

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОЙ ТЕРАПИИ НА НЕЙРОМЕДИАТОРНУЮ СИСТЕМУ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

Архинчеева Н.Ц., Бальхаев И.М.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего
образования РФ, Улан-Удэ, Россия, e-mail: norjima01@mail.ru*

Психоэмоциональные нарушения представляют препятствие для реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Одной из причин механизма их развития рассматривают дисфункцию нейромедиаторной системы. В клинических исследованиях было показано, что применение кортексина сопровождается существенным улучшением психоэмоционального состояния пациентов. Цель исследования: изучить влияние кортексина в составе стандартной терапии на нейромедиаторную систему пациентов, перенесших инсульт. Материалы и методы. В открытое рандомизированное клиническое исследование были включены 64 пациента в остром периоде инсульта. Основная группа из 34 больных получала кортексин в дозе 20 мг ежедневно внутримышечно в течение 10 дней дополнительно к стандартной терапии, тогда как контрольная группа из 30 больных получала только стандартное лечение. Определяли концентрацию адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина, их метаболитов – гомованилиновой кислоты, ванилилминдальной кислоты и 5-гидроксииндолуксусной кислоты; нейронспецифическую енолазу в сыворотке крови пациентов дважды: на 3-й и на 21-й день госпитализации. Результаты. В проведенном исследовании применение кортексина в дозировке 20 мг ежедневно на протяжении 10 дней в составе стандартной терапии привело к значительному снижению уровня нейронспецифической енолазы на 54% на 21-й день наблюдения, в контрольной группе снижение составило лишь 19,7% ($p < 0,05$). Помимо этого, в основной группе отмечали увеличение уровня серотонина на 30,2% ($p < 0,05$). В контрольной группе прирост серотонина был менее выраженным и составил 10,7%. Также в основной группе наблюдали нормализацию уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты оставались ниже нормальных значений. Заключение. Применение кортексина в дозе 20 мг ежедневно на протяжении 10 дней в составе стандартной терапии у пациентов, перенесших инсульт, оказывало нейромодулирующее влияние на нейромедиаторную систему, что выражалось в нормализации серотонинового обмена.

Ключевые слова: инсульт; нейромедиаторы; нейронспецифическая енолаза; серотонин; 5-гидроксииндолуксусная кислота; влияние кортексина; психоэмоциональные расстройства.

EFFECT OF PEPTIDE THERAPY ON NEUROTRANSMITTER SYSTEM IN POST-STROKE PATIENTS

Arkhincheeva N.Ts., Balkhaev I.M.

*Dorji Banzarov Buryat State University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation,
Ulan-Ude, Russia, e-mail: norjima01@mail.ru*

Psychoemotional disorders represent an obstacle to rehabilitation in patients after stroke. One of the mechanisms underlying their development is considered to be dysfunction of the neurotransmitter system. Clinical studies have shown that the use of Cortexin is associated with a significant improvement in patients' psychoemotional state. Objective. To study the effect of Cortexin as part of standard therapy on the neurotransmitter system in patients after stroke. Materials and Methods. An open-label randomized clinical study included 64 patients in the acute period of stroke. The main group of 34 patients received Cortexin 20 mg intramuscularly once daily for 10 days in addition to standard therapy, whereas the control group of 30 patients received standard treatment only. The concentrations of adrenaline, noradrenaline, dopamine, serotonin, and their metabolites—homovanillic acid, vanillylmandelic acid, and 5-hydroxyindoleacetic acid—as well as neuron-specific enolase in blood serum were determined twice: on day 3 and on day 21 of hospitalization. Results. In the conducted study, the use of Cortexin at a dose of 20 mg daily for 10 days as part of standard therapy led to a significant reduction of neuron-specific enolase by 54% on day 21, while in the control group the decrease was only 19.7% ($p < 0.05$). In addition, the main group demonstrated a 30.2% increase in serotonin levels ($p < 0.05$). In the control group, the serotonin increase was less pronounced and amounted to 10.7%. The main group also showed normalization of 5-hydroxyindoleacetic acid levels in daily urine ($p < 0.05$), whereas in the control group these levels remained below normal values. Conclusion. The use of Cortexin at a daily dose of 20 mg for 10 days

as part of standard therapy in post-stroke patients exerted a neuromodulatory effect on the neurotransmitter system, which was manifested by normalization of serotonin metabolism.

