

Обоснованная терапия додементных когнитивных нарушений блокаторами кальциевых каналов

Ю.В. Житкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, zhitkova@mail.ru

¹ Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12а

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Резюме

Додементные когнитивные нарушения являются важной частью спектра когнитивных нарушений как наиболее перспективные в плане предотвращения конверсии в деменцию. Вместе с тем лечение додементных когнитивных нарушений представляет определенные трудности в связи с отсутствием четких лекарственных стратегий с высоким уровнем доказательности. Согласно действующим клиническим рекомендациям первоочередное значение в лечении додементных когнитивных нарушений имеет коррекция модифицируемых факторов риска прогрессирования когнитивных нарушений и нелекарственные методы терапии. Тем не менее существует большая потребность в получении доказательств патогенетически обоснованного применения лекарств с потенциально эффективным механизмом действия. Универсальным и ранним патогенетическим событием при многих заболеваниях ЦНС, приводящих к развитию когнитивных нарушений, в т. ч. болезни Альцгеймера, является дисгомеостаз кальция. В этой связи применение лекарств, регулирующих обмен кальция в нейронах в лечении пациентов с додементными когнитивными нарушениями, особенно препаратов с высокой проникающей способностью в мозговой кровоток, является потенциально обоснованным. В статье проведен обзор данных современных исследований, изучающих эффективность и безопасность нимодипина – селективного блокатора кальциевых каналов II класса. Приведены примеры использования нимодипина в лечении и профилактике додементных синдромов различного генеза: болезни Альцгеймера, хронической церебральной гипоперфузии, постлучевой и постоперационной когнитивной дисфункции и др. Приведены экспериментальные данные о применении нимодипина в профилактике послеоперационного делирия у пожилых и в терапии некогнитивных неврологических расстройств. Дано обоснование перспектив расширения области применения и направления для дальнейшего исследования нимодипина.

Ключевые слова: дисгомеостаз Ca²⁺, болезнь Альцгеймера, некогнитивные неврологические расстройства, послеоперационный делирий, нимодипин

Для цитирования: Житкова Ю.В. Обоснованная терапия додементных когнитивных нарушений блокаторами кальциевых каналов. *Медицинский совет.* 2023;17(3):38–43. <https://doi.org/10.21518/ms2023-067>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Substantiated therapy of pre-dementia cognitive impairment with calcium-channel blockers

Yuliya V. Zhitkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, zhitkova@mail.ru

¹ Interregional Clinical Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

Abstract

Pre-dementia cognitive impairments are a significant part of a cognitive impairment range, considered the most perspective in terms of conversion into dementia prevention. At the same time pre-dementia cognitive impairment treatment presents certain difficulties in connection with the absence of precise medicinal strategies with the high evidence level. According to current clinical recommendations, the priority in cognitive pre-dementia treatment lies in the correction of modifiable risk factors of cognitive impairment progression and non-drug therapy methods. Nevertheless, there is a great need in receiving the proofs of pathogenetically justified use of drugs with a potentially effective mechanism of action. Universal and early pathogenetical mechanism of many diseases of central nervous system, leading to the development of cognitive impairments, including Alzheimer's disease, is Ca²⁺ dyshomeostasis. In this connection, the use of drugs, regulating Ca²⁺ metabolism in neurons in treatment of patients with pre-dementia cognitive impairments, especially high brain penetrance drugs, is potentially well-grounded. The article gives the data review of modern researches, studying the efficiency and safety of nimodipin – a selective Ca⁺ channel blocker of the 2 class. The article provides examples of the use of nimodipin in treatment and prevention of pre-dementia syndroms of various genesis: Alzheimer's disease, chronic brain hypoperfusion damage, post-radiation and postoperative cognitive dysfunction, etc. The article presents experimental data about nimodipin use in epy prevention of postoperative delirium in elderly people and in epy treatment of non-cognitive neurological disorders. Justification of the perspectives of the application area extension and directions for the further research of nimodipin are as well given in the article.

Keywords: Ca²⁺ dyshomeostasis, Alzheimer's disease, non-cognitive neurological disorders, postoperative delirium, nimodipine

For citation: Zhitkova Yu.V. Substantiated therapy of pre-dementia cognitive impairment with calcium-channel blockers. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-067>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно прогнозам ВОЗ, численность пожилого населения прогрессивно увеличивается во всем мире и одновременно растет количество возраст-ассоциированных заболеваний, в частности когнитивных нарушений. Среди причин тяжелых когнитивных нарушений лидирует болезнь Альцгеймера, являющаяся на сегодняшний день неизлечимым, приводящим к глубокой инвалидности страданием. При отсутствии радикальных методов лечения приобретает особое значение рациональное и обоснованное использование имеющихся на сегодняшний день средств немедикаментозной и медикаментозной поддержки пациентов с когнитивными нарушениями.

Подходы к терапии когнитивных нарушений принципиально различаются в зависимости от степени тяжести когнитивного снижения, влияния когнитивных нарушений на повседневную активность пациента, а также наличия сопутствующих заболеваний [1]. На стадии деменции основу терапии большинства нозологических форм когнитивных нарушений составляют т. н. базисные антидементные препараты: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. Все они обладают высокой степенью доказательности в отношении уменьшения клинических проявлений когнитивных и нейропсихиатрических симптомов деменции, улучшения качества жизни пациентов, снижения нагрузки на ухаживающих лиц. Однако, несмотря на появление публикаций, показывающих потенциал базисных антидементных препаратов в лечении когнитивных нарушений на стадии, не достигающей степени деменции [2–5], рутинное их применение в лечении додементных когнитивных нарушений не рекомендовано ввиду отсутствия убедительного уровня доказательств [1]. Современные рекомендации по лечению когнитивных нарушений на додементной стадии акцентированы на коррекции модифицируемых факторов риска прогрессирования когнитивных нарушений и немедикаментозных воздействиях, таких как диета, физическая активность и стимулирование познавательных функций [1]. В то же время именно додементная стадия когнитивных расстройств вызывает наибольший интерес как максимально перспективная терапевтическая мишень в плане сохранения самостоятельности пациента, отдаления периода инвалидности. На сегодняшний день нет доказанных фармакологических методов предотвращения перехода додементных когнитивных нарушений в деменцию, тем не менее первоочередной задачей в ведении пациента с додементными когнитивными нарушениями является использование всех известных подходов, минимизирующих клинические проявления и повышающих адаптацию пациента, включая применение патогенетически обосно-

ванных лекарственных средств. Одним из таких лекарств, получившим широкое применение в реальной клинической практике, является селективный блокатор кальциевых каналов II класса нимодипин (Нимопин, «ЕСКО ФАРМА», ООО). С целью улучшения когнитивных функций, в т. ч. у пожилых пациентов, рекомендованный режим приема Нимопина 30 мг три раза в сутки внутрь независимо от приема пищи длительным курсом, максимальная продолжительность которого неограниченна. Для снижения риска нежелательных явлений интервалы между приемами разовой дозы Нимопина должны составлять не менее 4 ч. Использование Нимопина рекомендовано как в режиме монотерапии на стадии додементных когнитивных нарушений, так и в качестве адъювантной терапии на стадии деменции совместно с базисными антидементными препаратами. Известно, что нозологический спектр додементных когнитивных нарушений очень широк, и в этой связи возникает вопрос об обоснованном применении селективных блокаторов кальциевых каналов, в частности нимодипина (Нимопин), в лечении когнитивных нарушений различного генеза, особенно болезни Альцгеймера как самой распространенной причины деменции.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И Кальциевый дисгомеостаз

Несмотря на то что болезнь Альцгеймера изучают уже более ста лет, до сих пор неизвестны причины возникновения данной патологии. Гипотеза о том, что нарушение регуляции кальция приводит к нейродегенерации, впервые была предложена доктором Хачатуряном в середине 80-х гг. [6, 7] на основании предшествующих важных экспериментальных исследований [8, 9]. Он предположил, что устойчивый дисбаланс клеточного кальция может нарушить нормальные функции нейронов, что в конечном итоге приведет к нейродегенеративным заболеваниям, включая болезнь Альцгеймера. Сохранение внутриклеточного гомеостаза кальция имеет важное значение для функции нейронов, их выживания и является основным компонентом синаптической передачи [10]. Нейрональная передача сигналов кальция включает сложное взаимодействие между притоком кальция через плазматическую мембрану через потенциалзависимые кальциевые каналы, NMDA-рецепторы и высвобождением кальция из внутриклеточных запасов посредством инозитола [11]. Связь между патогенезом болезни Альцгеймера и кальцием была продемонстрирована в работе N. Arispe в 1993 г. [12], где было показано, что возрастные изменения в митохондриях нейронов и дефицит энергии в клетке способствуют повышенной экспозиции фосфатидилсерина на клеточной мембране, что в свою очередь увеличивает способность

амилоида β связываться с клеточной мембраной, встраиваться в нее и образовывать кальцийпропускающие каналы, что в конечном счете приводит к входу кальция в клетки и смерти нейронов. Другая потенциальная связь кальция и болезни Альцгеймера была показана на пациентах с наследственной формой болезни Альцгеймера, имеющих мутации в белках пресенилинах. В норме пресенилины выполняют роль пассивных каналов утечки кальция из эндоплазматического ретикулума, а некоторые ассоциированные с болезнью Альцгеймера мутации нарушают данную функцию пресенилинов, вызывая тем самым переполнение эндоплазматического ретикулума кальция, нарушают работу депо-управляемого входа кальция в клетку [13–22]. Однако, несмотря на то что уже более 30 лет сообщалось о различных видах нарушений обмена кальция в нейронах при болезни Альцгеймера [23], постулировалась гипотеза «амилоидного каскада», согласно которой продукция амилоида β в головном мозге нейротоксична и вызывает атрофию нейронов и деменцию, а амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубочки были приняты за основные патологические признаки заболевания. Тем не менее испытания лекарств, нацеленных на амилоид β , в большинстве случаев оказались безуспешными. На сегодняшний день многие исследования показали, что Ca^{2+} -дисгомеостаз и потеря синапсов являются ранним событием, лежащим в основе цитотоксичности нейронов, и возникают раньше, чем отложение бляшек и нейрофибриллярных клубочков [24–28]. Двухлетнее наблюдение за пациентами, принимающими различные блокаторы кальциевых каналов, показало снижение риска развития деменции, психотических и аффективных расстройств [29]. При этом риски развития неврологических и психических заболеваний были на 12% ниже у лиц, принимающих селективные блокаторы кальциевых каналов с высокой проникающей способностью в мозговой кровоток, например нимодипин. У пациентов, которым неврологический или психиатрический диагноз был выставлен до начала приема селективных блокаторов кальциевых каналов, наблюдалось клинически значимое улучшение. Таким образом, несмотря на то что до сих пор нет единого мнения о молекулярных механизмах перегрузки нейронов кальцием, вызывающей ремоделирование сигнальных путей с эксайтотоксичностью и нарушением памяти при болезни Альцгеймера, препараты, направленные на коррекцию аномалий обмена кальция, могут обеспечить альтернативную терапевтическую стратегию, а возможно, и профилактику болезни Альцгеймера.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ Кальциевых каналов: настоящее и будущее

Современное понимание патогенеза многих заболеваний, приводящих к когнитивным нарушениям, свидетельствует об общности ключевых звеньев патофизиологического континуума, таких как ишемия, нейровоспаление, апоптоз, амилоидоз и др., что открывает возможность использовать единые стратегии терапии. Традиционное применение нимодипина в лечении вазоспазма для улуч-

