

Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) – самостоятельное заболевание со сложными этиопатогенетическими механизмами и полиморфной клинической картиной. Сложная иерархия патогенетических механизмов и клинических проявлений заставляет врача выбирать стратегию медикаментозной терапии с учетом полифункционального действия на все патогенетические механизмы. В отношении ХНМК до сих пор нет однозначных стандартов, в основном рекомендуется использование профилактических стратегий (антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов). В то же время совокупность патологических факторов приводит к нарушению целостности системы гомеостаза и митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, атрофии коры головного мозга, нейродегенерации, пролиферации глиальных клеток. Нарушения метаболических, белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений, являющихся фундаментом развития или манифестации того или иного симптома. Следовательно, только профилактическая или симптоматическая терапия отдельно друг от друга вряд ли будут иметь ожидаемый эффект. В связи с тем что нет единых диагностических критериев, единой патогенетической парадигмы, отсутствуют стандарты в терапии ХНМК, в последние годы активно изучаются нейропептиды. Они способны к селективному связыванию с эндогенными белками, могут образовывать структурные конформации в ответ на различные стимулы в биологической среде, что дает возможность разнообразным терапевтическим применениям пептидных ансамблей. Препараты обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными и противовоспалительными свойствами, отличаются высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций. Перспективным препаратом этой группы является полипептид из головного мозга эмбрионов свиней, который имеет хорошую доказательную базу по эффективности и безопасности у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Для повышения эффективности терапии целесообразно нейропептиды сочетать с антиоксидантами и антигипоксантами, препаратами предшественниками холина.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, профилактическая терапия, симптоматическая терапия, нейропептиды, полипептид из головного мозга эмбрионов свиней

Для цитирования: Путилина М.В. Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции. *Медицинский совет*. 2023;17(3):17–23. <https://doi.org/10.21518/ms2023-042>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Chronic cerebrovascular insufficiency (CCI) is an independent disease with complex etiopathogenetic mechanisms and a polymorphic clinical picture. The complex hierarchy of pathogenetic mechanisms and clinical manifestations forces the doctor to choose a strategy for drug therapy, taking into account the multifunctional effect on all pathogenetic mechanisms. With regard to chronic cerebrovascular insufficiency, there are still no unambiguous standards, mainly the use of preventive strategies (antihypertensive drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, statins) is recommended. At the same time, a combination of pathological factors leads to a violation of the integrity of the homeostasis system and mitochondrial and endothelial dysfunction, atrophy of the cerebral cortex, neurodegeneration, and proliferation of glial cells. Violations of metabolic, protein-synthetic processes in the vascular wall and neurons underlie subsequent morphological

damage, which is the foundation for the development or manifestation of a particular symptom. Therefore, only preventive or symptomatic therapy separately from each other is unlikely to have the expected effect. Due to the fact that there are no unified diagnostic criteria, a unified pathogenetic paradigm, there are no standards in the treatment of CNMC, neuropeptides have been actively studied in recent years. They are capable of selective binding to endogenous proteins and can form structural conformations in response to various stimuli in the biological environment, which allows for various therapeutic applications of peptide assemblies. The drugs have pronounced neurotrophic, mediator, effector and anti-inflammatory properties, are highly effective, can be used in small doses, and have no side reactions. A promising drug in this group is a polypeptide from the brain of porcine embryos⁶ which has a good evidence base for efficacy and safety in patients with cerebrovascular diseases. To increase the effectiveness of therapy, it is advisable to combine neuropeptides with antioxidants and antihypoxants, choline precursor drugs.

Keywords: cerebrovascular diseases, preventive therapy, symptomatic therapy, neuropeptides, porcine brain polypeptide

For citation: Putilina M.V. Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-042>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) – самостоятельное заболевание со сложными этиопатогенетическими механизмами и полиморфной клинической картиной [1, 2]. Распространенность этого состояния по разным оценкам составляет от 50% у людей в возрасте 50–65 лет, у 25% в возрасте от 45 до 50 лет, после 65 лет отмечается резкий рост заболеваемости, встречаясь у 2/3 пациентов [1]. В 2019 г. в мире зафиксировано значительное увеличение на 36% частоты цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) среди населения в возрасте от 35 до 64 лет, из которых 19% первичные заболевания, 48% – вторичные [2, 3]. Основными факторами риска ХНМК остаются атеросклероз, васкулиты, сердечно-сосудистые факторы, артериальная гипертензия или гипотензия, церебральная гипоперфузия, вызванная сердечной недостаточностью и/или аритмией, сахарный диабет, заболевания крови, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ, курение, метаболический синдром, перенесенный инсульт, последствия новой коронавирусной инфекции [1–3]. В последние годы, в связи с появлением неврологической симптоматики у более молодых пациентов, этот список расширился за счет генетических мутаций, болезни моямая, наличия артериовенозной мальформации, системных заболеваний, хронических форм отравления угарным газом, употребления наркотических веществ [1, 4]. Отсутствие специфических клинических симптомов привело к тому, что в медицинской литературе ХНМК рассматривают только с позиций когнитивных нарушений [4, 5]. В то же самое время высокая информированность пациентов о симптомах депрессии или когнитивных расстройств, особенно после пандемии COVID-19, скорее всего может быть проявлением некой «проблемы соматизации», что затрудняет определить наличие связи клинических проявлений с ХНМК. Еще одна проблема диагностики ХНМК состоит в том, что в течение значительно длительного периода она может протекать бессимптомно, с легким снижением когнитивных

функций, которое часто связывают с основным заболеванием / фактором риска. Но уже на этой стадии нарушаются определенные эндогенные защитные механизмы, способные привести к повреждению нейроваскулярной единицы [6]. Следовательно, только профилактическая или симптоматическая терапии отдельно друг от друга вряд ли будут иметь ожидаемый эффект [4–7]. В связи с тем что нет единых диагностических критериев, единой патогенетической парадигмы, отсутствуют стандарты в терапии ХНМК.

ИЕРАРХИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХНМК

В основе патогенеза ХНМК лежат многочисленные патофизиологические механизмы, которые могут приводить к широкому спектру неврологических нарушений, особенно к повреждению нейронов и когнитивным нарушениям. Окислительный и нитрозативный стресс играет ключевую роль в развитии ишемии и гипоксии [8]. Избыток активных форм кислорода (АФК) вызывает структурные и функциональные изменения клеточных биомолекул, включая белки, ДНК и липиды, потенциально ограничивая функцию и выживание нейронов. Но не менее значимы и другие механизмы ХНМК: повышенная экспрессия воспалительных факторов и увеличение отложения амилоида-Аβ в ткани головного мозга, дисрегуляция работы нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин (АХ), норадреналин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [9]. Воздействие всех патологических факторов приводит к нарушению целостности системы гомеостаза и митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, атрофии коры головного мозга, нейродегенерации, пролиферации глиальных клеток [5, 8]. При ХНМК в значительной части повреждается белое вещество, которое характеризуется диффузной демиелинизацией, потерей аксонов, апоптозом олигодендроцитов, глиозом и вакуолизацией [9]. Нейроглиальные клетки – это группа стромальных клеток, выполняющих важные функции в нервной системе.

В ЦНС различают 4 типа нейроглиальных клеток: астроциты, микроглиальные клетки, олигодендроциты и эпендимальные клетки [10]. Активация астроцитов при любой ишемии ускоряет процессы нейродегенерации и увеличивает зону повреждения гиппокампа, формирования глиальных рубцов с ингибирующим аксональным действием. Маркерами данного состояния являются экспрессия глиального фибриллярного кислого белка, белка S100B, глутамата, что формирует глиальные рубцы, которые ингибируют функцию аксонов. В патологический процесс включаются перициты, которые имеют перемежающееся расположение вдоль капиллярных стенок и поддерживают функции эндотелия, такие как обеспечение плотности гематоэнцефалического барьера, тоже, как известно, высвобождают провоспалительные цитокины после повреждения.