Keywords: stroke; neurotransmitters; neuron-specific enolase; serotonin; 5-hydroxyindoleacetic acid; influence of cortexin; psychoemotional disorders.

Введение. Психоэмоциональное состояние является одним из ключевых факторов для достижения целей реабилитационных мероприятий. Нарушения в этой сфере встречаются у большинства пациентов, перенесших инсульт: в частности, постинсультная тревога у 18-34%, астения у 26-60% [1]. Постинсультные психоэмоциональные нарушения существенно увеличивают риск летального исхода. Так, у пациентов с постинсультной депрессией летальность выше в 2,6 раза по сравнению с пациентами без таких нарушений [2]. Следовательно, своевременное выявление и коррекция психоэмоциональных нарушений – актуальная проблема в комплексной терапии пациентов, перенесших инсульт.

Развитие постинсультных психоэмоциональных нарушений тесно связано с дисфункцией нейротрансмиттерной системы [3]. Выявлено, что позднее развитие эмоциональных нарушений у пациентов с инсультом, вероятно, связано с исходно пониженным уровнем тромбоцитарного серотонина [4].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, рекомендованные в качестве препаратов «первой линии», могут эффективно корректировать уровни серотонина, улучшая как клинические, так и нейропсихологические исходы у пациентов [5]. Однако при их применении часто возникают серьезные побочные эффекты, такие как головная боль, нарушение сна, диспепсия, усиление тревоги, сексуальная дисфункция, что ограничивает их использование у пациентов, перенесших инсульт [6]. Перспективны полипептидные препараты, так как они, являясь биорегуляторами, способствуют нейротрофической поддержке, влияют не только на нейропротекцию и нейропластичность, но и на модуляцию нейротрансмиттерной системы [7].

Цель исследования – изучить влияние полипептидного препарата кортексин в составе стандартной терапии на нейромедиаторную систему у пациентов, перенесших инсульт.

Материалы и методы исследования. В рандомизированное клиническое исследование (РКИ) включены больные, поступившие в острый период ишемического инсульта (ИИ) в региональный сосудистый центр г. Улан-Удэ. РКИ проводилось согласно Хельсинкской декларации. Получено разрешение локального этического комитета (протокол № 3 от 05.04.2023 г.). От каждого участника взято добровольное информированное согласие. Рандомизация проводилась с использованием рандомизационной таблицы. Контрольную группу составили 30 пациентов, которые получали терапию согласно стандарту оказания медицинской помощи. Пациенты основной группы (34 пациента) дополнительно к стандартной терапии получали кортексин 20 мг один раз внутримышечно ежедневно на

протяжении 10 дней. Данные, касающиеся характеристик изучаемых групп, систематизированы в таблице 1.

Критерии включения: письменное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, первичный ИИ в бассейне средней мозговой артерии давностью не более 48 часов от дебюта, возраст пациента от 40 до 80 лет, ясное сознание по шкале комы Глазго – 15 баллов, наличие очага ишемии на компьютерной томографии головного мозга.

Критерии невключения: геморрагический инсульт, тяжелая сенсомоторная афазия, тяжелые когнитивные нарушения, коморбидные заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, индивидуальная непереносимость полипептидных препаратов, прием нейропротекторов, психотропных препаратов до настоящего дебюта ИИ, отказ от участия в исследовании.

Клиническое состояние пациентов оценивали с использованием стандартизированных и валидированных шкал: шкалы Национальных институтов здоровья (NIHSS), модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Отсутствие статистически значимых различий при межгрупповом анализе клинικο-демографических характеристик (пол, возраст, выраженность неврологического дефицита, степень функциональной независимости, уровень тревожности и депрессии) на исходном этапе наблюдения подтвердило исходную клиническую сопоставимость исследуемых групп.

Лабораторное исследование содержания нейромедиаторов в сыворотке крови и их метаболитов в суточной моче, нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови забирали на 3-е и 21-е сутки госпитализации. Определяли содержание адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина и их метаболитов гомованилиновой кислоты (ГВК), ванилилминдальной кислоты (ВМК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) с использованием оборудования Agilent Technologies 1260 (США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии, НСЕ на автоматической системе COBAS 8000 eSystems (Швейцария) методом электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA (КНР). Референтные значения показателей были установлены лабораторией, проводившей исследование.

Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica 13.0. Все количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием теста Шапиро - Уилка. При межгрупповом статистическом анализе различий количественных признаков и процентных соотношений использовали критерий Манна - Уитни и точный критерий Фишера. Для оценки изменений в показателях до и после лечения внутри каждой группы применяли

критерий Уилкоксона. Статистическая значимость различий определялась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У пациентов при поступлении обеих групп наблюдали умеренную степень неврологического дефицита по шкале NIHSS. Степень инвалидизации и функциональной независимости по шкале mRS соответствовала умеренному нарушению повседневной активности, требующему некоторой помощи. По шкале HADS у пациентов отмечали проявления субклинической тревоги (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Признак	Контрольная группа, n=30	Основная группа, n=34	Значимость различий между группами, p
Возраст, лет	61 (55-69)	63 (57-68)	0,82
Пол мужской %, n	63 (19)	73,5 (25)	0,45
Пол женский %, n	37 (11)	26 (9)	0,41
Неврологический дефицит NIHSS, балл (Me [Q1; Q3])	5,4 [3-7]	5 [3-6]	0,62
Модифицированная шкала Рэнкина, балл (Me [Q1; Q3])	3 [2-4]	3 [3-4]	0,1
HADS (тревога), балл (Me [Q1; Q3])	8 [5-8]	8 [5-9]	0,37
HADS (депрессия), балл (Me [Q1; Q3])	6 [4-8]	7 [5-8]	0,68

Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования.

На 21-й день госпитализации в основной группе медиана уровня тревоги снизилась на 37,5% - с исходных 8 баллов до 5 [3–6] баллов ($p < 0,05$). В контрольной группе, получавшей стандартную терапию, уровень тревоги также снизился, но в меньшей степени - на 12,5%, до 7 [4–8] баллов.

Схожая динамика отмечалась в отношении депрессивных расстройств: в основной группе медиана уровня депрессии снизилась на 57% - до 3 [2–6] баллов ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе снижение составило лишь 16,7%, до 5 [3–7] баллов.

Концентрация НСЕ в сыворотке крови у пациентов обеих групп в 3-и сутки госпитализации была статистически сопоставима и умеренно повышена на 30-35% по сравнению с референтными значениями (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей нейронспецифической енолазы, катехоламинов и серотонина в крови и показателей метаболитов катехоламинов и серотонина в суточной моче (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Референтные значения	Основная группа, n=34		Контрольная группа, n=30	
		До лечения 3-и сутки	После лечения 21-е сутки	До лечения 3-и сутки	После лечения 21-е сутки
Нейронспецифическая енолаза, нг/мл	<17	22,2 [15,5; 25,2]	10,2 [7,8;12]*	23,4 [16;24,1]	18,8 [15;20,1]
Адреналин, пг/мл	0-140	40 [28; 48,4]	30,5 [29,1;33,6]	35 [27;45]	31 [28;34,6]
Норадреналин, пг/мл	70-1700	179,8 [149,7;221,3]	193,5 [140,1;203,7]	180,2 [146;199,3]	198,6 [141,3;206,2]
Дофамин, пг/мл	0-100	6,6 [6,2;14,4]	6,8 [6,3;9,9]	7,3 [6,6;14,8]	7,02 [6,3;9,7]
Серотонин, нг/мл	50-220	101,6 [63,3; 130,4]	132,3* [112,5;154,6]	103,2 [65,2;118,3]	114,2 [88,3;124,3]
5 – ГИУК, мг/сут.	2-7	1,3 [1,2;2,2]	2,0 [1,8;2,4]*	1,2 [1;2]	1,3 [1,1;1,6]
ГВК, мг/сут.	1,4-8,8	4,1 [2,2;5,2]	4,1 [4,5;5,2]	4,1 [2,3;5,3]	4,3 [2,5;5,4]
ВМК, мг/сут.	1,4-6,5	3,7 [2,1;4,1]	3,9 [2,5;4,3]	3,5 [2,3;4]	3,8 [2,4;4,4]

Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования; * - $p < 0.05$ – значимость различий внутри группы до и после лечения.

В динамике на 21-й день лечения уровень НСЕ по медиане в группе с полипептидным препаратом значительно уменьшился – на 54% ($p < 0.05$), что свидетельствует о существенном снижении нейрональной деструкции. В контрольной группе меньшее снижение по медиане НСЕ составило 19,7%.

Концентрации адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в крови на 3-и сутки госпитализации у пациентов обеих групп находились в пределах референтных значений и были статистически сопоставимы (табл. 2).

К 21-му дню лечения в основной группе наблюдали значительное увеличение уровня серотонина по медиане: после лечения – на 30,2% ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе уровень серотонина увеличился незначительно – на 10,7%. Уровни адреналина, норадреналина, дофамина в обеих группах после лечения оставались относительно стабильными, без статистически значимых изменений.

Для того чтобы получить более полное представление о долгосрочном состоянии метаболической активности основных нейромедиаторов - катехоламинов и серотонина, а также оценить степень влияния на них полипептидного препарата в остром периоде инсульта, был проведен анализ метаболитов данных веществ в суточной моче (табл. 2).

До лечения в обеих группах наблюдали схожие количественные показатели по метаболитам катехоламинов и серотонина в суточной моче ($p > 0.05$). Как в основной группе с полипептидным препаратом, так и в контрольной группе, медианные значения 5-ГИУК составляли ниже нормальных значений. Содержание ГВК и ВМК в обеих группах находилось в пределах нормальных значений.

После проведенного лечения в основной группе отмечали нормализацию содержания 5-ГИУК в виде повышения содержания 2 мг/сут. по медиане ($p < 0.05$), в то время как в контрольной группе этот показатель не изменился и не достиг нормальных значений. Уровень ГВК и ВМК в обеих группах остался относительно стабильным.

Серотонин играет важную роль в регуляции эмоционального состояния и болевой чувствительности, влияет на мозговой кровоток и нейропротекцию [8]. При ишемическом повреждении головного мозга возникает дисфункция серотонинергической системы, способствующая развитию когнитивных и психоэмоциональных нарушений [9]. Так, в исследованиях у пациентов, перенесших инсульт, низкий уровень тромбоцитарного серотонина на ранних стадиях инсульта сильно коррелировал с тяжестью неврологического дефицита и развитием депрессивных состояний у пациентов [10].

В проведенном исследовании ежедневное применение кортексина в дозировке 20 мг в течение 10 дней в составе стандартной терапии привело к значительному снижению выраженности тревожности и депрессивных симптомов, а также уровня НСЕ по сравнению с контрольной группой. Уменьшение нейрональной деструкции является значимым фактором сохранения функционирования серотонинергической системы [11; 12]. Сохранение целостности и функциональной активности серотонинергических нейронов особенно важно

для предотвращения развития постинсультных когнитивных и психоэмоциональных нарушений, таких как депрессия и тревожные состояния [13].

У пациентов основной группы прослеживали повышение уровня серотонина в сыворотке крови на фоне нормализации концентрации 5-ГИУК в суточной моче у пациентов, получавших полипептидный препарат. Нормализация уровня 5-ГИУК трактовалась как достижение значений ≥ 2 мг/сут., соответствующих нижней границе физиологического диапазона. Наблюдаемые показатели позволяют предположить благоприятное воздействие полипептидного препарата на процессы восстановления серотонинергического обмена у пациентов, перенёсших инсульт.

В ранее опубликованных исследованиях было выявлено, что включение кортексина в комплексную терапию пациентов с острым ишемическим инсультом приводило к двукратному снижению уровня НСЕ по сравнению с исходными показателями ($p < 0.05$) [14]. В другом исследовании отмечали активационное влияние кортексина на серотонинергическую систему, клинически сопровождавшееся уменьшением выраженности депрессивных симптомов [15]. В проведенном исследовании наблюдались сопоставимые изменения, подтверждающие полученные ранее данные.

Применение кортексина в дозе 20 мг ежедневно на протяжении 10 дней в составе стандартной терапии у пациентов, перенесших инсульт, оказывало нейромодулирующее влияние на нейромедиаторную систему, выражающееся в нормализации серотонинового обмена.

Заключение. Полученные данные указывают на нейропротективные и нейромодулирующие свойства кортексина, в частности в отношении серотонинергической нейромедиаторной системы. В данном исследовании дополнительно выявили более детализированное влияние кортексина на серотониновый обмен у пациентов, перенесших инсульт, заключающееся в нормализации 5-ГИУК, которое может послужить основанием для дальнейшего углублённого изучения терапевтической эффективности полипептидного препарата кортексин.