шения исходов церебральной ишемии и субарахноидального кровоизлияния хорошо себя зарекомендовало и широко используется. Недавнее исследование показало способность нимодипина не просто улучшать мозговое кровообращение пациентов после субарахноидального кровоизлияния, но и восстанавливать ишемически поврежденные нейроны и когнитивные функции [30]. Данные других исследований [31, 32] свидетельствуют о том, что блокатор кальциевых каналов L-типа нимодипин полезен для предотвращения когнитивных нарушений, связанных с диабетической энцефалопатией, посредством модуляции нарушенного гомеостаза кальция. Предварительные исследования показывают, что нимодипин может также улучшать кальций-зависимые формы синаптической пластичности в гиппокампе крыс с диабетом и его введение животным с диабетом снижает выработку активных форм кислорода и перекисное окисление липидов [32].

Универсальным ответом на повреждение тканей и важнейшим фактором многих заболеваний ЦНС является нейровоспаление [33]. Лечение нимодипином приводило к улучшению синаптической функции, пространственной памяти и снижению провоспалительных маркеров у крыс с хроническим нейровоспалением [34]. Дисгомеостаз кальция приводит также к нарушению фолдинга белков, накоплению неправильно скрученных белков в эндоплазматическом ретикулуме. Для восстановления гомеостаза эндоплазматического ретикулума клетки обладают высокоспецифичной системой контроля качества, называемой ответом на разворачивание белка, или *unfoldproteinresponse* (UPR). В случае длительного стресса эндоплазматического ретикулума или неисправности UPR активируется передача сигналов апоптоза, опосредованного CCAAT-enhancer-bindingprotein homologous protein (CHOP) и binding immunoglobulin protein (BiP). В исследовании, изучающем стресс эндоплазматического ретикулума методом стереотаксической хирургии, крысам вводили микроинъекции амилоида β в энторинальную кору, а затем в течение одной недели ежедневно вводили 30 мкг исрадипина, нимодипина или плацебо. У крыс, получивших дозу амилоида, развилось пассивное избегание, дефицит памяти и узнавания по сравнению с контрольной группой, повысился уровень BiP и CHOP в гиппокампе, снизилась активность protein disulfide isomerase (PDI) и уровень глутатиона. Однако лечение блокаторами кальциевых каналов привело к полному регрессу клинических симптомов, восстановлению активности PDI и глутатиона до уровня группы контроля [35]. Результаты другого исследования показали, что нимодипин оказывает нейропротективный эффект и защищает мозг от хронического гипоперфузионного повреждения и связанных с ним когнитивных нарушений путем подавления аутофагии и активации сигнального пути Akt/CREB [36]. Нейропротективный эффект нимодипина подтвержден также в исследованиях, изучавших эффективность превентивного применения нимодипина в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции у старых крыс [37, 38]. В сравнительно недавно опубликованных работах показано, что применение комбинированной

терапии нимодипином совместно с акупунктурой у пациентов с легкими когнитивными нарушениями после ишемического инсульта [39] и нимодипином в комбинации с розувастатином у пациентов с болезнью мелких сосудов показало лучший результат в отношении улучшения когнитивных функций в сравнении с монотерапией [40]. Полученные данные подчеркивают преимущества комплексного подхода в лечении пациентов с додементными когнитивными нарушениями, включающего коррекцию факторов риска, этиотропную и патогенетическую терапию. Важным открытием явилась способность нимодипина предотвращать развитие когнитивных нарушений после облучения головного мозга [41]. Лучевая терапия, как известно, используется в комплексном лечении опухолей головного мозга, но часто дает осложнения в виде когнитивного снижения, молекулярные механизмы развития которого четко не определены. Протективное действие нимодипина у пациентов, подвергшихся лучевой терапии, создает перспективы для улучшения исходов лечения и повышения качества жизни пациентов. Другое исследование показало профилактическое действие нимодипина в отношении развития послеоперационного делирия у пожилых пациентов, перенесших общий наркоз [42]. Пациентам группы наблюдения вводили внутривенно нимодипин 7,5 мг/ч за 30 мин до анестезии, в то время как группе контроля вводили равный объем физиологического раствора. Несколько раз в течение операции и после ее завершения проводили забор крови для исследования газового состава крови с расчетом показателей церебрального кислородного обмена, измеряли уровень белков S100b и GFAP – важнейших биомаркеров повреждения ткани мозга. В группе лечения частота послеоперационного делирия была статистически значимо меньше, уровень белков S100b и GFAP был ниже в сравнении с контрольной группой. Авторы предположили связь протективного действия нимодипина с уменьшением апоптоза и улучшением церебрального метаболизма кислорода. В исследовании L. Moreno 2018 г. [43] были разработаны и впервые использованы пегилированные наночастицы в качестве пероральных носителей нимодипина NMD-NP/PEG, что в семь раз увеличило его пероральную биодоступность. Авторами также было продемонстрировано защитное действие NMD-NP/PEG против нарушений памяти, вызванных хроническим введением кортикостерона у мышей. Интересные данные были получены в исследовании, изучавшем влияние нимодипина на восстановление неврологических функций при рассеянном склерозе. У крыс с экспериментальной моделью рассеянного склероза на фоне терапии нимодипином улучшалась оксигенация и перфузия ткани мозга, уменьшался процесс демиелинизации, восстанавливались нарушенные двигательные функции [44]. Возможно, область применения нимодипина не ограничится лечением вазоспазма и когнитивных нарушений, полученные данные открывают возможности для перепрофилирования нимодипина в средство помощи пациентам с рассеянным склерозом. Отдельного внимания заслуживает обсуждение безопасности применения нимодипина у пациентов с хронической церебраль-

ной гипоперфузией, особенно у пожилых. Вызванная нимодипином артериальная гипотензия способна усугубить церебральную гипоперфузию, нарушить цереброваскулярный резерв и спровоцировать острую ишемию мозга либо существенно усилить клинические проявления хронического нарушения мозгового кровообращения. В этой связи данной категории пациентов нимодипин может быть противопоказан либо должен применяться с особенной осторожностью. В то же время в эксперименте на мышцах было показано, что острая артериальная гипотензия, вызванная нимодипином, протекала без когнитивных нарушений в отличие от артериальной гипотензии, вызванной нитроглицерином [45]. По-видимому, даже в условиях острой гипотензии нимодипин сохраняет свои протективные свойства и выступает как потенциальное средство сохранения когнитивных функций.

Однако высокий интерес к нимодипину в связи с появлением новых данных об эффективности в лечении когнитивных нарушений и не только спровоцировал и рост числа необоснованных назначений. Аргентинские ученые провели оригинальное исследование среди врачей, которых рандомно поделили на две группы: первой группе была предоставлена полная доказательная информация о нимодипине, второй – только общая информация о риске передозировки нимодипина у пожилых. В результате в течение 6 мес. количество необоснованных назначений нимодипина снизилось в обеих группах, но в первой группе на 11,3% больше, чем во второй. Кроме того, экономическая годовая выгода составила 234 893,35 долл. (95% ДИ, от 225 565,35 до 237 112,30 долл.) [46]. Настоящее исследование демонстрирует рациональный подход к назначению нимодипина, основанный на анализе доказательной базы данных и конкретной клинической ситуации, что делает применение нимодипина рентабельным и обоснованным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется острая потребность в разработке таргетной терапии большинства нозологических форм когнитивных нарушений, особенно на додементной стадии. Данные многочисленных исследований указывают на высокий потенциал селективного блокатора кальциевых каналов нимодипина (Нимопин) в лечении и профилактике неврологических и нейропсихиатрических синдромов, связанных с дисгомеостазом кальция, в т. ч. додементных стадий болезни Альцгеймера. Эффективность и безопасность нимодипина в лечении додементных когнитивных нарушений различного генеза, показанная многими исследователями, побуждает инициировать рандомизированные клинические исследования для получения более убедительной доказательной базы, а также открывает перспективы для новых исследований по расширению области применения нимодипина. 

Поступила / Received 09.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Левин О.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. *Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации*. 2020. 317 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/890/original/Клинические_рекомендации_Когнитивные_расстройства_у_лиц_пожилого_и_старческого_возраста.pdf?1614860915.
- Ткачева О.Н., Yakhno N.N., Neznanov N.G., Levin O.S., Gusev E.I., Martynov M.Yu. et al. *Cognitive disorders in elderly and senile patients: clinical guidelines*. 2020. 317 с. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/890/original/Клинические_рекомендации_Когнитивные_расстройства_у_лиц_пожилого_и_старческого_возраста.pdf?1614860915.
- Мхитарян Э.А., Чердак М.А. Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства. *Эффективная фармакоотерапия*. 2020;16(23):22–28. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/89d/Mhitarayan.pdf>.
- Mkhitarayan E.A., Cherdak M.A. New Options for Differential Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease at the Stage of Mild Cognitive Impairment. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(23):22–28. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/89d/Mhitarayan.pdf>.
- Пилипович А.А. Мемантин в терапии когнитивных расстройств. *Доктор Ру*. 2017;8(137):50–58. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/en/catalog/psikhiatriya/memantin-v-terap>.
- Pilipovich A.A. Memantine in the Treatment of Cognitive Disorders. *Doctor Ru*. 2017;8(137):50–58. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/en/catalog/psikhiatriya/memantin-v-terap>.
- Russ T.C., Morling J.R. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.2(9):CD009132. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009132.pub2>.
- Raschetti R., Albanese E., Vanacore N., Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: A systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007;4(11): e338. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040338>.
- Khachaturian Z.S. Hypothesis on the regulation of cytosol calcium concentration and the aging brain. *Neurobiol Aging*. 1987;8:345–346. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(87\)90073-x](https://doi.org/10.1016/0197-4580(87)90073-x).
- Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;568:1–4. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb12485.x>.
- Landfield P.W., Pittler T.A. Prolonged Ca²⁺-dependent after hyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats. *Science*. 1984;226:1–4. <https://doi.org/10.1126/science.6494926>.
- Landfield P.W. Increased calcium current hypothesis of brain aging. *Neurobiol Aging*. 1987;8:346–347. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(87\)90074-1](https://doi.org/10.1016/0197-4580(87)90074-1).
- Berridge M.J. Neuronal calcium signaling. *Neuron*. 1998;21(1):13–26. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80510-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80510-3).
- Bezprozvanny I., Mark P., Mattson Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):454–463. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.005>.
- Arispe N., Rojas E., Pollard H.B. Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(2):567–571. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.2.567>.
- Ito E., Oka K., Etcheberrygaray R., Nelson T.J. Internal Ca²⁺ mobilization is altered in fibroblasts from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(2):534–538. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.2.534>.
- Leissring M.A., Paul B.A., Parker I., Cotman C.W. Alzheimer's presenilin-1 mutation potentiates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated calcium signaling in *Xenopus* oocytes. *J Neurochem*. 1999;72(3):1061–1068. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0721061.x>.
- Stutzmann G.E., Caccamo A., LaFerla F.M., Parker I. Dysregulated IP₃ signaling in cortical neurons of knock-in mice expressing an Alzheimer's-linked mutation in presenilin1 results in exaggerated Ca²⁺ signals and altered membrane excitability. *J Neurosci*. 2004;24(2):508–513. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4386-03.2004>.
- Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A., Oddo S. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca²⁺ disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*. 2006;26(19):5180–5189. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0739-06.2006>.
- Leissring M.A., Akbari Y., Fanger C.M., Cahalan M.D. Capacitative calcium entry deficits and elevated luminal calcium content in mutant presenilin-1 knockin mice. *J Cell Biol*. 2000;149(4):793–798. <https://doi.org/10.1083/jcb.149.4.793>.
- Yoo A.S., Cheng I., Chung S., Grenfell T.Z. Presenilin-mediated modulation of capacitative calcium entry. *Neuron*. 2000;27(3):561–572. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00660-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00660-0).
- Nelson O., Tu H., Lei T., Bentahir M. Familial Alzheimer disease-linked mutations specifically disrupt Ca²⁺ leak function of presenilin 1. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1230–1239. <https://doi.org/10.1172/JCI30447>.
- Nelson O., Supnet C., Liu H., Bezprozvanny I. Familial Alzheimer's disease mutations in presenilins: effects on endoplasmic reticulum calcium homeostasis and correlation with clinical phenotypes. *J Alzheimer's Dis*. 2010;21(3):781–793. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100159>.
- Zhang H., Sun S., Herreman A., De Strooper B. Role of presenilins in neuronal calcium homeostasis. *J Neurosci*. 2010;30(25):8566–8580. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1554-10.2010>.
- Nelson O., Supnet C., Tolia A., Horre K. Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore. *J Biol Chem*. 2011;286(25):22339–22347. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.243063>.
- Peterson C., Gibson G., Blass J. Altered calcium uptake in cultured skin fibroblasts from patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1985;312:1063–1065. <https://doi.org/10.1056/NEJM198504183121618>.
- Полугаева Е.А., Власова О.Л., Безprozvanny И.Б. Роль внутриклеточного кальция в развитии патогенеза болезни Альцгеймера. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки*. 2014;189(1):79–90. Режим доступа: https://phymath.spbstu.ru/userfiles/files/volume/ph_1_2014.pdf.
- Popugaeva E.A., Vlasova O.L., Bezprozvanny I.B. The role of intracellular calcium in the development of Alzheimer disease pathogenesis. *St Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics*. 2014;189(1):79–90. (In Russ.) Available at: https://phymath.spbstu.ru/userfiles/files/volume/ph_1_2014.pdf.
- Casella R., Cecchi C. Calcium Dyshomeostasis in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4914. <https://doi.org/10.3390/ijms22094914>.
- Nanclares C., Baraibar A.M., Araque A., Kofuji P. Dysregulation of Astrocyte-Neuronal Communication in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7887. <https://doi.org/10.3390/ijms22157887>.
- Tong B.C.-K., Wu A.J., Li M., Cheung K.-H. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *BBA – Molecular Cell Research*. 2018;1865:1745–1760. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.07.018>.
- Boeckel G.R., Ehrlich B.E. NCS-1 is a regulator of calcium signaling in health and disease. *BBA – Molecular Cell Research*. 2018;1865:1660–1667. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.05.005>.
- Colbourne L., Harrison P.J. Brain-penetrant calcium channel blockers are associated with a reduced incidence of neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2022;27(9):3904–3912. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01615-6>.
- Li J.-W., Ren S.-H., Ren J.-R., Zhen Z.-J., Li L.-R., Hao X.-D., Ji H.-M. Nimodipine Improves Cognitive Impairment After Subarachnoid Hemorrhage in Rats Through IncRNA NEAT1/miR-27a/MAPT Axis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:2295–2306. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S248115>.
- Biessels G.J., ter Laak M.P., Hamers F.P., Gispen W.H. Neuronal Ca²⁺ dysregulation in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol*. 2002;447(2–3):201–209. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01844-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01844-7).
- Singhal K., Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis. *J Neurosci Res*. 2015;93(2):296–308. <https://doi.org/10.1002/jnr.23478>.
- Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р., Есин О.Р. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):107–112. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107>.
- Esin R.G., Safina D.R., Khakimova A.R., Esin O.R. Neuroinflammation and neuropathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107>.
- Hopp S.C., D'Angelo H.M., Royer S.E., Kaercher R.M., Crockett A.M., Adzovic L., Wenk G.L. Calcium dysregulation via L-type voltage-dependent calcium channels and ryanodine receptors underlies memory deficits and synaptic dysfunction during chronic neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2015;12:56. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0262-3>.
- Ghanbari-Maman A., Ghasemian-Roudsari F., Aliakbari S., Gholami Pourbadie H., Khodaghali F., Shaerzadeh F., Daftari M. Calcium Channel Blockade Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress in the Hippocampus Induced by Amyloidopathy in the Entorhinal Cortex. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(3):1466–1476. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.111532.15216>.
- Hu M., Liu Z., Lv P., Wang H., Zhu Y., Qi Q. et al. Nimodipine activates neuroprotective signaling events and inactivates autophages in the VCID rat hippocampus. *Neuro Res*. 2017;39(10):904–909. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1356157>.
- Zhang Q., Li Y., Bao Y., Yin C., Xin X., Guo Y. et al. Pretreatment with nimodipine reduces incidence of POCD by decreasing calcineurin mediated hippocampal neuroapoptosis in aged rats. *BMC Anesthesiology*. 2018;18:42. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0501-0>.
- Zhang Q., Tianbao Y., Yanan L., Xi X., Jinhua H., Qiujuan W. Pre-treatment with nimodipine and 7.5% hypertonic saline protects aged rats against postoperative cognitive dysfunction via inhibiting hippocampal neuronal apoptosis. *Behav Brain Res*. 2017;15(321):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.029>.

39. Wang S., Yang H., Zhang J., Zhang B., Liu T., Gan L., Zheng J. Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):361. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1337-0>.
40. Zhang J., Liu N., Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Med.* 2019;61(4):439–443. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03475-4>.
41. Tong J., Li J., Zhang Q.-S., Yang J.-K., Zhang L., Liu H.-Y. et al. Delayed cognitive deficits can be alleviated by calcium antagonist nimodipine by downregulation of apoptosis following whole brain radiotherapy. *Oncology Letters.* 2018;16:2525–2532. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8968>.
42. Li Y.-N., Zhang Q., Yin C.-P., Guo Y.-Y., Huo S.-P., Wang L., Wang Q.-J. Effects of nimodipine on postoperative delirium in elderly under general anesthesia. *Medicine.* 2017;96:19(e6849). <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000006849>.
43. Moreno L.C.G.E.A.I., Solas M., Martínez-Ohárriz M.C., Muñoz E., Santos-Magalhães N.S., Ramirez M.J., Irache J.M. Pegylated nanoparticles for the oral delivery of nimodipine: Pharmacokinetics and effect on the anxiety and cognition in mice. *Int J Pharm.* 2018;543(1–2):245–256. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.048>.
44. Desai R.A., Davies A.L., Rossi N.D., Tachrount M., Dyson A., Gustavson B. et al. Nimodipine Reduces Dysfunction and Demyelination in Models of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2020;88:123–136. <https://doi.org/10.1002/ana.25749>.
45. Haile M., Galoyan S., Li Y.-S., Cohen B.H., Quartermain D., Blanck T., Bekker A. Nimodipine-Induced Hypotension but Not Nitroglycerin-Induced Hypotension Preserves Long- and Short-Term Memory in Adult Mice. *Anesth Analg.* 2012;114(5):1034–1041. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824b2b05>.
46. Torrente F., Bustin J., Triskier F., Ajzenman N., Tomio A., Mastai R., Lopez Boo F. Effect of a Social Norm Email Feedback Program on the Unnecessary Prescription of Nimodipine in Ambulatory Care of Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2027082. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27082>.

Информация об авторе:

Житкова Юлия Владимировна, д.м.н., врач-невролог поликлинического отделения, Межрегиональный клинично-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, Республика Татарстан, ул. Карбышева, д. 12а; ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; zhitkova@mail.ru

Information about the author:

Yuliya V. Zhitkova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist of the Outpatient Department, Interregional Clinical Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; Teaching Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; zhitkova@mail.ru