

НАРУШЕНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ
ОСЛОЖНЕНИЯМИ ИНСУЛЬТА И ПУТИ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ
ДАННОГО СОСТОЯНИЯ

Андрей Евгеньевич Кульчиков¹, Валентина Ивановна Полканова¹,
Александр Николаевич Макаренко², Юрий Александрович Ларин¹

¹Орловская областная клиническая больница, 302026, г. Орел, Бульвар Победы, 10,
e-mail: andrey.kulchikov@gmail.com, ²Орловский государственный университет,
302026, г. Орел, ул. Комсомольская 95, e-mail: alexandernmakarenko@gmail.com

Реферат. Изучено состояние иммунной системы у 108 больных с ишемическим инсультом, осложненным нозокомиальной пневмонией, а также определены пути фармакокоррекции данного состояния с помощью антибиотиков и нейроиммунокорректора церебролизина. Пациенты основной группы (церебролизин, n=54) и группы плацебо (физиологический раствор, n=54) получали базисную терапию ишемического инсульта и антибиотики. В группе леченных церебролизином выявлены опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по NIH-NINDS, ускоренное разрешение пневмонии, нормализация иммунного ответа и уровня альбумина к 10-м суткам течения пневмонии по сравнению с группой плацебо. Сочетанное использование антибиотиков и нейроиммунокорректоров при инсульте, осложненном нозокомиальной пневмонией, является эффективным.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нозокомиальная пневмония, нейроиммунокорректор церебролизин.

ИНСУЛЬТАН СО•ГЫ ЙОГЫШЛЫ ӨЗЛЕГҮЛ•Р
ВАКЫТЫНДА ИММУН •АВАБЫНЫ• БОЗЫЛУЫН
ФАРМОКОКОРРЕКЦИЯЛ•Ү ЮЛЛАРЫ

Андрей Евгеньевич Кульчиков¹, Валентина Ивановна
Полканова¹, Александр Николаевич Макаренко²,
Юрий Александрович Ларин¹

¹Орел өлк• клиник больницасы, 302026, Орел ш•h•pe,
•и•ү бульвары, 10, e-mail: andre.kulchikov@gmail.com,

²Орел д•үлт университеты, 302026, Орел ш•h•pe,
Комсомол урамы, 95, e-mail: alexandrnmakarenko@gmail.com

Нозокомиаль пневмония бел•н катлауланган ишемия инсульта кичерг•н 108 авыруны• иммун системасы торышы өйр•нелг•н; •леге хал•тне антибиотиклар h•м церебролизин нейроиммунокорреляторлары ярд•менд• коррекциял•ү юллары билгел•нг•н. Төп группа (церебролизин, n = 54) h•м плацебо группасы (физиологик эрем•, n = 54) пациентларын ишемия инсультаы• базис терапиясе h•м антибиотиклар бел•н д•валаганнар. Церебролизин бирелг•н группада, плацебо группасы бел•н чагыштырганда, NIH-NINDS буенча неврологик бозылышлар регрессыны• өстен динамикасы, пневмония барышыны• тизл•шүе, пневмония башлануны• 10-т•үлеген• иммун •авабыны• h•м альбумин д•р•••сене• нормальл•шүе күз•телг•н. Нозокомиаль пневмония бел•н катлауланган инсультны д•валаганда антибиотикларны иммунокорреляторлар бел•н берг• куллану у•ай н•ти•л•р бир•.

Төп төшенч•л•р: ишемия инсульта, нозокомиаль пневмония, нейроиммунокорректор, церебролизин.

LESION OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH
INFECTIOUS COMPLICATIONS OF INSULT AND WAYS
OF PHARMOCORRECTION OF THIS DISORDER

Andrei E. Kulchikov¹, Valentina I. Polkanova¹,
Alexander N. Makarenko², Yuri A. Larin¹

¹Orlovsky regional clinical hospital, 302026, Orel, Victory
Boulevard, 10, e-mail: andrey.kulchikov@gmail.com,

²Orlovsky state university, 302026, Orel, Komsomolskaya
Street, 95, e-mail: alexandernmakarenko@gmail.com

There was studied a state of immune system in 108 patients with ischemic insult, complicated by nosocomial pneumonia. There were also determined ways of pharmacological correction of this state with the help of antibiotics and neuroimmunocorrector of cerebrolysin ("Ebewe", Austria). Patients of the main group (cerebrolysin, n=54) and placebo group (physiological solution, n=54) got a basic therapy for ischemic insult and antibiotics. In the cerebrolysin group there were seen an accelerated dynamics of neurology lesion regress according to NIH-NINDS, rapid recover from pneumonia, normalization of immune response and restoration of albumin level to the 10-th day of pneumonia course, compared with the placebo group. We think that combined usage of antibiotics and neuroimmunocorrectors in insults, complicated by nosocomial pneumonia, is rather effective.

Key words: ischemic insult, nosocomial pneumonia, neuroimmunocorrector "Cerebrolysin".

Тяжелый инсульт, имеющий место у 45% больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), рассматривается как одно из наиболее тяжелых критических состояний, требующих интенсивной терапии [2]. Для него характерны системные синдромы расстройств метаболизма, гемодинамики, гемостаза и иммунного ответа [2, 7]. Причиной летальных исходов и утяжеления течения заболевания у больных с инсультом часто становятся гнойно-воспалительные осложнения, возникающие в результате комплекса вышеперечисленных

системных расстройств [2], а также развивающаяся в этих условиях дисрегуляция системной и локальной иммунореактивности [1, 2, 7].

Поиск эффективных методов коррекции иммунитета у больных с инсультом чрезвычайно актуален. Для лечения гнойно-воспалительных и септических осложнений у больных с церебральным инсультом до настоящего времени применяются главным образом антибиотики, которые помимо бактерицидного и саногенетического действия обладают иммунодепрессивной активностью [7]. С учетом того, что одной из причин расстройств иммунитета у больных с инсультом является нарушение регулирующих функций ЦНС, в настоящее время разрабатываются принципы нейроиммнокоррекции и нейроиммунотерапии. Нейроиммнокоррекция представляет собой воздействие на патологически измененную нейроиммунную систему с целью ее восстановления и складывается из комплекса мер, повышающих и нормализующих активность нейроиммунной системы в условиях поражения центральной нервной системы [3, 6, 10]. Для такой нормализации применяется комплекс мер, состоящих из коррекции гормонального статуса, недостаточности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, метаболической нейропротекции (антигипоксантами, антиоксидантами и нейротрофическими лекарственными препаратами), цитокинотерапии, а также иммунокоррекции индивидуально подобранными иммунопрепаратами, прежде всего иммуномодуляторами [6, 7, 10].

Одним из препаратов, обладающих нейроиммнокорригирующим действием, является церебролизин ("Ebewe", Австрия) [3—5, 8—11]. Целью настоящего исследования было изучение реакции иммунной системы на сосудистую катастрофу, а также терапевтического действия церебролизина у больных с ишемическим инсультом (ИИ), осложненным нозокомиальной пневмонией.

Были обследованы 108 больных (45 мужчин и 63 женщины) с ИИ, осложненным нозокомиальной пневмонией, которая развилась на 3-и сутки от начала инсульта. 54 пациента получали плацебо (физиологический раствор) и 54 — нейроиммнокорректор церебролизин. Средний возраст больных составил в основной группе $64,42 \pm 9,05$ года, в группе плацебо — $63,54 \pm 11,26$. Обе группы пациентов были сходны по полу, количественному отношению фоновой и сопутствующей патологии. Критериями исключения являлись геморрагический инсульт или инсульт в вертебробазилярной

системе, плохая контролируемость АД, превышавшего 200/100 мм Hg, острый инфаркт миокарда, явное нарушение сердечного ритма, сердечная и почечно-печеночная недостаточность, априорно выраженная деменция, наличие эпилептического синдрома в анамнезе, дисфункция щитовидной железы, требующая лечения, алкоголизм или употребление наркотиков, онкологические заболевания, грибковое поражение легких, любые формы туберкулеза, наличие врожденных иммунодефицитных заболеваний и ВИЧ-инфекции, а также участие больного в других исследованиях.

Перед началом исследования каждый больной или его родственник давал письменное согласие на участие в нем. Церебролизин назначали в дозе 10 мл один раз в сутки (продолжительность курса — 10 дней). Препарат разводили в 100 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в течение 30 минут. Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию ишемического инсульта, а также терапию фоновых и сопутствующих заболеваний. Лечение госпитальной пневмонии осуществляли эмпирически (до получения результатов бактериологического исследования и антибиотикограммы), цефалоспорины 4-го поколения (цефепим). При неэффективности антибактериальной терапии (сохранение симптомов и лихорадки, ухудшение рентгенологической картины) через 24 часа производили смену антибактериальных препаратов.