Список литературы

1. Zhou J., Fangma Y., Chen Z., Zheng Y. Post-stroke neuropsychiatric complications: Types, pathogenesis, and therapeutic intervention // Aging Dis. 2023. Vol. 14. Is. 6. P. 2127–2152. DOI: 10.14336/AD.2023.0310-2.
2. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение // Обозрение психиатрии и медицинской

- психологии им. В.М. Бехтерева. 2018. № 1. С. 115–118. URL: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/136> EDN: YWZOUX.
3. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. Is. 11. P. 1112–1120. DOI: 10.1056/NEJMra041867.
4. Скворцова В.И., Петрова Е.А., Брусов О.С., Савина М.А., Шаклунова Н.В., Ключник Т.П., Георгиевская Н.А., Фактор М.И. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 7. С. 35–40. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/7/031997-7298201076>.
5. Legg L.A., Rudberg A.S., Hua X., Ali M., Dixon M., Drummond A., Kutlubaev M.A., Langhorne P., Mead G.E. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery // Cochrane Database Syst. Rev. 2021. Vol. 11. Is. 11. CD009286. DOI: 10.1002/14651858.CD009286.pub4.
6. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Современные возможности коррекции побочных эффектов антидепрессантов и антипсихотиков // Психиатрия и психофармакотерапия. 2020. Т. 22. № 4. С. 14–20. URL: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-04-2020/sovremennye_vozmozhnosti_korreksii_pobochnykh_effektov_antidepressantov_i_antipsikhotikov/ EDN: VUTEHP.
7. Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 8. С. 99–104. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2015/8/391997-729820150817> DOI: 10.17116/jnevro20151158199-104.
8. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. № 6. С. 133–139. URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf> DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12.
9. Gu S., He Z., Xu Q., Lv Y., Wang X., Liu S., Wang X., Li H., Gao J. The relationship between 5-hydroxytryptamine and its metabolite changes with post-stroke depression // Front. Psychiatry. 2022. Vol. 13. P. 871754 DOI: 10.3389/fpsyt.2022.871754.
10. Петрова Е.А., Брусов О.С., Кичук И.В. Патогенетические аспекты развития депрессивных и тревожных расстройств у больных с церебральным инсультом // Нервные болезни. 2014. Т. 1. № 1. С. 26–31. <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-razvitiya-depressivnyh-i-trevozhnyh-rasstroystv-u-bolnyh-s-tserebralnym-insultom>.

11. Zhao Y., Zhang X., Chen X., Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review) // Int. J. Mol. Med. 2022. Vol. 49. Is. 2. P. 15. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5070.
12. Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Левчук Л.А., Казаков С.Д., Ромадина Н.Ю., Алифирова В.М. Оценка уровней нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора на этапах реабилитации в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120(8). С. 30–36. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2020/8-2/1199772982020082030> DOI: 10.17116/jnevro202012008230.
13. Siotto M., Germanotta M., Santoro M., Cipollini V., Guardati G., Papadopoulou D., Bray E., Mastroiosa A., Aprile I. Serotonin levels and cognitive recovery in patients with subacute stroke after rehabilitation treatment // Brain Sci. 2021. Vol. 11. Is. 5. P. 642. DOI: 10.3390/brainsci11050642.
14. Машин В.В., Белова Л.А., Котова Е.Ю., Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Карпова Е.В., Корчажкина Н.Б., Гуца А.О., Сыромятникова Л.И., Захаров В.В., Вознесенская Т.Г., Лукьянова М.А., Руденко Д.И., Сумин А.Н., Ямпольская Ю.А., Блинов Д.В., Осипова Е.В., Исаева Н.А., Лебедева А.В., Чердак М.А. Результаты многоцентровой наблюдательной программы оценки эффективности комплексной терапии пациентов с хронической цереброваскулярной патологией с когнитивными нарушениями препаратами Кортексин и Нейромексол (исследование КОРНЕлий) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123. № 12. С. 34–41. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2023/12/1199772982023121034> DOI: 10.17116/jnevro202312312134.
15. Шилоносова И.В. Гуморальный серотонин в остром периоде ишемических полушарных инсультов, в базисную терапию которых включен препарат кортексин // Здоровье семьи – 21 век. 2012. № 2. С. 20. URL: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2012-2-20.pdf>. EDN: PGCHTF.