

Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств

А.А. Смирнова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>, aaa.smirnova@gmail.com

С.А. Живолупов², <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

¹ Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

В статье изложены современные представления о патогенезе когнитивных расстройств при цереброваскулярной патологии на клеточном уровне. Дисфункция нейроваскулярных единиц ассоциирована с нарушением микрогемодикуляции, гипоксией, дефицитом энергетических ресурсов, развитием нейровоспаления, увеличением синтеза оксида азота и оксидативным стрессом, глутаматной эксайтотоксичностью, внутриклеточным накоплением кальция, эндотелиальной дисфункцией, нарушением ликвороциркуляции, венозного оттока из полости черепа и утилизации продуктов метаболизма головного мозга, в том числе неправильно сконформированных белков. Вышеперечисленное определяет возможность сочетанного развития цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, прежде всего болезни Альцгеймера. В настоящее время в качестве основной причины когнитивных расстройств рассматривается смешанное (сосудисто-нейродегенеративное) повреждение головного мозга, что подтверждено данными патологоанатомических исследований. Патогенетическая терапия деменции ингибиторами холинэстеразы и мемантином не позволяет устранить когнитивный дефект, а лишь замедляет сроки его прогрессии. Невозможность восстановления преморбидного уровня повседневной активности пациента при терапии когнитивных нарушений на стадии деменции диктует необходимость применения адъювантных ноотропных и нейропротекторных средств до срыва функционального резерва, т. е. на стадии умеренных когнитивных расстройств. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота обладает ноотропным, транквилизирующим, психостимулирующим и антиоксидантным свойством. Исследования последнего десятилетия доказали способность никотиноил гамма-аминомасляной кислоты подавлять нейровоспаление и апоптоз клеток центральной нервной системы, повышать экспрессию ангиогенных и цитоскелетных белков, нормализовать проницаемость гематоэнцефалического барьера, что может быть использовано для улучшения функции нейроваскулярных единиц и коррекции сосудисто-нейродегенеративных когнитивных нарушений. Малое количество лекарственных взаимодействий никотиноил гамма-аминомасляной кислоты позволяет включать ее в комплексную терапию коморбидных пациентов.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, терапия когнитивных нарушений, никотиноил гамма-аминомасляная кислота

Для цитирования: Смирнова А.А., Живолупов С.А. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет.* 2023;17(6):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents

Anastasia A. Smirnova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>, aaa.smirnova@gmail.com

Sergey A. Zhivolupov², <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

¹ Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The article presents modern ideas about the pathogenesis of cognitive disorders in cerebrovascular pathology at the cellular level. Dysfunction of neurovascular units is associated with impaired microcirculation, hypoxia, deficiency of energy resources, development of neuroinflammation, increased nitric oxide synthesis and oxidative stress, glutamate excitotoxicity, intracellular calcium accumulation, endothelial dysfunction, impaired circulation of cerebrovascular fluid, venous outflow from the cranial cavity and utilization of brain metabolic products, including misshaped proteins. The above determines the possibility of the com-

bined development of cerebrovascular and neurodegenerative diseases, primarily Alzheimer's disease. Currently, mixed (vascular-neurodegenerative) brain damage is considered as the main cause of cognitive disorders, which is confirmed by the data of post-mortem studies. Pathogenetic therapy of dementia with cholinesterase inhibitors and memantine does not eliminate the cognitive defect, but only slows down its progression. The impossibility of restoring the premorbid level of daily activity of the patient in the treatment of cognitive impairment at the stage of dementia dictates the need for the use of adjuvant nootropic and neuroprotective agents until the breakdown of the functional reserve, that is, at the stage of moderate cognitive impairment. Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid has nootropic, tranquilizing, psychostimulant and antioxidant properties. Studies of the last decade have proven the ability of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid to suppress neuroinflammation and apoptosis of cells of the central nervous system, increase the expression of angiogenic and cytoskeletal proteins, normalize the permeability of the blood-brain barrier, which can be used to improve the function of neurovascular units and correct vascular-neurodegenerative cognitive impairment. A small number of drug interactions with nicotinoyl gamma-aminobutyric acid allows it to be included in the complex therapy of comorbid patients.

Keywords: vascular cognitive impairment, cerebrovascular disease, Alzheimer's disease, cognitive impairment therapy, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid

For citation: Smirnova A.A., Zhivolupov S.A. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возраст-зависимые когнитивные расстройства являются одной из основных проблем общественного здравоохранения нашего времени. В 2018 г. количество лиц с когнитивными нарушениями (КН) по всему миру оценивалось в 50 млн чел. [1]; к 2050 г. их число предположительно возрастет в 3 раза с оценкой общего экономического бремени данной медико-социальной проблемы в 4 трлн долл. [1]. По механизму развития выделяют первичные КН, возникшие вследствие нейродегенеративной патологии, и вторичные КН как следствие цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), травм, дефицитарных состояний, приема медикаментов, алкоголя, соматической патологии и т. д. [2]. Отсутствие унифицированных подходов к нейропсихологической диагностике КН умеренного уровня затрудняет их верификацию, сбор сведений об их распространенности и этиопатогенезе [3]. По разным источникам, от 3 до 24% лиц старше 60 лет страдают умеренными КН (УКН) [3]. Риск развития деменции у пациентов с синдромом УКН составляет от 3 до 26% [4–8]; а в 20–40% всех случаев деменция является следствием ЦВЗ [9].