Степень неврологического дефицита характеризовалась шкалой тяжести Американского института неврологических расстройств и инсульта (NIH-NINDS), системная воспалительная реакция — шкалой синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS), степень тяжести пневмонии — шкалой оценки инфекционного процесса в легких (Clinical pulmonary infection score — CPIS). Для выявления возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам использовали дискодиффузионный метод. Лимфоциты и их субпопуляции ($CD3^{+}$, $CD4^{+}$, $CD8^{+}$, $CD20^{+}$ -клетки) оценивались методом проточной цитометрии, иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG) — методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, фагоцитарное звено иммунитета (количество активных фагоцитов, фагоцитарное число, абсолютный фагоцитарный показатель, индекс завершенности фагоцитоза) — прямым визуальным методом. Определяли

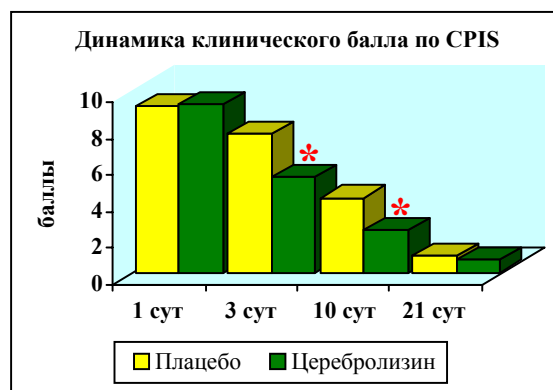
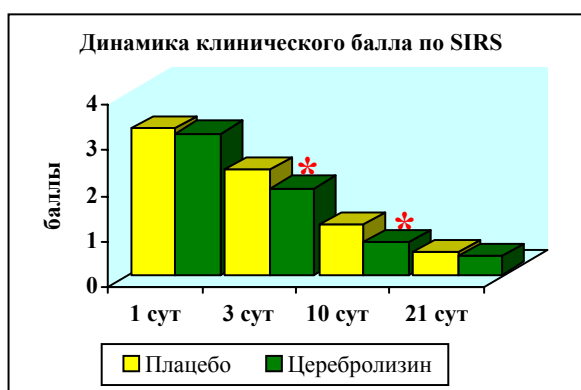


Рис. Данные клинических шкал, оценивающих инфекционный процесс в легких.
* $p < 0,01$ по сравнению с группой плацебо.

уровень альбумина в периферической крови. Перечисленные показатели изучали на 1, 3, 10 и 21-е сутки от момента включения в исследование. КТ/МРТ головного мозга выполнялось в течение первых суток от начала заболевания. Постоянно проводили мониторинг ЭКГ, АД, анализ клинико-биохимических показателей. Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программ Biostat и Statistica 6.0. В статистический анализ были включены все пациенты, получавшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата (анализ *intention-to-treat*). Достоверность различий средних значений устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде средних арифметических и стандартных отклонений ($M \pm SD$).

У пациентов обеих групп при введении церебролизина нежелательных явлений не отмечалось. В основной группе по сравнению с группой плацебо наблюдалась тенденция к более высокой летальности — соответственно 4 (7,4%) и 2 (3,7%), не достигавшая уровня достоверности. Суммарные баллы тяжести неврологической симптоматики по NIH-NINDS основной группы ($22,7 \pm 3,8$) и группы плацебо ($21,9 \pm 3,4$) в первые часы от момента выявления пневмонии были сопоставимы. К 3-м суткам течения пневмонии наблюдался регресс клинического балла: в основной группе — $18,6 \pm 3,5$, в группе плацебо — $19,7 \pm 3,2$. К 10-м суткам от развития пневмонии в группе больных, получавших церебролизин, произошло частичное восстановление нарушенных неврологических функций — $12,5 \pm 3,6$ по NIH-NINDS, в группе плацебо — $17,2 \pm 3,9$ ($p < 0,01$). Данные различия сохранялись к 21-м суткам (в основной — $7,8 \pm 4,3$, плацебо — $9,7 \pm 4,6$; $p < 0,01$).

Анализ динамики клинических шкал оценки инфекционного процесса в легких по SIRS и CPIS

Таблица 1

Данные рентгенографии легких (% больных)

Группы	Показатели	Сутки от развития пневмонии			
		1-е	3-и	10-е	21-е
Плацебо	Наличие инфильтрата	100	100	12,9	0
	Уменьшение инфильтрата	0	100	100	0
	Разрешение пневмонии	0	0	74,1	100
	Очаговый пневмосклероз	0	0	18,5	24,1
Основная	Наличие инфильтрата	100	100	3,8	0
	Уменьшение инфильтрата	0	0	100	0
	Разрешение пневмонии	0	0	96,2*	100
	Очаговый пневмосклероз	0	0	0*	0*

* $p < 0,01$ по сравнению с группой плацебо.

подтвердил сопоставимость обеих групп по тяжести симптоматики (см. рис.). Количество баллов более семи по шкале CPIS в основной группе и в группе плацебо свидетельствовало о развитии ранней госпитальной пневмонии у больных с ИИ [7]. К 3-м суткам в основной группе наблюдалось ускоренное снижение степени системной воспалительной реакции по данным SIRS и степени тяжести инфекционного процесса в легких по данным CPIS с достоверными различиями ($p < 0,01$ по сравнению с группой плацебо). Данная тенденция прослеживалась и к 10-м суткам ($p < 0,01$). К 21-м суткам от развития пневмонии произошло снижение воспалительной реакции с разрешением госпитальной пневмонии в обеих группах без достоверных различий. В обеих группах к 3-м суткам от момента развития пневмонии (табл. 1) изучение динамики

рентгенографии легких выявило уменьшение объема инфильтрата. К 10-м суткам в основной группе наблюдалось разрешение пневмонии без развития очагового пневмосклероза ($p < 0,01$ по сравнению с группой плацебо). К 21-м суткам у пациентов обеих групп пневмония полностью разрешилась. Однако у больных группы плацебо сохранялись остаточные явления в виде очагового пневмосклероза. Количество колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) в мокроте у всех больных превышало 10^6 . Во всех образцах мокроты, взятых от больных основной группы и группы плацебо в 1, 3, 10 и 21-е сутки от момента развития пневмонии, сохранялась определяемая дискоидиффузионным методом чувствительность к цефепиму. Более того, независимо от принадлежности к группам в течение всего курса лечения больных данным препаратом у бактерий не вырабатывалась к нему резистентность. Интересен тот факт, что у всех обследованных больных в периферической крови прослеживался низкий уровень альбумина (в основной — $24,5 \pm 2,9$ г/л, плацебо — $26,7 \pm 3,2$ г/л), что являлось одним из факторов риска развития пневмонии. К 3-м суткам в основной группе ($37,8 \pm 3,9$ г/л) по сравнению с группой плацебо ($23,5 \pm 3,7$ г/л) наблюдалась нормализация уровня альбумина с достоверными различиями ($p < 0,01$). К 21-м суткам у больных группы плацебо ($29,6 \pm 3,5$ г/л) сохранялся низкий уровень альбумина в крови ($p < 0,01$).

При развитии пневмонии у больных обеих групп имело место в равной степени нарушение всех звеньев иммунитета (табл. 2), которое со стороны клеточного звена проявлялось снижением числа $CD3^+$, $CD4^+$ -клеток и повышением числа $CD8^+$ -клеток, гуморального звена — повышением числа $CD20^+$ -клеток и уровня IgA, IgM, IgG, неспецифического иммунитета — снижением количества активных фагоцитов, фагоцитарного числа, абсолютного фагоцитарного показателя и индекса завершенности фагоцитоза. К 3-м суткам развития пневмонии в основной группе наблюдалась нормализация всех нарушенных показателей иммунной системы с достоверными различиями ($p < 0,01$). Данная тенденция сохранялась к 10 и 21-м суткам наблюдения за больными с пневмонией ($p < 0,01$).

КТ или МРТ исследование головного мозга проводилось в момент поступления пациента в стационар. У 43 больных основной группы и 42 больных контрольной группы инфаркт головного мозга локализовался в лимбико-диэнцефальной области. При повторной

Таблица 2

Динамика показателей иммунитета в обследованных группах

Показатели	Сутки	Плацебо	Церебролизин
$CD3^+$ -клетки, %	1-е	$29,7 \pm 3,3$	$28,5 \pm 3,8$
	3-и	$32,4 \pm 3,9$	$41,5 \pm 3,4^*$
	10-е	$33,8 \pm 4,4$	$58,8 \pm 4,6^*$
	21-е	$34,2 \pm 4,2$	$75,8 \pm 4,2^*$
$CD 4^+$ -клетки, %	1-е	$28,7 \pm 3,5$	$27,6 \pm 3,2$
	3-и	$27,2 \pm 3,3$	$40,7 \pm 3,1^*$
	10-е	$29,6 \pm 3,1$	$43,2 \pm 3,4^*$
	21-е	$34,7 \pm 3,7$	$45,4 \pm 3,2^*$
$CD 8^+$ -клетки, %	1-е	$46,5 \pm 4,3$	$47,6 \pm 4,1$
	3-и	$47,8 \pm 4,5$	$29,3 \pm 4,4^*$
	10-е	$45,4 \pm 3,7$	$28,5 \pm 3,9^*$
	21-е	$32,6 \pm 3,9$	$25,4 \pm 4,3^*$
$CD20^+$ -клетки, %	1-е	$52,4 \pm 4,8$	$53,7 \pm 4,6$
	3-и	$51,1 \pm 4,9$	$29,4 \pm 4,5^*$
	10-е	$41,5 \pm 4,2$	$24,3 \pm 4,3^*$
	21-е	$38,7 \pm 4,4$	$21,8 \pm 4,1^*$
Ig A, г/л	1-е	$7,4 \pm 1,3$	$7,2 \pm 1,3$
	3-и	$7,6 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,2^*$
	10-е	$6,7 \pm 1,4$	$4,5 \pm 1,3^*$
	21-е	$5,3 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,4^*$
Ig M, г/л	1-е	$4,3 \pm 1,2$	$4,7 \pm 0,9$
	3-и	$4,1 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,7^*$
	10-е	$3,5 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,5^*$
	21-е	$3,3 \pm 0,9$	$0,9 \pm 0,3^*$
Ig G, г/л	1-е	$25,8 \pm 5,9$	$27,6 \pm 1,8$
	3-и	$27,3 \pm 5,6$	$16,9 \pm 5,1^*$
	10-е	$23,4 \pm 5,4$	$12,1 \pm 5,3^*$
	21-е	$19,6 \pm 6,2$	$10,2 \pm 5,7^*$
Количество активных фагоцитов, $\cdot 10^9$ /л	1-е	$1,9 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$
	3-и	$1,4 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,5^*$
	10-е	$1,7 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2^*$
	21-е	$2,2 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,4^*$
Фагоцитарное число, у.е.	1-е	$2,3 \pm 1,2$	$1,7 \pm 1,1$
	3-и	$1,7 \pm 1,3$	$4,7 \pm 1,2^*$
	10-е	$3,5 \pm 1,2$	$7,4 \pm 1,2^*$
	21-е	$4,2 \pm 1,3$	$7,9 \pm 1,2^*$
Абсолютный фагоцитарный показатель, $\cdot 10^9$ /л	1-е	$2,9 \pm 1,3$	$2,4 \pm 1,2$
	3-и	$3,9 \pm 1,3$	$12,8 \pm 1,2^*$
	10-е	$5,7 \pm 1,2$	$13,1 \pm 1,3^*$
	21-е	$6,3 \pm 1,3$	$13,3 \pm 1,2^*$
Индекс завершенности фагоцитоза, у.е.	1-е	$0,8 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$
	3-и	$0,7 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2^*$
	10-е	$0,5 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3^*$
	21-е	$0,6 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3^*$

* $p < 0,01$ по сравнению с группой плацебо.

нейровизуализации ни у одного больного не было выявлено геморрагической трансформации, гематомы, кровоизлияний или повторного инсульта.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что развитие нозокомиальной пневмонии на 3-и сутки от момента возникновения ИИ сопровождается депрессией клеточного и неспецифического звеньев иммунной системы с активацией гуморального звена, снижением

уровня альбумина в крови. Обнаруженный дефицит клеточного звена иммунитета может быть обусловлен перераспределением и фиксацией лимфоцитов в лимфоидных органах, задержкой выхода предшественников из костного мозга на фоне тяжелейшего стресса, каким является инсульт [2, 7]. Параллельно с этим выявленная при инсульте активация гуморальной системы иммунитета является отражением воспалительного процесса в легких [1, 6, 7]. Иммунологические нарушения могут быть связаны не только с развитием дистресса и нарушением гематоэнцефалического барьера, но и с поражением нервных центров, регулирующих иммуногенез [6]. К таким центрам относится лимбико-диэнцефальная область головного мозга, которая принимает участие в регуляции иммунной системы [6]. В нашем исследовании инфаркт у большинства пациентов обеих клинических групп был локализован именно в лимбико-диэнцефальной области. Эти данные позволяют предположить, что регистрируемые нами нарушения иммунитета у обследованных пациентов в некоторой степени связаны со вторичной патологией нейрорегуляторных механизмов формирования иммунного ответа. Кроме того, они делают обоснованным применение нейрокорректоров. Целым рядом работ [3—5, 8—11] подтвержден нейроиммунокорректирующий за счет индукции гамма-интерферона и нейроиммуотрофического действия эффект церебролизина. Как показали результаты настоящего исследования, использование церебролизина в терапии инсульта, осложненного пневмонией, приводит к более ускоренному и полному восстановлению нарушенных неврологических функций и снижению последствий перенесенного инсульта. Отмечено также, что назначение церебролизина обуславливает ускоренное разрешение пневмонии и предупреждение осложнений (очаговый пневмосклероз). Уже к 3-м суткам течения госпитальной пневмонии нами отмечено нейроиммунокорректирующее действие церебролизина на все звенья иммунной системы (табл. 2). Важно отметить и то, что риск возникновения госпитальной пневмонии увеличивался у больных с низким уровнем альбумина в крови, а назначение церебролизина способствовало нормализации данного показателя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакуцц, Г.О. Функциональная активность естественных киллеров и антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Г.О. Бакуцц, Л.В. Ковальчук, С.Б. Чекнёв и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1998. — №1. — С. 31—34.
2. Виленский Б.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. — СПб: Фолиант, 2000. — 128 с.
3. Григорьева, Т.И. Пептидергический ноотроп церебролизин — нейроиммунокорректор, индуцирующий выработку γ -интерферона / Т.И. Григорьева, А.Е. Кульчиков, А.Н. Макаренко // Журн. АМН Украины. — 2007. — №2. — С. 26—28.
4. Громова, О.А. Иммуноактивная грань воздействия церебролизина у детей с минимальной мозговой дисфункцией, относящихся к группе длительно и часто болеющих / О.А. Громова, Н.Ю. Сотникова, Е.А. Новикова и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1998. — № 3. — С. 76—81.
5. Кульчиков, А.Е. Реактивация латентной герпетической инфекции при остром ишемическом инсульте и ее коррекция церебролизинем / А.Е. Кульчиков, А.Н. Макаренко // Цитокины и воспаление. — 2007. — №4. — С. 47—53.
6. Магаева, С.В. Нейроиммунофизиология / С.В. Магаева, С.Г. Морозов. — М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 2005. — 160 с.
7. Мартынов, Ю.С. Пневмония при инсульте / Ю.С. Мартынов, О.Н. Кевдина, Н.А. Шувакина и др. // Неврологический журнал. — 1998. — №3. — С. 18—21.
8. Серкина, Е.В. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту / Е.В. Серкина, О.А. Громова, И.Ю. Торшин и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — №8. — С. 62—69.
9. Скрипченко Н.В. Роль и место нейрпептидов в терапии бактериальных и гнойных менингитов у детей // Неврология. — 2006. — № 7. — С. 268—280.
10. Сотникова, Н.Ю. Нейроиммуномодулирующие свойства церебролизина / Н.Ю. Сотникова, О.А. Громова, Е.А. Новикова // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 2. — С. 34—39.
11. Schwab, M. Brain-derived peptides reduce the size of cerebral infarction and loss of MAP2 immune reactivity after focal ischemia in rats / M. Schwab, I. Antonow Schlorke, U. Zweiner et al. // J. Neural. Transm. — 1998. — Vol. 53, №4. — P. 299—311.

Поступила 20.01.09.