Особого внимания при всех формах недостаточности мозгового кровообращения заслуживают изменения микроглии, «специализированных макрофагов», выполняющих функцию усиления регенерации ЦНС при патологических состояниях. Эти клетки участвуют в процессах регуляции иммунных и воспалительных реакций посредством секреции различных провоспалительных цитокинов, хемокинов и АФК [1, 10, 11]. Выраженность глиопатии напрямую коррелирует с окислительным и нитрозативным стрессом, приводит к запуску аутоиммунных реакций, центральной нервной сенсibilизации с активацией мультисистемных расстройств, включающих аберацию эндокринных путей, иммунную, митохондриальную и эндотелиальную дисфункции. Избыточное количество провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, приводит к экспрессии мозгового нейротрофического фактора. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) – один из наиболее изученных нейротрофинов. Его количество ассоциируется с поддержанием функционирования и выживания нейронов, регуляцией нейропластичности и нейротрансмиссии [12]. Низкие уровни BDNF часто встречаются у пациентов с нейродегенеративными и психическими заболеваниями. BDNF может индуцировать экспрессию ядерного фактора транскрипции NF-κB, который регулирует активацию, дифференциацию и эффекторную функцию воспалительных Т-клеток и инфламмасом. Уровень BDNF в крови является потенциальным биомаркером нарушения нейротрофики и нейропластичности, поэтому крайне важно в современных методах лечения использовать возможности восстановления нормальных показателей. Нарушения метаболических, белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений, являющихся фундаментом развития или манифестации того или иного симптома ХНМК [13].

Существует прямая зависимость между уровнем активации микроглии и величиной повреждения белового вещества головного мозга и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1, 10, 11]. ГЭБ предотвращает попадание нейротоксичных компонентов плазмы, клеток крови и патогенов в головной мозг, провоспалительных цитоки-

нов, регулирует транспорт молекул в ЦНС и из нее, что поддерживает строго контролируемый химический состав нейрональной среды, необходимый для правильного функционирования нейронов [10, 11]. Пассивной диффузией молекулы небольших размеров беспрепятственно проникают через ГЭБ, при этом большие или полярные молекулы сильно ограничены в доступе, если только они не являются субстратами специфических переносчиков питательных веществ. Около 0,1% крупных молекул от их концентрации в крови удается попасть в паренхиму ЦНС благодаря неспецифическому трансцитозу [11, 14]. Этот процесс нейротоксический и при отсутствии эндогенной защиты запускает первую стадию дисфункции нейроваскулярной единицы (часто клинически незначимую), которая быстро переходит в структурное изменение клеток головного мозга с выраженной клинической картиной [12, 15]. До сих пор остаются вопросы относительно важности лейкоцитарной инфильтрации в патогенезе ХНМК. Есть данные о том, что антитела, направленные против молекул адгезии лейкоцитов, минимизируют объем инфаркта [1, 10]. Таким образом, все клетки нейроваскулярной единицы играют определенную роль в патогенезе, поскольку хроническое нарушение мозгового кровообращения – многоуровневый молекулярно-клеточный механизм, характеризующийся увеличением провоспалительных цитокинов, глиальной дисфункцией (глиопатией), экспрессией мозгового нейротрофического фактора и ядерного фактора транскрипции NF-κB [13].

Клинические проявления хронических форм нарушения мозгового кровообращения полиморфны, что затрудняет четко сформировать диагностические критерии заболевания. В РФ заболевание разделяют по клиническому синдрому (с диффузной цереброваскулярной недостаточностью; с преимущественной патологией сосудов каротидной или вертебробазилярной системы; с вегетососудистыми пароксизмами; с преимущественными психическими расстройствами) и по выраженности симптоматики по стадиям течения (начальных проявлений, субкомпенсации и декомпенсации) [16]. В 2018 г. группой исследователей из Китая предложены диагностические / клинические критерии, которые рекомендованы для внедрения в клиническую практику для раннего выявления и терапии заболевания [1]. Предложенные критерии опираются на классификацию ХНМК с выделением двух подтипов: хронической недостаточности «переднего кровообращения» и ХНМК «заднего кровообращения».

Хроническая недостаточность «переднего кровообращения»:

1. Артерия-мишень расположена в системе внутренних сонных артерий, в которой дисфункция переднего мозга является основным клиническим проявлением.
2. Отсутствие выраженных локализационных неврологических симптомов, таких как положительные сосательный рефлекс или ладонно-подбородочный рефлекс, и активные сухожильные рефлекссы.
3. Наличие / отсутствие лакунарных инфарктов, легкой атрофии головного мозга при нейровизуализации.

Хроническая недостаточность «заднего кровообращения»:

1. Артерия-мишень расположена в вертебробазилярной артериальной системе, в которой основными клиническими проявлениями являются симптомы, связанные с ишемией заднего круга.
2. Наличие / отсутствие инфаркта ствола мозга или мозжечка на нейровизуализации.
3. Доказательство аномалий и заболеваний вертебробазилярных артерий.
4. Диагностические критерии ХНМК адаптированы по D. Zhou et al., 2018 г. [1].

Критерии (А)

1. Общие клинические проявления:
 - головная боль, тяжесть в голове, головокружение;
 - усталость, сонливость в течение всего дня;
 - раздражительность, отсутствие концентрации внимания, нарушения сна, тревога и депрессия;
 - одностороннее онемение лица, рук и ног;
 - слабость или негибкость конечностей;
 - неконтролируемый односторонний спазм конечностей;
 - внезапный обморок или падение;
 - тошнота, рвота, колебания артериального давления;
 - внезапная, преходящая потеря зрения;
 - внезапное изменение личности и мышления;
 - вялость, нарушение работоспособности и памяти, трудности с усвоением новой информации.
2. Клинические проявления нарушений кровообращения в системе внутренних сонных артерий:
 - дисфункции переднего мозга, такие как нарушение памяти, особенно в отношении деталей недавних событий и вновь полученной информации;
 - повторяющиеся вопросы, вялость, снижение работоспособности, концентрации и зрительно-пространственных навыков;
 - эмоциональные нарушения, такие как лабильный аффект, раздражительность, апатия и тревога;
 - расстройства сна, бессонница;
 - изменения личности и психики.
3. Клинические проявления нарушений кровообращения в системе вертебробазилярных артерий:
 - головокружение с тошнотой и рвотой или без них,
 - атаксия, неустойчивость, нарушение равновесия,
 - головная боль,
 - шум в ушах,
 - дизартрия или дисфагия,
 - диплопия, нечеткость зрения,
 - другие двигательные или сенсорные нарушения.

Критерии (Б):

- Возраст пациентов обычно равен или превышает 60 лет (возраст может быть до 45 лет, в зависимости от конкретных обстоятельств).
- Наличие факторов, которые потенциально могут привести к заболеванию, такие как гипертония, диабет, гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, устойчивая гипотензия и периферический атеросклероз, курение.
- Наличие симптомов хронической дисфункции головного мозга, сохраняющиеся не менее 2 мес., такие как голо-

вокружение, головная боль, снижение когнитивных функций, потеря памяти, невнимательность, эмоциональная нестабильность, снижение работоспособности и нарушение сна; вышеуказанные субъективные ощущения.

■ Наличие неврологических симптомов, таких как гиперактивность сухожильного рефлекса, положительного ладонно-подбородочного рефлекса, сосательного рефлекса и/или симптома Россолимо.

■ Наличие стеноза или окклюзии церебральных артерий при ультразвуковом исследовании с транскраниальной доплерографией.

■ Наличие или отсутствие соответствующего инфаркта лакуны / мягкой демиелинизации белого вещества на КТ и/или МРТ.

■ Исследования МРТ ангиографии выявляют стеноз или окклюзию церебральной перфузионной артерии или изменения, связанные с атеросклерозом.

■ Визуализация перфузии подтверждает наличие снижения мозгового кровотока или снижения метаболизма по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

■ Доказана эффективность агентов, которые могут улучшить мозговое кровообращение и метаболиты головного мозга.

■ Необходимо исключить другие заболевания, которые могут вызвать вышеупомянутые проявления.

Предложенное деление ХНМК на 2 типа, вероятно, имеет минусы, т. к. часто встречается диффузное поражение головного мозга, которое трудно связать с той или иной зоной кровоснабжения, повреждение малых сосудов проявляется не только в виде лакунарных инсультов [17]. Однако бесспорным остается факт связи клинических проявлений с факторами риска при отсутствии других причин для появления симптоматики. Современные технологии визуализации (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)) позволяют увидеть изменения церебральной перфузии и метаболизма, структурную целостность паренхимы головного мозга, локализацию и тяжесть сосудистых поражений. Лабораторные исследования, включая генетическое тестирование для ряда пациентов, также необходимы для правильной постановки диагноза.

Сложная иерархия патогенетических механизмов и клинических проявлений заставляет думать о стратегиях медикаментозной терапии с учетом полифункционального действия на все патогенетические механизмы ХНМК. В последние годы в мировой фармацевтике появилось много новых препаратов пептидной природы [18–21]. Человеческий мозг в условиях физиологического стресса не в состоянии обеспечить себя регуляторными нейропептидами. Они способны устранять общую дезинтеграцию во взаимодействии разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Пептиды в качестве молекулярных векторов проникают через гематоэнцефалический барьер, активируются в экспрессированных различными патогенами эндотелиальных клетках. Нейропептидные

препараты имеют способность к селективному связыванию с эндогенными белками, могут образовывать структурные конформации в ответ на различные стимулы в биологической среде, что дает возможность разнообразным терапевтическим применениям пептидных ансамблей. Препараты обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными и противовоспалительными свойствами, отличаются высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций [19–21].

Одним из изученных нейропептидов является препарат Целлекс – полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней¹. Полимодальное действие препарата Целлекс обусловлено наличием нативных тканеспецифических белков и полипептидов стволовых и прогениторных клеток эмбрионального головного мозга свиней. Более короткие пептиды обладают несколькими преимуществами по сравнению с более длинными последовательностями: более высокая стабильность и селективность, лучший профиль токсичности, значительное проникновение в мозг при системном введении [21, 22]. Особенностью этого нейропептида является эмбриональное происхождение, благодаря чему Целлекс обладает индивидуальной тканеспецифической регуляцией, т. к. большая часть белковых молекул препарата – проферменты, относящиеся к классу протеинкиназ и регуляторов клеточного метаболизма, активизирующихся при изменениях тканевого гомеостаза. Белково-полипептидные факторы роста и дифференцировки нервных клеток, регуляторы процессов апоптоза и аутофагии, а также сигнальные белки – митогены и морфогены эмбриогенеза обеспечивают нейропротективное и нейрорепаративное действие препарата. Небольшие пептиды, которые, не будучи собственно нейротрофинами, специфически взаимодействуют с соответствующими рецепторами, стимулируют синтез релизинг активных факторов в соответствующих регионах мозга, обеспечивая самодифференцировку наиболее поврежденных структур [22]. Еще одно достоинство препарата в том, что он одновременно сочетает в себе свойства естественного нейромедиатора (прямое нейропротективное действие) и нейротрофика (вторичная нейропротекция). Прямое действие регуляции концентраций нейротрансмиттеров приводит к торможению содержания возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) и повышению уровня тормозной нейромедиации (гамма-аминомасляной кислоты и таурина). Стимуляция ГАМК-ергической медиации тормозит катионную дестабилизацию мембран нейронального и глиального пула клеток и активирует альтернативные пути синтеза макроэргических молекул – ГТФ за счет запуска аминобутиратного шунта цикла Роберта.

Активация вторичной нейропротекции происходит за счет восстановления сигналов аутофагии, стимуляции процессов синаптогенеза, дендритогенеза и аксоногенеза, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможе-

нием иммуногенной цитотоксичности макрофагов. Снижение астроцитами экспрессии глиофибрилярного кислого белка (GFAP) в очаге некроза ткани мозга и зоны пенумбры уменьшает уровень астроглиоза, регулируя процессы ремиелинизации и восстановления гематоэнцефалического барьера. При этом отмечается тканеспецифическое и системное действие препарата с восстановлением регенеративно-репаративного потенциала клеток мозга, уменьшением числа поврежденных клеток и выраженности перифокального отека зоны пенумбры (позволяет добиться значительного ограничения очага некроза мозговой ткани) с улучшением микроциркуляции и общей перфузии нервной ткани. Этот пептидный регуляторный континуум может развиваться последовательно во времени в виде цепных и каскадных процессов, что перспективно для использования стимуляции нейропластичности у пациентов с поражением центральной и периферической нервной системы сосудистого генеза, способствуя восстановлению двигательной, чувствительной и когнитивной функций [14, 23–26]. В отличие от других препаратов пептидной природы, Целлекс вводится подкожно, что может быть использовано как дополнительный фактор повышения приверженности к терапии, особенно у коморбидных пациентов [25].

Клиническая эффективность препарата доказана в ряде исследований [23–25]. Проведенное клиническое исследование в 2018–2022 гг. CogniCell/2018 подтвердило достоверную нормализацию когнитивных функций у 51,4% пациентов с ХНМК, получавших Целлекс в стандартных дозировках, снижение уровня тревоги и депрессии. Динамика биомаркеров плазмы крови у пациентов с ХНМК на фоне терапии препаратом Целлекс показала нарастание экспрессии глиального фактора роста GDNF в течение всего исследования со снижением концентрации глиального фибриллярного кислого белка GFAP к концу первого курса терапии. Простота дозирования – 0,1 мг/мл 1 р/сут подкожно в течение 10 дней с возможностью повторного курса через 10 дней. Отсутствие серьезных нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий позволяют рекомендовать Целлекс как базовый препарат в комплексной терапии ХНМК.

Проведение как однократного, так и повторного курсов введения препарата Целлекс сопровождается более выраженным клиническим улучшением когнитивных функций, положительной динамикой снижения лабораторных показателей маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с болезнью мелких сосудов [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез нарушений при ХНМК – разрыв равновесия «перетягивание каната» между нервным повреждением и восстановлением нервной системы в продормальной фазе [26]. Нормальные нейронные функции могут быть компенсированы нейропластичностью, которая ограничена функциональной устойчивостью, поэтому

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Целлекс. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grils_View_v2.aspx?routingGuid=072fd979-4b5a-46d8-8af5-4258ba3a38b0

для повышения эффективности терапии ХНМК целесообразно нейропептиды сочетать с антиоксидантами и антигипоксантами, препаратами предшественниками холина [13, 27]. Нельзя недооценивать профилактическую стратегию: медикаментозную (коррекция артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии и т. д.) и немедикаментозную (исключение вредных привычек, нормализацию веса, сна, активные

физические упражнения). Только комплексное воздействие на сложные иерархические процессы ХНМК позволит замедлить прогрессирование заболевания, уменьшить тенденцию к нейродегенерации и повысить качество жизни пациентов.



Поступила / Received 11.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023
Принята в печать / Accepted 03.03.2023

