



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Редакционна колегия

Доц. д-р А. Алексиев, дм, главен редактор
Доц. д-р О. Григорова, дм, научен секретар
Проф. д-р Г. Ончев, дм, Проф. д-р И. Литвиненко, дм,
Д-р Ш. Мехрабиан

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на
НЕВРОЛОГИЯТА, ПСИХИАТРИЯТА (вкл. детска неврология и психиатрия)
и НЕВРОХИРУРГИЯТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Неврол. психиатр.

Nevrol. psychiatr.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- Т. Веков, Д. Харитонов, С. Кондов и Д. Трендафилова.* Анализ на ефективността на разходите за ендоваскуларно в сравнение с хирургично лечение на руптурирали интракраниални аневризми..... 3

ОБЗОРИ

- М. Варадинова, Р. Методиева и Н. Бояджиева.* Невровъзпаление – механизми, асоциирани състояния и фармакотерапия 11
- Е. Харитов, В. Кирков, М. Киркова, К. Колева, Т. Добрева и К. Нацов.* Механизми и ефекти на средата за живот върху ЦНС и психичните заболявания 24
- Е. Харитов, В. Кирков, М. Киркова, К. Колева, С. Клисарски, Л. Спалета и К. Нацов.* Метаболитни и невропротективни механизми на кетогенната диета 36
-

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ 1/2019

ISSN 1311-6584 УДК 616.8

Уредник *М. Александрова*

Езикова редакция *Д. Танчева, И. Митева*

Редакция на англ. език *В. Колев*

Страниране *М. Александрова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1

☎ 02 9230 318 ☎ 02 851 82 65, e-mail: magialeandrova@gmail.com

**АНАЛИЗ НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РАЗХОДИТЕ
ЗА ЕНДОВАСКУЛАРНО В СРАВНЕНИЕ С ХИРУРГИЧНО
ЛЕЧЕНИЕ НА РУПТУРИРАЛИ ИНТРАКРАНИАЛНИ АНЕВРИЗМИ**

Т. Веков¹, Д. Харитонов², С. Кондов² и Д. Трендафилова²

¹Факултет по фармация, МУ – Плевен

²УМБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Лечението на интракраниалните аневризми съгласно съвременната клинична практика включва ендоваскуларна емболизация (endovascular coiling, EC) и хирургично лечение (surgical clipping, SC). Цел на изследването е идентифициране и анализ на публикувани данни от оценка на ендоваскуларна емболизация на руптурирани интракраниални аневризми; моделиране на разходите и здравните ползи на EC в сравнение със SC. Резултатите от анализа разход/ефективност показват, че EC не е разходно ефективна здравна технология в сравнение със SC (ICER 18 000 лв./QALY) от гледна точка на препоръчания от СЗО максимален праг за ефективност на разходите, равняващ се на трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението за едногодишен период. Съществува вероятност над 61% здравната технология EC да бъде разходно ефективна в сравнение със SC само при хипотеза, че цената на имплантите, използвани за EC, бъде намалена с 40%. Резултатите от настоящата оценка на алтернативите за лечение на руптурирани интракраниални аневризми се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ, Южна Корея и Иран.

Ключови думи: *руптурирани интракраниални аневризми, ендоваскуларна емболизация, хирургично лечение, анализ разход/ефективност*

**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF COSTS
FOR ENDOVASCULAR COILING VERSUS SURGICAL CLIPPING
OF RUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSMS**

T. Vekov¹, D. Haritonov², S. Kondov² and D. Trendafilova²

¹Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

²UMHAT "Heart and Brain" – Pleven

Abstract. Treatment of intracranial aneurysms as per current clinical practice includes endovascular coiling (EC) and surgical clipping (SC). The aim of the study was to identify and analyze published data from assessments of endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms; modeling of costs and

health benefits of EC in comparison with SC. The results of a cost-effectiveness analysis demonstrate that EC is not a cost-effective health technology in comparison with SC (ICER BGN 18,000/QALY) from the point of view of the recommended by WHO maximal threshold for cost-effectiveness amounting to three-times gross domestic product per capita for one-year period. A possibility that the EC health technology is more than 61% cost-effective compared to SC is calculated only assuming the hypothesis that the cost of implants used for EC is lowered by 40%. The results of the present assessment of alternatives for treatment of ruptured intracranial aneurysms are confirmed by the assessments of similar technologies performed in the USA, South Korea and Iran.

Key words: *ruptured intracranial aneurysms, endovascular coiling, surgical treatment, cost-effectiveness analysis*

НЕВРОВЪЗПАЛЕНИЕ – МЕХАНИЗМИ, АСОЦИИРАНИ СЪСТОЯНИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

М. Варадинова, Р. Методиева и Н. Бояджиева

Катедра по фармакология и токсикология,

Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме. Напоследък редица изследвания посочват водещо значение както на периферното, така и на централното възпаление за развитието на невропсихиатрични състояния. При пациенти с афективни и шизофренни разстройства, obsесивно-компулсивно разстройство, безпокойство, аутизъм и др. се наблюдават високи периферни стойности на проинфламаторни маркери като С-реактивен протеин, интерлевкин-1, интерлевкин-6, тумор-некротичен фактор и т.н. Освен това се доказва, че абнормните стойности на проинфламаторните цитокини водят до дисфункция и повишена пропускливост на кръвно-мозъчната бариера и увеличен приток на периферни медиатори в ЦНС, което от своя страна задейства морфологични промени, микроглиална хиперактивация и последващи невровъзпаление и невродегенерация. Експериментални данни посочват, че дисбалансът в регулацията на микроглиалната активност променя мозъчната невропластичност, особено в хипокампалната формация, което се свързва с обучителни и паметови дефицити, както и с повишен риск от развитие на психотични промени. Фармакотерапията на състоянията, асоциирани с невровъзпаление, е насочена към повлияване на патологично променените периферни цитокини и централни клетъчни популации. Добавянето на нестероидни противовъзпалителни средства като ацетилсалицилова киселина или целекоксиб, и/или антиоксидантни средства като N-ацетилцистеин или полиненаситени мастни киселини към основната терапия на невропсихиатричните състояния има обещаващ характер както по отношение на отговора и ефективността от приложеното лечение, така и за постигането на ремисия.

Ключови думи: *невровъзпаление, проинфламаторни цитокини, невропсихиатрични разстройства, микроглия, фармакотерапия*

NEUROINFLAMMATION – MECHANISMS, ASSOCIATED CONDITIONS AND PHARMACOTHERAPY

M. Varadinova, R. Metodieva and N. Boyadjieva

*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty,
Medical University – Sofia*

Abstract. Recently, a number of studies have indicated that both peripheral and central inflammation is important for the development of neuropsychiatric conditions. In patients with affective and schizophrenic disorders, obsessive-compulsive disorder, anxiety, and autism high peripheral values of proinflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor, etc, are observed. In addition, it is demonstrated that the abnormal values of the proinflammatory cytokines result in dysfunction and increased permeability of the blood-brain barrier and increased influx of peripheral mediators into the CNS, which in turn triggers morphological changes, microglial hyperactivity and subsequent neuroinflammation and neurodegeneration. Experimental data indicates that the imbalance in regulation of microglial activity alters brain neuroplasticity, especially in the hippocampal formation, which is associated with learning and memory deficits and an increased risk of developing psychotic symptoms. The pharmacotherapy of disorders associated with neuroinflammation is targeted to the pathologically altered peripheral cytokines and cell populations. The addition of non-steroidal anti-inflammatory agents such as acetylsalicylic acid or celecoxib and/or antioxidants such as N-acetylcysteine or polyunsaturated fatty acids to the main therapy of neuropsychiatric conditions is increasing the efficacy of the applied treatment as well as the remission rates.

Key words: *neuroinflammation, proinflammatory cytokines, neuropsychiatric disorders, microglia, pharmacotherapy*

МЕХАНИЗМИ И ЕФЕКТИ НА СРЕДАТА ЗА ЖИВОТ ВЪРХУ ЦНС И ПСИХИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

**Е. Харитов¹, В. Кирков², М. Киркова², К. Колева²,
Т. Добрева² и К. Нацов²**

¹*Катедра по фармакология и токсикология,*

Медицински факултет, МУ – София

²*Студент, МУ – София*

Резюме. Съвременни проучвания върху методите за обогатяване на средата за живот (ОС) показват, че те забавят стареенето на невронните структури в ЦНС и подобряват когнитивните функции, паметта, поведението и моторната координация в предклинични модели на деменция, депресия, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и болест на Хънтингтън. Научни данни от последното десетилетие показват, че ОС може да повлиява нивата на цитокините в ЦНС и активността на глиалните клетки, което предполага, че това е вероятният механизъм на действие на ОС, чрез който модулира мозъчните функции. Разкриването на имуномодулиращите ефекти на ОС подсказва и потенциалния механизъм на действие на този тип интервенции не само в ЦНС. Физическата активност, която е един от методите за ОС, проявява невроимуномодулаторни ефекти чрез взаимодействие с някои клетъчни имунни пътища, като повлиява секрецията на интерлевкин (IL)-6 от мускулите, и стимулиране на микроглията в ЦНС. Имуномодулиращата роля на други методи на ОС (социално обогатяване, обогатяване на средата с нови обекти) не е проучена подробно. Няколко изследвания показват намаляване експресията на IL-1 β в отговор на обогатяването на средата с нови обекти. Цел на настоящия обзор е да се дискутират клетъчните и невроимунните механизми, които са в основата на ефектите на методите за ОС върху мозъчните функции, като когнитивност и памет. Въпреки че в обзора са предоставени важни данни за невроимуномодулиращите ефекти на ОС, са необходими бъдещи изследвания, за да се установи как ОС оказва благотворно влияние върху психичните разстройства чрез модулация на проинфламаторните цитокини и други клетъчни имунни фактори.

Ключови думи: *глия, обогатяване на средата, поведение, физическа активност*

MECHANISMS AND EFFECTS OF THE LIVING ENVIRONMENT ON CNS AND MENTAL DISORDERS

**E. Haritov¹, V. Kirkov², M. Kirkova², K. Koleva²,
T. Dobрева² and K. Nacov²**

¹*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty,
Medical University – Sofia*

²*Student, Medical University – Sofia*

Abstract. Recent studies on the environmental enrichment (EE) techniques showed that they slow down neuronal aging and improve cognition, memory, behavior, and motor coordination in pre-clinical models of dementia, depression, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and Huntington's disease. Data from last decade have shown that EE is able to affect cytokines, various immune components and glial cells suggesting this may be a potential mechanism of action for how it may modulate brain function. The discovery of the modulation of neuroimmune mechanisms by EE has provided a potential mechanism of action of this intervention. Physical exercise (PE), a form of EE, exerts neuroimmunomodulatory effects through interaction with several immune pathways including interleukin (IL)-6 secretion from muscles and stimulation of microglia in central nervous system. Immunomodulatory roles of other methods of EE (social enrichment, enrichment with novel objects) are not studied extensively. Several studies showed reduction in the expression of IL-1 β in response to enrichment with novel objects. This suggests anti-inflammatory effects of novel environment. The aim of the present review is to discuss the cellular and neuroimmune mechanisms that govern effects of EE-methods on brain functions such as cognition and memory. Though this review provides a substantial data about EE effects on neuroimmune modulation, future research is needed to establish how EE provides beneficial influence on psychiatric disorders via modulation of proinflammatory cytokines and other cellular immune factors.

Key words: *behavior, cytokines, environmental enrichment, glia, physical activity*

МЕТАБОЛИТНИ И НЕВРОПРОТЕКТИВНИ МЕХАНИЗМИ НА КЕТОГЕННАТА ДИЕТА

*Е. Харитов¹, В. Кирков², М. Киркова², К. Колева²,
С. Клисарски², Л. Спалета² и К. Нацов²*

*¹Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, МУ – София*

²Студент, МУ – София

Резюме. Кетогенната диета (КД) е диета с високо съдържание на мазнини и ниско съдържание на въглехидрати, която е въведена за лечение на фармакорезистентна епилепсия. Диетата е разработена с цел да имитира метаболитния профил при състояние на гладуване чрез намаляване концентрацията на кръвната захар и повишаване концентрацията на кетоните в кръвта. В началото на 20-те години на XX в. изследователите установяват, че терапевтичният ефект на диета, съставена основно от мазнини, може да бъде толкова ефективен, колкото ефектът от гладуването и осигурява дългосрочно потискане на мозъчната възбудимост без необходимост от тежка калорийна рестрикция. Отличителна черта на КД е продукцията на кетонни тела (b-хидроксибутират, ацетоацетат и ацетон) от черния дроб. Докато клиничната ефективност на КД е категорично потвърдена, изненадващо малко са познанията относно нейния механизъм на действие. Цел на настоящия обзор е да опише съвременни данни относно механизмите на действие на КД по отношение на епилепсията и други невропсихиатрични заболявания. Смята се, че ключов механизъм на този тип терапия е продукцията на кетони, които осигуряват нов енергиен източник за мозъчните клетки, който е по-ефективен от глюкозата. В обзора са представени ключови данни от експериментални и клинични проучвания на КД, като специално внимание е обърнато на ролята, която имат глюкозната рестрикция, полиненаситените мастни киселини и биоенергетиката в механизмите на КД. В заключение, проучванията върху КД може да разкрият пътища за създаване на изцяло нови стратегии за лечение на различни невропсихиатрични заболявания. Такива нови подходи за лечение могат да подобрят ефикасността на КД и да улеснят приема ѝ от пациентите. Следователно налична е важна практическа и теоретична обосновка за продължаване на изследванията върху механизмите на КД.

Ключови думи: *гладуване, глюкозна рестрикция, епилепсия, кетогенна диета*

METABOLIC AND NEUROPROTECTIVE MECHANISMS OF KETOGENIC DIET

**E. Haritov¹, V. Kirkov², M. Kirkova², K. Koleva²,
S. Klisarski², L. Spaleta² and K. Nacov²**

¹*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty,
Medical University – Sofia*

²*Student, Medical University – Sofia*

Abstract. The ketogenic diet (KD) is a high-fat, low-carbohydrate diet that was developed as a treatment for epilepsy. The diet aims to mimic the metabolic profile of fasting by reducing blood glucose concentration and increasing blood ketone concentration. In the early 1920s, investigators realized that a diet composed principally of fats could be as effective as fasting and yield longterm suppression of the brain excitability without severe caloric deprivation. The hallmark feature of KD is the production of ketone bodies (b-hydroxybutyrate, acetoacetate, and acetone) by the liver. While the clinical effectiveness of the KD is widely accepted, surprisingly little is understood about its underlying mechanisms of action. The aim of this review is to describe the recent advances in our knowledge of the mechanisms of action of the KD in relation to epilepsy and to other neuropsychiatric disorders. A key mechanism of this treatment is thought to be the generation of ketones, which provide brain cells with an energy source that is more efficient than glucose. We present key data from experimental and clinical studies of the KD, and focus particular attention on the role that glucose restriction, fatty acids, and bioenergetics may play in seizure control. In conclusion, the study of the KD may open avenues to the creation of entirely novel treatment strategies for different neuropsychiatric disorders. Such treatment approaches may improve on the efficacy of the diet and be more convenient and palatable. There is, therefore, strong justification for continued investigation of KD-mechanisms.

Key words: *epilepsy, fasting, glucose restriction, ketogenic diet*