

Аннотация проекта

«Использование даларгина для коррекции церебральных структурно-функциональных последствий антенатальной гипоксии (экспериментальное исследование)»

1.1 Соответствие научной платформе

Гипоксические повреждения головного мозга плода и новорожденного, обусловленные хронической внутриутробной гипоксией и острой асфиксией в родах, и разработка эффективных методов их коррекции являются актуальными проблемами перинатальной неврологии. Антенатальная гипоксия может вызывать значительные поражения головного мозга, причем последствия такого рода изменений нередко выявляются лишь в постнатальном онтогенезе [Тюлькова Е. И. и соавт., 2011]. До 72% новорожденных, перенесших гипоксию в антенатальном и перинатальном периоде, имеют психоневрологический дефицит различной степени тяжести; у 25% формируются устойчивые расстройства в виде задержки умственного и двигательного развития, детского церебрального паралича, эпилепсии и др. [Игнатьева Р.К., 2006, Пальчик А.Б. и соавт., 2006, Balduini W.et al., 2000, Johnston M.V. et al., 2006, Vannucci S.J. et al., 2004]. Цель предлагаемой работы: в эксперименте изучить ранние и отдаленные церебральные последствия антенатальной гипоксии и осуществить коррекцию возникающих нарушений регуляторными пептидами группы опиоидов. Таким образом, исследование соответствует научной платформе «Неврология», поскольку предлагает «разработку инновационных технологий в области заболеваний нервной системы и последующее внедрение в практику отечественного здравоохранения современных методов лечения, реабилитации и профилактики заболеваний нервной системы».

1.2. Актуальность исследования

Несмотря на многочисленность экспериментальных и клинических исследований, посвященных механизмам гипоксического повреждения головного мозга, недостаточно изученными остаются вопросы корреляции морфологических и функциональных проявлений церебральных нарушений, долгосрочных отдаленных последствий перинатального ишемически-гипоксического повреждения головного мозга в моделях на животных и возможности коррекции возникающих нарушений [Ginsberg M.D., 2008; Mehta S.L. et al, 2006; Gunn A.J. et al, 2006]. Одной из наиболее

перспективных групп биологически активных веществ для коррекции ишемически-гипоксических повреждений мозга являются регуляторные пептиды группы опиоидов. Накопленные данные свидетельствуют о том, что опиоидная система может обеспечить защиту от дегенеративных неврологических заболеваний, характеризующихся состоянием кислородной недостаточности [Borlongan C.V. et al, 2004; Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. 2005]. Выявлена важная роль активации δ -опиоидных рецепторов в нейропротекции при ишемии мозга [Boutin H. et al, 1999; Frerichs K.U., Hallenbeck A., 1998; Kevelaitis E. et al, 1999; Chao D et al. 2007; Pamenter M.E. et al, 2008]. Активация δ -опиоидных рецепторов ослабляет повреждение мозга при воздействии ишемии/реперфузии путем повышения антиоксидантной способности и ингибирования активности каспазы [Yang Y, Xia X, Zhang Y, et al. 2009]. Вместе с тем, возможность использования регуляторных пептидов группы опиоидов для коррекции церебральных последствий антенатальной гипоксии в настоящее время исследована недостаточно. Особое внимание привлекает пептидный опиоид периферического действия даларгин. В настоящее время препарат даларгин широко назначается в клинической практике для лечения эрозивно-язвенных заболеваний ЖКТ, нейродермитов, диабетических язв. Шмаков А.Н. и соавт. (2012) указывают на высокую эффективность даларгина в терапии ряда критических состояний новорожденных детей. Однако, использование даларгина в педиатрии ограничено отсутствием данных о безопасности его применения у детей раннего возраста. Проводимое экспериментальное исследование позволяет оценить влияние даларгина на морфофункциональное состояние головного мозга новорожденных млекопитающих, перенесших антенатальную гипоксию, и проанализировать отдаленные последствия данного воздействия. Полученные сведения позволят создать экспериментальные предпосылки для изменения спектра показаний к применению даларгина в педиатрии и неврологии.

1.3. Научный коллектив

Работа выполняется исследователями:

- 1) Сазонова Е.Н. – руководитель проекта, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ДВГМУ
- 2) Симанкова А.А. – исполнитель проекта, аспирант ДВГМУ
- 3) Лебедько О.А. – консультант, д.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ДВГМУ.

1.4. Финансовая модель

Аntenатальное и перинатальное повреждение мозга ишемическо-гипоксического генеза является причиной 60-70% случаев детской инвалидности. В РФ ежегодно число инвалидов с детства увеличивается на 50000, а общее расчетное число инвалидов до 16 лет составляет 800000, или 2,5% общей популяции. Экономические затраты на лечение ребенка с тяжелой перинатальной неврологической патологией достигают 1,5 млн рублей в год. В связи с увеличением количества экстрагенитальной патологии у беременных, успехами современной медицины в сохранении беременности у больных женщин, внедрением новых способов реанимации и интенсивной терапии новорожденных ожидается дальнейшее увеличение числа больных детей. Соответственно, будут расти государственные расходы на их лечение и реабилитацию. Все это требует поиска новых подходов к коррекции ранних и отдаленных церебральных последствий антенатальной гипоксии.

Предлагаемый проект является первым экспериментальным этапом разработки новой схемы реабилитации детей с перинатальной энцефалопатией с использованием отечественного, недорогого и высокоэффективного препарата Даларгин. Кроме того, широкое использование даларгина в родовспомогательных учреждениях 1 типа (перинатальные центры) значительно увеличит объемы обращения препарата при сравнительно не затратном производстве.

Финансовые затраты на 3 года выполнения проекта включают:

- 1) заработную плату руководителя и консультанта проекта и стипендию аспиранта-исполнителя проекта – 432 000 руб
 - 2) стоимость экспериментальных животных и ухода за ними – 84 000 руб
 - 3) реактивы для проведения морфологических, автордиографических, иммуноферментных, гистохимических исследований – 300 000 руб
- Итого – 816 000 руб

1.5. Конкурентное преимущество

В данном проекте мы планируем расширить спектр показаний к назначению даларгина и создать экспериментальную базу для обоснования использования даларгина в детской неврологии. Даларгин давно используется в клинической практике и зарекомендовал себя в качестве средства базовой терапии при язвенно-эрозивных поражениях ЖКТ. Достаточно хорошая изученность препарата позволяет не повторять ряда

исследований, упрощает процесс внедрения препарата на рынок и ускоряет процесс изменения инструкций к нему.

1.6. Инновационность

Инновационность заключается 1) в фундаментальном обосновании нового эффективного подхода к лечению церебральных последствий антенатальной гипоксии, 2) создании экспериментального обоснования возможности применения цитопротективного, стресс-лимитирующего и антиоксидантного периферического опиоида даларгина в неонатальной практике; 3) возможности расширения спектра показаний к использованию официального фармакологического препарата отечественного производства Даларгина для коррекции постгипоксических состояний новорожденных детей.

1.7. Публикации по теме

1. Симанкова А.А., Сазонова Е.Н. Влияние неопиатного аналога лей-энкефалина на некоторые морфофункциональные показатели головного мозга белых крыс // Актуальные вопросы экспериментальной биологии и медицины / Материалы I Региональной конференции. – Хабаровск, 2013. – С. 55-61.
2. Симанкова А.А., Лебедько О.А., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на поведенческие реакции половозрелых белых крыс // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2012. - № 1. - С. 43-44.
3. Сазонова Е.Н., Симанкова А.А., Крыжановская С.Ю., Тимошин С.С. Влияние антенатального оксидативного стресса на поведенческие реакции половозрелых белых крыс // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - № 4. – С. 89-92.
4. Сазонова Е.Н., Симанкова А.А., Лебедько О.А., Крыжановская С.Ю., Тимошин С.С. Влияние антенатального оксидативного стресса на состояние головного мозга и поведенческие реакции новорожденных белых крыс // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - № 4. – С. 86-89.
5. Симанкова А.А., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на некоторые структурно-функциональные показатели головного мозга новорожденных белых крыс // Успехи современного естествознания. – 2011. - № 8. – С.132-133.

Научный руководитель проекта, д.м.н. _____ Е.Н.Сазонова