ПАТОГЕНЕЗ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ СВЯЗЬ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Термин «сосудистые КН» (СКН) объединяет весь спектр когнитивных расстройств – от легкого уровня до сосудистой деменции, вызванных либо только воздействием сосудистых факторов риска, либо их комбинацией с нейродегенеративным процессом [10]. При этом КН входят в состав клинической картины болезни малых сосудов (подкорковый вариант СКН), атеросклеротического поражения крупных артерий, кровоизлияний в головной мозг, ишемических, кардиоэмболических и более редких вариантов инсульта, мультиинфарктного поражения головного мозга или комбинации вышеописанных патогенетических форм [11–13].

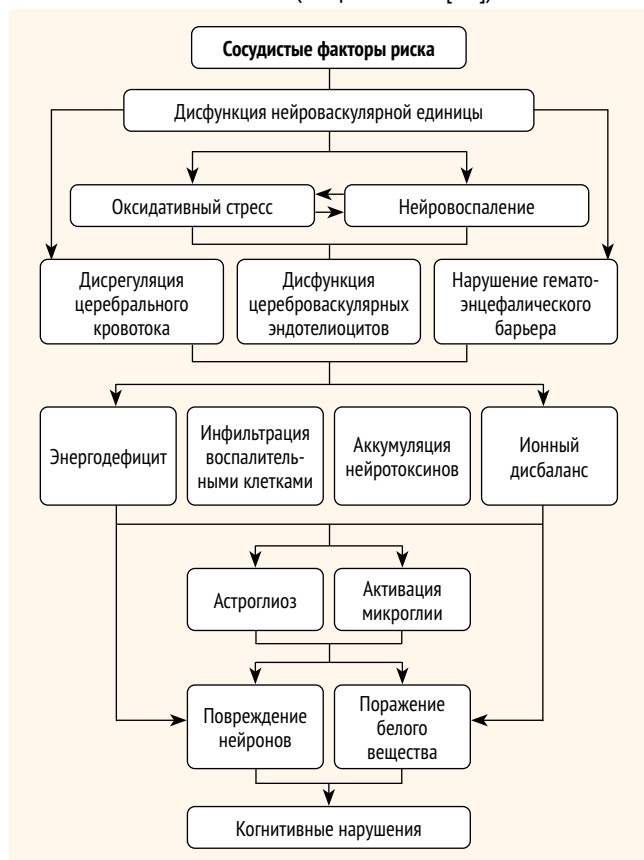
Однако существуют большие индивидуальные различия в формировании когнитивного дефицита в ответ на различные цереброваскулярные события; не установлены точные пороговые размеры ишемически-гипоксического или геморрагического поражения вещества головного мозга, лежащие в основе когнитивного снижения [9]. Наибольшая связь между локализацией очаговых изменений вещества головного мозга и последующим развитием КН наблюдается в случае инфарктов в так называемых стратегических зонах, расположенных в таламусе, угловой извилине и базальных ганглиях [14, 15]. При данной патологии происходит разобщение корково-подкорковых нейрональных сетей, по-видимому, играющих ключевую роль в поддержании адекватного когнитивного функционирования [16]. КН при хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) также описывают как результат дезорганизации связей лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения) вследствие диффузного повреждения подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и базальных ганглиев [17, 18].

Точный механизм развития когнитивных расстройств при ЦВЗ требует уточнения. Тем не менее известно, что нарушение микрогемодинамики, гипоксия, дефицит энергетических ресурсов, глутаматная эксайтотоксичность, внутриклеточное накопление кальция, лактатацидоз, увеличение синтеза оксида азота и окислительный стресс, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение ликвородинамики и венозного оттока из полости черепа составляют патогенетическую основу гибели нейронов (некроз, апоптоз) и феномена дезинтеграции нейрональных сетей (*рис. 1*) [9, 19, 20].

В настоящее время в качестве основной причины когнитивных расстройств рассматривается смешанное (сосудисто-нейродегенеративное) повреждение головного мозга. По данным патоморфологического исследования Р.А. Boyle et al. [21], только у 9% пациентов деменция была обусловлена изолированной болезнью Альцгеймера (БА), 40% пациентов имели сочетание БА с выраженной сосудистой патологией

● **Рисунок 1.** Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях (адаптировано из [20])

● **Figure 1.** Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular diseases (adapted from [20])



(макроскопические инфаркты, церебральная амилоидная ангиопатия, атеросклероз или артериосклероз), а 44% пациентов имели сочетание БА, ЦВЗ и другой нейродегенеративной патологии.

Таким образом, когнитивный резерв индивидуума обеспечивается сохранностью функционирования церебрального кровотока и нейрональных связей, позволяющей приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды за счет адаптивной нейропластичности.

Тесная анатомическая и функциональная связь между нейронами и церебральными кровеносными сосудами отражена в понятии нейроваскулярной единицы (НВЕ). НВЕ представлена совокупностью специализированных эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), окруженных базальной мембраной и контактирующими с ней нейронами, астроцитами, микроглией, перicyтами и внеклеточным матриксом (рис. 2) [9].

В настоящее время доказано, что дисфункция НВЕ способствует развитию как ЦВЗ и СКН, так и нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) [22, 23]. НДЗ представляют собой протеинопатии, характеризующиеся накоплением патологических конформаций белков, нарушающих межнейрональное взаимодействие и приводящих к прогрессирующей гибели нервных клеток. В частности, при БА наблюдается аккумуляция вне клеток нейротоксиче-

ского β -амилоида – продукта частичного протеолитического процессинга белка – предшественника амилоида (Amyloid Precursor Protein – APP), и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, составленных из гиперфосфорилированного τ -протеина [24].

Экспериментальным путем показано, что гипоксия, являющаяся неотъемлемой чертой ЦВЗ, модулирует амилоидогенный путь метаболизма APP, что было задокументировано на уровне как мРНК (матричной) [25], так и белка [26].

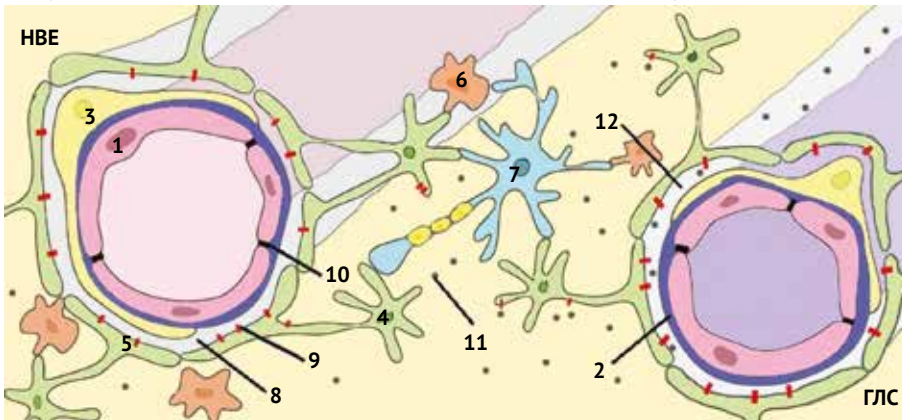
Удаление внеклеточного β -амилоида возможно посредством фагоцитоза клетками микроглии и астроцитами [27]; расщепления протеолитическими ферментами нейронов и астроцитов [28]; транспорта β -амилоида из интерстициальной жидкости в головном мозге и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на периферию [29]. Из интерстициальной жидкости β -амилоид может быть перенесен в кровь через ГЭБ или в шейные лимфатические узлы посредством периваскулярного дренажа [30] за счет функционирования так называемой глимфатической системы. Благодаря открытию в 2012 г. глимфатической системы амилоидная гипотеза БА получила развитие: протеинопатия в головном мозге может являться следствием не только интенсификации патологического метаболизма APP (что зачастую отмечается при семейной форме БА), но и дефекта элиминации β -амилоида.

Важными структурными компонентами глимфатической системы, помимо вышеописанных структур НВЕ, являются периваскулярные артериальные и венозные пространства (Вирхова – Робена), заполненные ЦСЖ (рис. 2). Благодаря взаимодействию артериальной пульсации, дыхания, градиента давления ЦСЖ глимфатическая система обеспечивает конвективный приток ЦСЖ, ее дальнейшее продвижение, интерстициальной жидкости и метаболитов в четком направлении: из периваскулярных артериальных пространств через глиальные элементы по отросткам астроцитов (посредством щелевых контактов, образованных аквапорином-4) в периваскулярные венозные пространства [31].

Глимфатический клиренс β -амилоида из центральной нервной системы (ЦНС) в ночное и дневное время имеет соотношение 10 : 1, что обусловлено наименьшими значениями диастолического давления ночью [32]. Пациенты с БА, имеющие нормальные значения АД в течение дневного цикла измерений, демонстрировали либо полное отсутствие снижения АД в ночное время (профиль reverse dipper) в 16,2% случаев, либо отсутствие достаточного снижения АД ночью (профиль non dipper) в 60% случаев [31]. Таким образом, нарушение церебральной гемодинамики может привести не только к развитию ишемически-гипоксических событий, но и протеинопатии.

Важным связующим элементом между хронической церебральной ишемией и БА является развитие нейровоспаления, характеризующегося активацией резидентной микроглии, периваскулярных макрофагов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда, повышенной секрецией цитокинов, хемокинов, дисфункцией ГЭБ, повышенной инфильтрацией ЦНС циркулирующими иммунными клетками, что в итоге приводит к гибели нейронов по типу апоптоза [33, 34].

- **Рисунок 2.** Взаимосвязь нейроваскулярной единицы и глимфатической системы
- **Figure 2.** Relationship between the neurovascular unit and the glymphatic system



НВЕ – нейроваскулярная единица; ГЛС – глимфатическая система; 1 – эндотелиоцит; 2 – базальная мембрана; 3 – пероцит; 4 – астроцит; 5 – ножка астроцита; 6 – микроглия; 7 – нейрон; 8 – периваскулярное артериальное пространство; 9 – аквапорин-4; 10 – плотные контакты; 11 – агрегаты во внеклеточном матриксе; 12 – периваскулярное венозное пространство.

Все вышеописанные компоненты нейровоспаления выявлены в условиях эксперимента и в патоморфологических исследованиях как при ЦВЗ, так и при БА [35–38]. Инициация нейровоспаления происходит через активацию микроглии посредством воздействия различных патологических триггеров, к числу которых относят белковые агрегаты, например, β -амилоид, и другие патогенные факторы, такие как гипоксия и гипергликемия, на специфические рецепторы [39]. Данное лиганд-рецепторное взаимодействие индуцирует работу внутриклеточных сигнальных каскадов, важнейшим из которых является NF- κ B (nuclear factor kappa light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор каппа В). NF- κ B представляет собой семейство индуцируемых факторов транскрипции и регулирует экспрессию многих генов, участвующих в процессах иммунного и воспалительного ответа, включая цитокины (фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha – TNF- α), интерлейкин (IL) 1, IL-2, IL-6), хемокины, молекулы адгезии, регуляторы апоптоза, индуцируемые эффекторные ферменты (индуцибельная синтаза оксида азота (inducible nitric oxide synthase – iNOS), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [40].

Содружественно с микроглиальными клетками астроциты и эндотелиальные клетки НВЕ реагируют на изменение микроокружения в нервной ткани, также продуцируя ряд провоспалительных факторов [41]. Активированные эндотелиальные клетки имеют повышенную экспрессию молекул адгезии и хемоаттрактантов, что облегчает проникновение иммунных клеток из периферической крови в паренхиму головного мозга через ГЭБ [42]. Провоспалительные факторы (TNF- α , свободные радикалы и др.) и лейкоциты, мигрировавшие в ЦНС, способны повреждать нейроны и глиальные клетки, пополняя пул патологических триггеров, поддерживающих нейровоспаление [34]. Активация глиальных клеток приводит к нарушению их гомеостатической функции в ЦНС, дефекту утилизации ими продуктов метаболизма, в том числе неправильно сконформированных белков.

Снижение элиминации β -амилоида из головного мозга по вышеописанным путям приводит к его агрегации в церебральной паренхиме в виде амилоидных бляшек с нару-

шением межнейрональной нейромедиаторной передачи, а также его отложению на стенках артерий различного калибра с формированием фибриноидного некроза, гиалиновой дегенерации стенок, облитерацией просвета сосуда – церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) [43]. Изолированная ЦАА клинически отличается от БА (наиболее характерная черта – спонтанные внутримозговые кровоизлияния); однако очень часто выявляется сочетание ЦАА и БА. Отложение β -амилоида в стенках мелких артериол и капилляров мягкой и паутинной мозговой оболочки, коры головного мозга связывает цереброваскулярные и ней-

родегенеративные процессы стареющего мозга [44].

Таким образом, адекватное функционирование НВЕ не ограничивается обеспечением нейронов кислородом и нутриентами через сосудистое русло, но и регулирует поддержание целостности ГЭБ, утилизацию продуктов метаболизма головного мозга. Сложность анатомо-функциональной организации структур, ответственных за реализацию когнитивных функций, определяет вероятность частого сочетания нескольких механизмов развития когнитивных расстройств.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДОДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Общность ряда патогенетических звеньев ЦВЗ и НДЗ, данные патологоанатомических исследований определяют возможность их сосуществования с ускорением развития и утяжелением когнитивного дефицита. В клинической практике это вызывает сложности дифференциации генеза когнитивных расстройств на начальных стадиях заболевания. Широкая возраст-зависимая распространенность сосудистых факторов риска, наличие нейровизуализационной картины ЦВЗ у пациентов с КН часто приводит к ошибочному отнесению когнитивного дефицита к проявлениям ХНМК. Кроме того, позитронно-эмиссионная томография с лигандами к β -амилоиду и ликворологическая диагностика протеинопатии не доступны в рутинной практике, что приводит к гиподиагностике НДЗ на ранних стадиях.

Неоднократно была показана низкая чувствительность в диагностике УКН наиболее широко используемой скрининговой нейропсихологической шкалы – краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) [45, 46]. Профиль нарушенных когнитивных доменов (моно- или полифункциональный амнестические варианты УКН с дефектом первичного запоминания), выявляемый при нейропсихологическом обследовании пациента, помогает уточнить риск возможной трансформации УКН в деменцию альцгеймеровского

типа. Более чувствительные методики для верификации УКН и БА (например, тест свободного и ассоциированного селективного распознавания [47]) требуют осведомленности о них специалиста, затрачивают большое количество времени и в связи с этим имеют ограничения для применения в амбулаторной практике.

В настоящий момент тактика ведения пациентов с СКН базируется на: коррекции модифицируемых сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, нарушений углеводного обмена, ожирения, курения и злоупотребления алкоголем); ревизии медикаментов, принимаемых пациентом, и по возможности отмене тех лекарственных средств антихолинэргической направленности, которые могут вызывать КН; симптоматическом лечении на стадии деменции [8].

Патогенетическая терапия деменции ингибиторами холинэстеразы и мемантином не позволяет устранить когнитивный дефект, а лишь замедляет сроки его прогрессии. Интересен тот факт, что так называемая «болезнь-модифицирующая терапия» (элиминация β -амилоида из головного мозга лиц с БА при помощи моноклональных антител, прежде всего адуканумаба) показала противоречивые результаты в двух исследованиях с одинаковым дизайном [48]. Ранее сообщалось, что адуканумаб значительно снижает содержание амилоида- β и τ -протеина в головном мозге и замедляет скорость ухудшения когнитивных функций в различных клинических испытаниях [49, 50]. Однако в настоящий момент нет достаточной научно подтвержденной корреляции между уменьшением амилоидных бляшек в мозге и клиническим улучшением БА [48]. Вышесказанное подчеркивает важность коррекции функциональных нарушений в системе НВЕ до срыва когнитивного резерва.

С учетом масштабного экономического бремени, которое накладывает на общество заболеваемость деменцией, невозможности восстановления преморбидного уровня повседневной активности пациента при терапии КН на стадии деменции представляется перспективным использование адьювантных ноотропных средств в лечении пациентов на стадии УКН. В настоящий момент FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) не одобрено ни одно из лекарственных средств для лечения УКН, однако в комплексной терапии ЦВЗ с УКН часто применяются антиоксиданты, антигипоксанты, ангиопротекторы, ноотропные препараты, модуляторы холинэргической и глутаматэргической систем, а также препараты, обладающие нейропротективным и нейротрофическим эффектами [17, 51].

ПРИМЕНЕНИЕ НООТРОПОВ И НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДОДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Действующие клинические рекомендации по диагностике и лечению когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста приводят ряд ноотропных и нейропротекторных препаратов в качестве возможной адью-

вантной терапии при БА и СКН [13]. Ноотропными свойствами обладают различные по химической структуре лекарственные средства: производные соединений аминокислот и оксикислот, растительные экстракты, нейропептиды, белки [52]. Ноотропные препараты сочетают в себе два ключевых механизма действия: 1) энергетической и метаболической поддержки нейрональных сетей, 2) нормализации нейромедиаторных (ГАМК-эргической (гамма-аминомасляная кислота), холин-, глутамат-, дофамин-, глицинергической) систем головного мозга, что приводит к улучшению работы церебральных структур, ответственных за обучение, память, внимание и иные когнитивные функции, повышению устойчивости мозга к любому агрессивному воздействию.

Общепринятой классификации ноотропов в настоящее время не существует [52]. Прежде всего выделяют: 1) ноотропы с преимущественно мнестическим эффектом, или истинные ноотропы (рацетамы, производные диметиламиноэтанола, препараты нейроминералов (ГАМК и ее производные, гопантеновая кислота, глицин, глутаминовая кислота), производные пиридоксина, холинэргические вещества, препараты гинкго билоба и др.) и 2) препараты с широким спектром эффектов, нейропротекторным действием, которые опосредованно улучшают когнитивные функции (препараты, усиливающие мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболизм: винпоцетин, винкамин, винконат, ницерголин, циннаризин, флунаризин, нимодипин, ксантиновые производные пентоксифиллина, карнитин, фосфатидилсерин, натрия оксидат; витамины и их производные: пантотеновая кислота, фолиевая кислота, витамин Е; промежуточные продукты метаболизма клетки: оротовая и янтарная кислоты) [52].

Хотя на настоящий момент не существует протокольных рекомендаций по совместному применению различных ноотропных средств, понимание этиологии и патогенеза развития когнитивных расстройств помогает в выборе рациональной комбинированной терапии с применением ноотропов мультимодальной направленности [53].

Одним из представителей ноотропов с доминирующим нейромедиаторным воздействием на ГАМК-эргическую систему является никотиноил гамма-аминомасляная кислота (препарат Пикамилон). ГАМК в структуре Пикамилона действует аналогично естественному тормозному нейромедиатору ЦНС, повышая дыхательную активность тканей и увеличивая утилизацию мозгом глюкозы [54]. Также ГАМК играет важную роль в механизме формирования долговременной памяти и улучшает состояние церебрального кровотока за счет нормализации тонуса и увеличения функциональной устойчивости сосудов мозга к повышению артериального давления [55, 56]. Никотиновая кислота в структуре Пикамилона оказывает эндотелиопротективный эффект, антиагрегантное и прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов [57]. Синергичное действие активных компонентов определяет позиционирование Пикамилона в клинической практике как ноотропного препарата с выраженным вазоактивным механизмом действия. Ноотропное действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты проявляется в улучшении концентрации внимания

и памяти, повышении умственной и физической работоспособности, устойчивости мозга к различным повреждающим факторам и активизации процессов восстановления неврологического дефицита. Пикамилон также обладает транквилизирующим, психостимулирующим и антиоксидантным свойством, что позволяет нормализовать психоэмоциональное состояние и оказывать вегетокорректирующий эффект [55]. Таким образом, никотиноил гамма-аминомасляная кислота выгодно объединяет в себе ноотропные и нейропротекторные свойства.

Следует отметить, что в условиях сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца Пикамилон вызывает увеличение как церебрального, так и коронарного кровотока, что подтверждено в экспериментальных условиях [58].

Недавнее исследование Т. Tukhonenko et al. уточнило механизмы нейропротективной активности никотинамида и его производных, отметив их способность подавлять нейровоспаление и апоптоз [59]. В экспериментальной модели крыс с сахарным диабетом как для никотинамида, так и для никотиноил гамма-аминомасляной кислоты было показано уменьшение уровней NF-κB, активация которого, как было указано ранее, повышает экспрессию генов – регуляторов продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, увеличивает продукцию оксида азота (II), перекиси водорода, простагландина E2 [60] (рис. 3) и белка BAX (BAX protein) – одного из индукторов апоптоза – в мозге крыс [59]. Кроме того, в исследованиях других ГАМК-эргических препаратов показано, что активация ГАМК_B-рецептора может ингибировать выработку провоспалительного IL-1β путем подавления активации сигнального пути NF-κB [61].

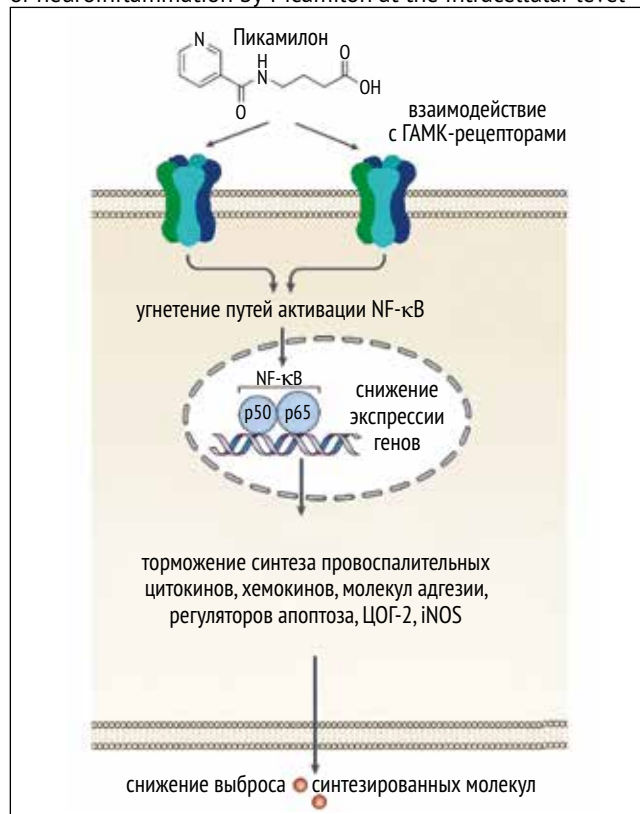
Тестируемые Т. Tukhonenko et al. соединения улучшили нарушенную гипергликемией экспрессию ангиогенных и цитоскелетных белков, в частности, VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста) и nNOS (neuronal nitric oxide synthase – нейрональная синтаза оксида азота) [59]. Следует отметить, что оксид азота (II), полученный посредством стимуляции nNOS, является нейротрансмиттером и способен регулировать церебральный кровоток, участвует в синаптической интеграции взрослых нейронов и формировании памяти, передаче болевых сигналов [62].

Кроме этого, никотинамид и никотиноил гамма-аминомасляная кислота нормализуют проницаемость ГЭБ, что показано путем измерения содержания GFAP (glial fibrillary acidic protein – глиальный фибриллярный кислый белок) и Nf-L (neurofilament light chain – легкие цепи нейрофиламентов) – индикаторов реактивного астроглиоза, возникающего при развитии нейровоспаления в головном мозге и сыворотке крови до и после лечения [59].

При ХНМК и СКН рекомендуется ступенчатая схема терапии Пикамилоном: старт лечения с парентерального введения (внутривенного или внутримышечного) в суточной дозе 100–200 мг препарата в зависимости от выраженности симптоматики в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 50 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 6–8 нед. В открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании по применению Пикамилона у пациентов с хрониче-

● **Рисунок 3.** Механизм подавления нейровоспаления Пикамилоном на внутриклеточном уровне

● **Figure 3.** The mechanism of suppression of neuroinflammation by Picamilon at the intracellular level



ской ишемией мозга было показано достоверное повышение работоспособности, снижение утомляемости по коэффициенту Бурдона, а также достоверное снижение выраженности когнитивного дефицита по данным нейропсихологического тестирования в сравнении с контрольной группой [63]. Добавление к базовой терапии постинсультных пациентов с эмоциональными КН и УКН только таблетированной формы препарата Пикамилон в суточной дозировке 150 мг в течение 2 мес. позволило достоверно улучшить ряд показателей нейропсихологических тестов и снизить уровни депрессии и тревожности в сравнении с пациентами, получавшими только базовую терапию [64].

Важным качеством никотиноил гамма-аминомасляной кислоты является малое количество лекарственных взаимодействий, что позволяет использовать ее у коморбидных пациентов. При этом включение Пикамилона в комплексную терапию КН с другими ноотропными и нейропротекторными средствами дает возможность усиления общего прокогнитивного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КН при ЦВЗ возникают в результате взаимодействия различных патогенетических механизмов, включающих нейровоспаление и оксидативный стресс. Зачастую это ассоциировано с развитием нейродегенеративного процесса, что подтверждено в экспери-

ментальных и патоморфологических исследованиях. Ограниченная эффективность противодementных препаратов, не способных вернуть пациентов к преморбидному уровню когнитивного функционирования, диктует необходимость терапии КН до срыва функционального резерва. Для коррекции СКН наиболее перспективными представляются нейропротективные препараты с мультимодальным действием, одним из представителей которых является никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон). В настоящее время существует острая необходи-

мость в продолжении исследований для расширения доказательной базы применения нейропротективных препаратов для лечения СКН на додементном уровне с уточнением применяемых дозировок, схем курсового приема, кратности повторения курса в течение года, длительности сохранения положительного ответа на терапию, а также лекарственного взаимодействия.

Поступила / Received 01.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2023

Принята в печать / Accepted 16.03.2023

Список литературы / References

- Patterson C. *World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers*. London: Alzheimer's Disease International; 2018. 48 p. Available at: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>.
- Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. *Когнитивные нарушения*. М.; 2019. 416 с.
Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Vorobiev S.V. *Cognitive impairment*. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)
- Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В. Клинический спектр недementных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):83–91. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-83-91>.
Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Ter-Ovanesova N.E., Tarapovskaya A.V. The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-83-91>.
- Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007;68(4):288–291. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>.
- Farias S.T, Mungas D, Reed B.R, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151–1157. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.106>.
- Solfrizzi V, Panza F, Colacicco A.M, D'Introno A, Capurso C, Torres F et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63(10):1882–1891. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000144281.38555.e3>.
- Tschanz J.T, Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G., Corcoran C., Green R.C., Hayden K. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology*. 2006;67(2):229–234. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224748.48011.8a>.
- Ravaglia G, Forti P, Montesi F, Lucicesare A., Pisacane N., Rietti E. et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):51–58. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>.
- Rundek T, Tolea M, Ariko T., Fagerli E.A., Camargo C.J. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68–88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>.
- Zhang X., Su J., Gao C., Ni W., Gao X., Li Y. et al. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment. *Cell Transplant*. 2019;28(1):18–25. <https://doi.org/10.1177/0963689718815820>.
- Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426>.
- Caruso P., Signori R., Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:259–281. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S190470>.
- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6–137. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>.
Vogolepova A.N., Vasenina E.E., Gomzyakova N.A., Gusev E.I., Dudchenko N.G., Emelin A.Yu. et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>.
- Tatemichi T.K., Desmond D.W., Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(3A):371–385. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7763329/>.
- Biesbroek J.M., Kuijff H.J., van der Graaf Y., Vincken K.L., Postma A., Mali W.P. et al. Association between subcortical vascular lesion location and cognition: a voxel-based and tract-based lesion-symptom mapping study. The SMART-MR study. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060541>.
- Duering M., Gesierich B., Seiler S., Pirpamer L., Gonik M., Hofer E. et al. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age-related small vessel disease. *Neurology*. 2014;82(22):1946–1950. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000475>.
- Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):11–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>.
Emelin A.Yu. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>.
- Jellinger K.A. Morphologic diagnosis of “vascular dementia” – a critical update. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.03.006>.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. 328 с.
Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral ischemia*. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. (In Russ.)
- Wang F., Cao Y., Ma L., Pei H., Rausch W.D., Li H. Dysfunction of Cerebrovascular Endothelial Cells: Prelude to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:376. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00376>.
- Boyle PA., Yu L., Wilson R.S., Leurgans S.E., Schneider J.A., Bennett D.A. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018;83(1):74–83. <https://doi.org/10.1002/ana.25123>.
- Lo E.H., Rosenberg G.A. The neurovascular unit in health and disease: introduction. *Stroke*. 2009;40(Suppl. 3):S2–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534404>.
- Iadecola C. The overlap between neurodegeneration and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2010;120(5):287–296. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0718-6>.
- Shabab T., Khanabdali R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017;127(7):624–633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>.
- Shi J., Yang S.H., Stubley L., Day A.L., Simpkins J.W. Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res*. 2000;853(1):1–4. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02113-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02113-7).
- Hall E.D., Oostveen J.A., Dunn E., Carter D.B. Increased amyloid protein precursor and apolipoprotein E immunoreactivity in the selectively vulnerable hippocampus following transient forebrain ischemia in gerbils. *Exp Neurol*. 1995;135(1):17–27. <https://doi.org/10.1006/exnr.1995.1062>.
- Sokolowski J.D., Mandell J.W. Phagocytic clearance in neurodegeneration. *Am J Pathol*. 2011;178(4):1416–1428. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.051>.
- Mukherjee A., Hersh L.B. Regulation of amyloid beta-peptide levels by enzymatic degradation. *J Alzheimers Dis*. 2002;4(5):341–348. <https://doi.org/10.3233/jad-2002-4501>.
- Bell R.D., Sagare A.P., Friedman A.E., Bedi G.S., Holtzman D.M., Deane R., Zlokovic B.V. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(5):909–918. <https://doi.org/10.1038/sj.cjcbfm.9600419>.
- Hladky S.B., Barrand M.A. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2018;15(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0113-6>.
- Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(2):22–28. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28>.
Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu. A novel view on Alzheimer's disease pathogenesis: modern concept of amyloid clearance. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry And Medical Psychology*. 2018;(2):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28>.
- Sterniczuk R., Theou O., Rusak B., Rockwood K. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(7):767–775. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990134>.
- Jevtic S., Sengar A.S., Salter M.W., McLaurin J. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing Res Rev*. 2017;40:84–94. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.08.005>.

34. Frank-Cannon T.C., Alto L.T., McAlpine F.E., Tansey M.G. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol Neurodegener*. 2009;4:47. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-47>.
35. Nordengen K., Kirsebom B.E., Henjum K., Selnes P., Gísladóttir B., Wettergreen M. et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1399-2>.
36. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779–789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>.
37. Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930–941. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>.
38. Nucera A., Hachinski V. Cerebrovascular and Alzheimer disease: fellow travelers or partners in crime? *J Neurochem*. 2018;144(5):513–516. <https://doi.org/10.1111/jnc.14283>.
39. Lall R., Mohammed R., Ojha U. What are the links between hypoxia and Alzheimer's disease? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1343–1354. <https://doi.org/10.2147/NDT.S203103>.
40. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>.
41. Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Кувачева Н.В., Панина Ю.А. и др. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(5):138–148. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-5-138-148>.
42. Zenoar E., Piacentino G., Constantin G., Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2017;107:41–56. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.007>.
43. Van Broeck B., Van Broeckhoven C., Kumar-Singh S. Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. *Neurodegener Dis*. 2007;4(5):349–365. <https://doi.org/10.1159/000105156>.
44. Charidimou A., Boulouis G., Gurof M.E., Ayata C., Vacskaï B.J., Frosh M.P. et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140(7):1829–1850. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>.
45. Гуророва Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(6-2):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166235-40>.
46. Гуророва Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(6-2):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166235-40>.
47. Гуророва Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(6-2):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166235-40>.
48. Смирнова А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Селиверстова Н.А., Резникова Т.Н., Катаева Г.В., Магонов Е.П. Нейропсихологические и морфометрические биомаркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(6):4–15. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-6-4-15>.
49. Smirnova A.A., Prakhova L.N., Ilves A.G., Seliverstova N.A., Reznikova T.N., Kataeva G.V., Magonov E.P. Neuropsychological and morphometric biomarkers of poor prognosis in patients with mild cognitive impairment. *Russian Neurological Journal*. 2021;26(6):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-6-4-15>.
50. Grober E., Qi Q., Kuo L., Hassenstab J., Perrin R.J., Lipton R.B. The Free and Cued Selective Reminding Test Predicts Braak Stage. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):175–183. <https://doi.org/10.3233/JAD-200980>.
51. Vaz M., Silva V., Monteiro C., Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clin Interv Aging*. 2022;17:797–810. <https://doi.org/10.2147/CIA.S325026>.
52. Budd Haeberlein S., Aisen P.S., Barkhof F., Chalkias S., Chen T., Cohen S. et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>.
53. Sevigny J., Chiao P., Bussière T., Weinreb P.H., Williams L., Maier M. et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>.
54. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):264–269. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.043>.
55. Котова О.В. Ноотропные препараты в современной медицине. *РМЖ*. 2011;(29):1816–1819. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nootropnye_preparaty_v_sovremennoy_medicine/.
56. Котова О.В. Ноотропные препараты в современной медицине. *РМЖ*. 2011;(29):1816–1819. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nootropnye_preparaty_v_sovremennoy_medicine/.
57. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереbroваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):58–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63>.
58. Путилина М.В. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63>.
59. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):22–30. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
60. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
61. Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;(1):203–211. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
62. Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Participation of gamma-amino-butyric-ergic system in the regulation of cerebral blood flow. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(1):203–211. Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
63. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.В. Влияние пикамилаона на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(1):150–153. Режим доступа: <https://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2011/11B1.pdf>.
64. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.В. The influence of picamilon parameters of cerebral microcirculation of disadaptation swimmers in the types systemic hemodynamics. *Journal of New Medical Technologies*. 2011;18(1):150–153. (In Russ.) Available at: <https://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2011/11B1.pdf>.
65. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилаона и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;(3):50–53. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.
66. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. The research of endothelio- and cardioprotective effects of lamotrigine, Picamilon and valproates in experimental endothelial dysfunction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;(3):50–53. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.
67. Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. Эффективность пикамилаона при сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
68. Ganshina T.S., Maslennikov D.V., Kurdyumov I.N., Kurza E.V., Gnezdilova A.V., Turilova A.I., Mirzoyan R.S. The effectiveness of picamilon in combined vascular pathology of the brain and heart. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2022;85(1):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
69. Tykhonenko T., Guzyk M., Tykhomyrov A., Korsá V., Yanitska L., Kuchmerovska T. Modulatory effects of vitamin B3 and its derivative on the levels of apoptotic and vascular regulators and cytoskeletal proteins in diabetic rat brain as signs of neuroprotection. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022;1866(11):130207. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130207>.
70. Glass C.K., Saijo K., Winner B., Marchetto M.C., Gage F.H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140(6):918–934. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>.
71. Liu F., Zhang Y.Y., Song N., Lin J., Liu M.K., Huang C.L. et al. GABAB receptor activation attenuates inflammatory orofacial pain by modulating interleukin-1 β in satellite glial cells: Role of NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Brain Res Bull*. 2019;149:240–250. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.04.018>.
72. Kourosh-Arami M., Hosseini N., Mohsenzadegan M., Komaki A., Joghataei M.T. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci*. 2020;31(6):617–636. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0111>.
73. Латышева В.Я., Галиновская Н.В., Шапорова О.В., Усова Н.Н., Котова О.А. Лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Рецепт*. 2008;(3):69–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
74. Latsheva V.Ya., Galinovskaya N.V., Shaporova O.V., Usova N.N., Kotova O.A. Treatment of patients with discirculatory encephalopathy. *Recipe*. 2008;(3):69–75. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
75. Сахаров В.Ю., Скрипник Ю.В. Применение пикамилаона в восстановительном лечении у постинсультных пациентов с эмоционально-когнитивными нарушениями. В: Лобзин С.В. (ред.) *Давиденковские чтения: материалы XXIII конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2021 г.* СПб.; 2021. С. 309–310. Режим доступа: https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2021/davidenkov21/tezis.
76. Sakharov V.Yu., Skripnik Yu.V. The use of picamilon in the rehabilitation treatment of post-stroke patients with emotional and cognitive impairments. In: Lobzin S.V. (ed.) *Davidenkov Readings: Proceedings of the 23rd Congress with International Participation, St Petersburg, September 23–24, 2021*. St Petersburg; 2021. pp. 309–310. (In Russ.) Available at: https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2021/davidenkov21/tezis.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Написание текста – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Обзор литературы – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Перевод на английский язык – Смирнова А.А.

Редактирование – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Живолупов С.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Text development – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Literature review – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Translation into English – Anastasia A. Smirnova

Editing – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Approval of the final version of the article – Sergey A. Zhivolupov

Информация об авторах:

Смирнова Анастасия Андреевна, врач-невролог, Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; aaa.smirnova@gmail.com

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; peroslava@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Smirnova, Neurologist, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121; aaa.smirnova@gmail.com

Sergey A. Zhivolupov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru