III response).
Примітки / Notes: див. примітки до рис. 2 / see notes to fig. 2.

ВИСНОВКИ

Завершуючи аналіз впливу курсового (1 міс.) застосування препарату Мемопрув на функціональний стан головного мозку в осіб літнього віку з початковими проявами церебрального атеросклерозу, слід відзначити його комплексну позитивну дію на емоційно-

мнестичні показники, біоелектричну активність головного мозку та мозковий кровообіг. В цьому полягає особлива цінність Мемопруву у порівнянні з іншими ноотропними та нейропротекторними засобами, в першу чергу в геріатричній практиці. В цілому, Мемопрув безумовно заслуговує подальших масштабних клінічних досліджень у вітчизняній неврологічній практиці з метою оцінки перспектив його клінічного застосування як ефективного і безпечного фармакотерапевтичного і фармакопрофілактичного засобу.

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2
ДИНАМІКА ЛІНІЙНОЇ СИСТОЛІЧНОЇ ШВИДКОСТІ КРОВОТОКУ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ ПІД ВПЛИВОМ 30-ДЕННОГО КУРСОВОГО ПРИЙОМУ ПРЕПАРАТУ МЕМОПРУВ / DYNAMICS OF LINEAR SYSTOLIC BLOOD FLOW VELOCITY IN ELDERLY PATIENTS UNDER THE INFLUENCE OF 30-DAY COURSE OF MEMOPROVE

Судини / Vessels	**До прийому препарату / Before taking the drug**	**Після прийому препарату / After taking the drug**
Внутрішня сонна артерія / Internal carotid artery		
права / right	72,2 ± 2,6	79,6 ± 2,1
ліва / left	73,5 ± 3,3	76,3 ± 2,3
Середня мозкова артерія / Middle cerebral artery		
права / right	100,8 ± 3,2	110,4 ± 1,9*
ліва / left	96,5 ± 2,5	108,6 ± 3,3*
Хребтова артерія / Vertebral artery		
права / right	50,2 ± 2,7	59,2 ± 2,1*
ліва / left	49,4 ± 1,9	58,3 ± 2,6*
Основна артерія / Basilar artery	56,1 ± 2,6	64,2 ± 3,4*

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCE

1. *Mendez MF, Cummings JL.* Dementia: a clinical approach. 3rd ed. Butterworth-Heinemann; 2003. 654 p.

2. *Burchynskyi S.* Modern aspects of pharmacoprophylaxis. 1. Nootropics. Herald of Pharmacol. Pharm. 2003;(5):18-21. Ukrainian.

3. *Kasper S, Bancher C, Eckert A, Förstl H, Frölich L, Hort J, et al*. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. World J Biol Psychiatry. 2020 Oct;21(8):579-94. doi: 10.1080/15622975.2019.1696473.

4. *Kuznetsova SM.* Pharmacological neuroprotection in the therapy of age-related cognitive disorders. Health of Ukraine. 2016;(22):29. Ukrainian.

5. *Frolkis VV, ed.* Aging of the brain. Leningrad: Science; 1991. 277 p. Russian.

6. *Fulop T,* ed. Aging: Facts and Theories (Interdisciplinary Topics in Gerontology, vol. 39). S. Karger; 2014. 216 p.

7. *Tomino C, Ilari S, Solfrizzi V, Malafoglia V, Zilio G, Russo P, et al*. Mild cognitive impairment and mild dementia: The role of Ginkgo biloba (EGb 761®). Pharmaceuticals (Basel). 2021 Apr 1;14(4):305. doi: 10.3390/ph14040305.

8. *Rybnikov VYu, Zakutskyi NG*. Peptide regulation of brain functions. St. Petersburg: Foliant; 2000. 39 p. Russian.

9. *Kirkland JL, Tchkonia T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD*. The clinical potential of senolytic drugs. J Am Geriatr Soc. 2017 Oct;65(10):2297-301. doi: 10.1111/jgs.14969.

10. *Kuznetsova SM, Romanyuk TYu.* The effect of gliatilin on the functional state of the brain in elderly patients who suffered an ischemic stroke. Ukraine Neurol Journal. 2013;(3):55-63. Ukrainian.

11. *Mishchenko TS, Mishchenko VN*. Vascular dementia. NeuroNews. 2011;2/1(special issue):32-4. Ukrainian.

12. *Belenichev IF, Cherny VI, Nagorna EA, et al*. Neuroprotection and neuroplasticity. Kyiv: Logos; 2015. 510 p. Ukrainian.

13. *Burchynskyi SG.* Nootropics: classification, mechanisms of action, comparative characteristics of pharmacological properties. Kyiv: 2004. 21 p. Ukrainian.

14. *Kratz T, Diefenhofer A*. Psychopharmacological treatment in older people. Dtsch.Artzebl.Int. 2019 Jul;116(29-30):508-18. doi: 10.3238/arztebl.2019.0508

15. *Kuznetsov VV, Bulchak VN and Kuznetsova S*. Hemispheric peculiarities of Cerebrolysin effects on the brain functional state in patients with atherothrombotic ischemic stroke. SM Gerontol Geriatr Res. 2017;1(1):1004. doi: 10.36876/smggr.1004.

16. *Schatzberg AF, Nemeroff CB*. Textbook of Psychopharmacology. 2nd ed. Washington: Amer. Psychiat. Ass.; 2007. 854 p.

17. *Zuccato C, Cattaneo E*. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurol. 2009 Jun;5(6):311-22. doi: 10.1038/nrneurol.2009.54.

18. *Windisch M, Hutter-Paier B, Grygar E, Doppler E, Moessler H*. N-PEP-12--a novel peptide compound that protects cortical neurons in culture against different age and disease associated lesions. J Neural Transm (Vienna). 2005 Oct;112(10):1331-43. doi: 10.1007/s00702-005-0283-7.

19. *Crook TH, Ferris SH, Alvarez XA. et al.* Effect of MemoProve on memory among olderadults. Intern Neurolog J. 2019;1:40-5.

20. *Alvarez XA, Corzo L, Laredo M, Sampedro C, Cacabelos R, Windisch M, et al*. Neuropeptide dietary supplement N-PEP-12 enhances cognitive function and activates brain bioelectrical activity in healthy elderly subjects. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2005 Sep;27(7):483-7. doi: 10.1358/mf.2005.27.7.914776.