Список литературы / References

- Zhou D., Meng R., Li S.J., Ya J.Y., Ding J.Y., Shang S.L. et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(1):5–17. <https://doi.org/10.1111/cns.12780>.
- Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano C., Anderson J.A. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- Tong X., Yang Q., Ritchey M.D., George M.G., Jackson S.L., Gillespie C., Merritt R.K. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E52. <https://doi.org/10.5888/pcd16.180411>.
- Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):4–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-4-9>.
- Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии головного мозга. *Врач.* 2008;(8):27–32. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_12952445_20568520.pdf.
- Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
- Putilina M.V. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
- Golanov E., Regnier-Golanov A., Britz G. Multifactorial neuroprotection: Does the brain have an answer? *Conditioning Medicine.* 2019;2(2):75–89. Available at: https://www.researchgate.net/publication/332971133_Conditioning_Medicine_Multifactorial_neuroprotection_Does_the_brain_have_an_answer.
- Hannan M.A., Dash R., Sohag A.A.M., Haque M.N., Moon I.S. Neuroprotection Against Oxidative Stress: Phytochemicals Targeting TrkB Signaling and the Nrf2-ARE Antioxidant System. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:116. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00116>.
- Favreault M.M., Johnson R.W. The Risk and Costs of Severe Cognitive Impairment at Older Ages: Literature Review and Projection Analyses. *Urban Institute.* 2021. Available at: <https://aspe.hhs.gov/reports/risk-costs-severe-cognitive-impairment-older-ages-literature-review-projection-analyses-0>.
- Dutta R. Central nervous system diseases associated with blood brain barrier breakdown - A Comprehensive update of existing literature. *J Neurosci Neurol Disord.* 2020;4:053–062. <https://doi.org/10.29328/journal.jnnd.1001035>.
- Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., Nelson A.R., Zlokovic B.V. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019;99(1):21–78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>.
- Crockett A.M., Ryan S.K., Vázquez A.H., Canning C., Kanyuch N., Kebir H. et al. Disruption of the blood-brain barrier in 22q11.2 deletion syndrome. *Brain.* 2021;144(5):1351–1360. <https://doi.org/10.1093/brain/awab055>.
- Giacobbo L.B., Doorduyn J., Klein H.C., Dierckx R.A.J.O., Bromberg E., de Vries E.F.J. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2019;56(5):3295–3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>.
- Profaci C.P., Munji R.N., Pulido R.S., Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *J Exp Med.* 2020;217(4):e20190062. <https://doi.org/10.1084/jem.20190062>.
- Путилина М.В. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(12–2):64–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pywskz>.
- Putilina M.V. Neuroplasticity as a basis for early rehabilitation of patients after a stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(12–2):64–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pywskz>.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 328 с. Режим доступа: <https://med-books.by/nevrologiya/2350-ishemiya-golovno-mozga-gusev-ei-skvorcova-vi-2001-god-328-s.html>.
- Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral ischemia.* Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. Available at: <https://med-books.by/nevrologiya/2350-ishemiya-golovno-mozga-gusev-ei-skvorcova-vi-2001-god-328-s.html>.
- Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Putilina M.V. Current concepts about small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Семенов В.А., Рудаков К.В. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):42–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., Semenov V.A., Rudakov K.V. Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(8):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142>.
- Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>.
- Khavinson V.Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(3):165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>.
- Zhou X., Smith Q.R., Liu X. Brain-penetrating peptides and peptide-drug conjugates for overcoming the blood-brain barrier and target CNS diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2021;13(4):e1695. <https://doi.org/10.1002/wnan.1695>.
- Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2700–2707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.052>.
- Soudy R., Kimura R., Patel A. Short amylin receptor antagonist peptides improve memory deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Sci Rep.* 2019;9(1):10942. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47255-9>.
- Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Ханмурзаева С.Б., Митяева Е.В., Чипова Д.Т., Малашенков Н.Д. Результаты оценки эффективности применения препарата Целлекс у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(1):67–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301167>.
- Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B., Mityaeva E.V., Chipova D.T., Malashenkov N.D. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(1):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301167>.
- Абусева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни.* 2016;2:29–34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-tselleks-u-patsientov-s-hronicheskoy-ishemiy-golovno-mozga-i-umerennymi-kognitivnymi-narusheniyami>.
- Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.R., Umarova H.Ya. The use of the drug Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. *Nervous Diseases.* 2016;2:29–34. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-tselleks-u-patsientov-s-hronicheskoy-ishemiy-golovno-mozga-i-umerennymi-kognitivnymi-narusheniyami>.
- Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):40–44.

- Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on the recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44>.
26. Tanaka M., Vécsei L. Editorial of Special Issue Dissecting Neurological and Neuropsychiatric Diseases: Neurodegeneration and Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6991. <https://doi.org/10.3390/ijms23136991>.
27. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crssr470786300>.
- Putilina M.V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crssr470786300>.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru