

Мультимодальные терапевтические стратегии в лечении цереброваскулярной болезни

© А.И. ФЕДИН¹, Е.Н. САВЕРСКАЯ², К.Р. БАДАЛЯН¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлено научное обоснование взаимосвязи между возрастными цереброваскулярными изменениями и нарушением регуляции церебральной перфузии, функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейроваскулярных единиц. Рассматривается ишемический каскад при цереброваскулярной болезни (ЦВБ), главными звеньями которого являются глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс и нейровоспаление. В развитии нейровоспаления большую роль играют эндотелиальная дисфункция и повышенная проницаемость ГЭБ. Обосновано применение с целью нейропротекции многофункциональных лекарств, направленных на различные патогенетические механизмы острой и хронической ишемии мозга. К таким препаратам относится Кортексин — комплекс полипептидов коры головного мозга скота. Приведены экспериментальные данные по изучению его молекулярных партнеров в головном мозге. Клиническая эффективность Кортексина как нейропротективного препарата при ЦВБ была установлена во многих исследованиях.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, ишемический каскад, эндотелиальная дисфункция, многофункциональные лекарства, Кортексин.

Информация об авторах:

Федин А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Саверская Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>

Бадалян К.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-2820-6399>

Автор, ответственный за переписку: Федин А.И. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Как цитировать:

Федин А.И., Саверская Е.Н., Бадалян К.Р. Мультимодальные терапевтические стратегии в лечении цереброваскулярной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211211>

Multimodal therapeutic strategies in the treatment of cerebrovascular disease

© A.I. FEDIN¹, E.N. SAVERSKAYA², K.R. BADALYAN¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Medical Continuing Education Institute of the Moscow State Food Production University, Moscow, Russia

Abstract

The review presents the scientific substantiation of the relationship between age-related cerebrovascular changes and dysregulation of cerebral perfusion, blood-brain barrier (BBB) function and neurovascular units. The ischemic cascade in cerebrovascular disease (CVD) is considered, the main links of which are glutamate excitotoxicosis, oxidative stress and neuroinflammation. Endothelial dysfunction and increased BBB permeability play an important role in the development of neuroinflammation. The use of multifunctional drugs aimed at various pathological targets of acute and chronic cerebral ischemia for the purpose of neuroprotection has been substantiated. These drugs include the peptide Cortexin (cattle cerebral cortex polypeptides). Experimental data on the study of its molecular partners in the brain are presented. The clinical efficacy of Cortexin as a neuroprotective drug in CVD has been established in many studies.

Keywords: cerebrovascular disease, ischemic cascade, endothelial dysfunction, multifunctional drugs, Cortexin.

Information about the authors:

Fedin A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Saverskaya E.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>

Badalyan K.R. — <https://orcid.org/0000-0002-2820-6399>

Corresponding author: Fedin A.I. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

To cite this article:

Fedin AI, Saverskaya EN, Badalyan KR. Multimodal therapeutic strategies in the treatment of cerebrovascular disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12):1–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211211>

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место по распространенности среди населения экономически развитых стран и лидируют в структуре причин инвалидизации и смертности [1]. По данным ВОЗ, от сосудистых заболеваний сердца и головного мозга в мире ежегодно умирают около 17,5 млн человек (что составляет 30% смертности от всех заболеваний) [2]. В экономически развитых странах первой причиной смертности является ишемическая болезнь сердца (12,2%), второй — цереброваскулярные болезни (ЦВБ) (9,7%). В России после внедрения и реализации государственной программы по борьбе с инсультом за период с 2010 по 2016 г. отмечено снижение показателя смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на 100 тыс. населения у лиц старше 18 лет на 20,4%, от ЦВБ — до 190,2 случая (в 2016 г.) на 100 тыс. взрослого населения (на 27% по сравнению с 2010 г.) [3]. Достоверных данных о числе больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения в России нет, однако тенденция к старению населения ведет к увеличению их распространенности. По данным Федеральной службы государственной статистики, в России впервые выявленная заболеваемость ЦВБ в 2010 г. составляла 727,7 на 100 тыс. взрослого населения, в 2018 г. — 974,2 (прирост показателя на 33,9%) [4]. Можно предположить, что увеличение заболеваемости ЦВБ происходило за счет увеличения ее хронических форм, поскольку за 2010 г. заболеваемость инсультом в стране имела тенденцию к снижению [5].

Наиболее распространенной формой хронической ЦВБ является хроническая ишемия мозга (ХИМ), классифицируемая в МКБ-10 шифром I67.8. ХИМ — заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга, проявляющееся неврологическими нарушениями различной степени выраженности, обусловленными снижением мозгового кровотока, повторными транзиторными ишемическими атаками или перенесенными инфарктами мозга [6].

Принято считать, что к факторам риска развития сосудистых заболеваний относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, алкоголизм, ожирение, курение, эмоциональные стрессы, гиподинамия, метеорологические факторы, травматические повреждения головы, наркомания. Вместе с тем проведенное 28-летнее наблюдение в Швеции за когортой из 7547 мужчин в возрасте от 47 до 55 лет с последующими анализами через 15, 16—21 и 22—28 лет наблюдения с использованием скорректированного по возрасту множественного регрессионного анализа Кокса показало, что основными факторами риска инсульта во все периоды исследования являлись возраст, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Предыдущие транзиторные ишемические атаки, фибрилляция предсердий, стенокардия, курение и психологический стресс в анамнезе были независимо связаны с инсультом в течение 21 года наблюдения. Повышенный индекс массы тела, как и низкая физическая активность были факторами риска инсульта в самый поздний период наблюдения. Наряду с этим семейный анамнез (перенесенный инфаркт

миокарда или инсульт), как и повышенный уровень холестерина крови, не имели прогностической ценности [7].

Иная ситуация отмечена у женщин в период менопаузы, особенно при наличии метаболического синдрома. При метаболическом синдроме прогрессирование ХИМ тесно связано с повышением уровня общего холестерина и дислипидемией, а также гипергликемией. Показана тесная связь прогрессирования клинических проявлений ХИМ с иммунологическим нейроваскулярным конфликтом и маркерами индуцированного ишемией воспаления [8]. Существует обоснование связи между возрастными цереброваскулярными изменениями и нарушением регуляции церебральной перфузии, функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейроваскулярных единиц [9]. Капилляры головного мозга имеют ряд структурных и функциональных характеристик, которые отличают их от сосудов других органов и тканей. Речь идет о тесной связи мозговых капилляров с функционированием нейронов и глиальных клеток (астроциты и перициты), что позволяет рассматривать их как единый структурно-функциональный комплекс — нейроваскулярную единицу [10, 11].

Основным механизмом изменения просвета капилляра является сократительная активность перицита, возникающая вследствие наличия в его цитозоле актина, миозина и тропонина, а также жесткой фиксации перицита к эндотелиальной трубке при помощи фибронектина. Сократительная способность перицитов контролируется содержанием кальция: деполяризация мембраны и повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция приводят к сужению просвета капилляра. Основным медиатором, выделяемым астроцитами и приводящим к повышению уровня внутриклеточного кальция, является 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, производная арахидоновой кислоты, образующаяся под действием фосфолипазы А2. Аналогичным эффектом обладают эндотелин-1, тромбоститарный ростовой фактор В и инсулиноподобный ростовой фактор-1 [12, 13]. Среди метаболических факторов важную роль в вазодилатации играет ацидоз в сочетании с повышением уровня лактата. Расширение капилляров происходит и под непосредственным действием нейрональных факторов, таких как ацетилхолин и вазоинтестинальный пептид [14, 15].

Нейроваскулярная единица поддерживает постоянство церебрального перфузионного давления, обеспечивая функциональную гиперемию в ответ на местную активацию функций нейронов и метаболизма. Гиперполяризация мембраны перицита и снижение уровня внутриклеточного кальция приводят к дилатации капилляра и возникновению феномена функциональной гиперемии. В момент гиперполяризации происходят открытие калиевых каналов и повышение внутриклеточной концентрации калия [16, 17]. С учетом имеющихся на сегодняшний день фактов можно предположить, что отсутствие феномена функциональной гиперемии приводит к развитию хронической ишемии активно функционирующих областей коры, ускоряя процесс естественной или патологической дегенерации нервных клеток.

Эндотелиальные клетки головного мозга, входящие в состав нейроваскулярных единиц, имеют важные функции, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, процессов гомеостаза, воспаления, иммунного ответа организма, ремоделированием сосудов и ангиогенезом, метаболическим обеспечением мозга [18]. Эндотелиальные клетки сосудов мозга плотно прилегают друг к другу, между ними образуются так называемые плотные контакты, предотвращающие проникновение в ткань мозга различных нежелательных веществ из кровеносного русла. Плотные контакты между эндотелиальными клетками блокируют межклеточный пассивный транспорт. Эндотелиальные клетки головного мозга играют также чрезвычайно важную роль в регуляции ГЭБ. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из артериального русла в интерстициальную жидкость поступают питательные, биоактивные вещества; далее через глимфатическую систему в направлении венозного русла с глимфатическим потоком выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани [19].

При снижении мозгового кровотока и церебральной ишемии (как острой, так и хронической) происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу. Основной причиной его развития является митохондриальная дисфункция вследствие нарушения процессов окислительного фосфорилирования и образования активных форм кислорода [20—22].

На сегодняшний день хорошо изучены звенья гипоксически-ишемического патологического каскада, который развивается при инфаркте мозга, а также при ХИМ. Его начальным звеном, формирующимся на фоне различных факторов риска при артериальной гипертонии, атеросклерозе, сахарном диабете, является развитие первичного системного гуморального ответа (цитокиновый ответ), в последующем — развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушениям целостности ГЭБ [23]. Основные каскадные реакции при острой и хронической ишемии мозга, включая окислительный стресс, эксайтотоксичность, матриксные металлопротеиназы, высокоподвижный блок 1-й группы, метаболиты арахидоновой кислоты, митоген-активируемая протеинкиназа и посттрансляционные модификации, потенциально могут увеличить ишемическое повреждение мозга [24]. Нарушение проницаемости ГЭБ приводит к инфильтрации паренхимы широким спектром воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, различных подтипов Т-клеток и др.) в ишемическую область, усугубляя повреждение головного мозга [25, 26]. Некоторые из факторов гипоксически-ишемического каскада, например активация микроглии, могут играть в зависимости от временного фактора двойную роль и обладать нейропротективными свойствами [27].

Согласно распространенному определению, доказательная медицина — это добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента. Реальная клиническая практика всегда испытывает некоторое затруднение в ответе на вопрос: важнее для принятия решения рекомендации, основанные на статистическом анализе клинических исследований, или врачебное мышление и опыт, применимый к конкретному пациенту. Однако, как ни парадоксально, именно данная триада, наиболее полно характеризует современный взгляд на доказательную медицину. Совершенно очевидно, что ориен-

тация только на данные доказательной медицины без учета личного опыта и особенностей конкретного пациента может стать причиной ошибок в лечении больного. В то же время ориентация только на личный опыт приводит к тому, что пациент не получает современное лечение, что может нанести вред его здоровью [28].

После публикации результатов рандомизированных контролируемых исследований реперфузионным методом лечения инфаркта мозга (ИМ) был присвоен класс I и уровень доказательности A. Систематические обзоры и специально организованные исследования последних лет подтвердили значимое снижение смертности (абсолютное снижение на 3%), инвалидности (увеличение на 5% пациентов, не нуждающихся в уходе) и потребности в стационарной помощи (снижение на 2%) у пациентов, которые лечились в отделении ОНМК, по сравнению с теми, кто лечился в общем отделении. У всех пациентов независимо от пола, возраста, подтипа инсульта и его тяжести был показан положительный эффект от пребывания в специализированных отделениях (класс I уровень A доказательности) [29].

В США при соответствующих показаниях тромболитическую терапию (ТЛТ) производят в 40% случаев ИМ и в 10,7% — механическую тромбэкстракцию (МТ) [30]. По данным мониторинга, в РФ около 33% пациентов с инсультом госпитализируют в период «терапевтического окна». Частота выполнения ТЛТ среди пациентов, поступивших в первые 4,5 ч от начала ИМ, составляет около 12% (по данным за 2017 г.), что существенно меньше ожидаемой потребности в реперфузионной терапии. В последние годы методика МТ активно внедряется в регионах РФ. За первое полугодие 2017 г. в 37 центрах 6 федеральных округов РФ было выполнено 486 процедур МТ [2]. Таким образом, подавляющему большинству больных с ИМ проводится только базисная терапия. В настоящее время общепризнанной программы нейропротекции, доказавшей эффективность в отношении улучшения исхода заболевания, не существует.

В России в течение последних десятилетий активно развивается нейропротективная терапия ЦВБ, связанная с защитой мозга от рассмотренного выше ишемического каскада, который хорошо изучен и не вызывает сомнений. В нашей стране проведены рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые исследования по ряду препаратов при ЦВБ. По мнению президента Всемирной организации инсульта Майкла Брайнина, исследования по нейропротекции при ЦВБ должны быть продолжены и предпочтение нужно отдавать препаратам с мультимодальным механизмом действия, которые могут на разных уровнях воздействовать на нейропластичность и нейрогенез [30].

Концепция нейропротекции довольно активно обсуждалась в публикациях последних лет. Более 1000 нейропротекторов показали эффективность в экспериментальных работах на животных моделях, более 200 из них изучались в клинических исследованиях, но не продемонстрировали значимой эффективности. Сочетание современных возможностей диагностики ЦВБ, интервенционных технологий и новых подходов к терапии с учетом современных знаний молекулярных механизмов может явиться поводом для переосмысления ценности нейропротективных средств [31]. Сложность патогенетических механизмов при ЦВБ диктует необходимость поиска новых нейропротективных стратегий, которые будут нацелены на ключевые этапы каскада гипоксии/ишемии. Мономодалная лекарственная терапия не показала эффективность в долгосрочной перспективе.

Препараты, действующие в отношении одного из механизмов, потерпели неудачу в испытаниях при остром инсульте, поэтому комбинация различных препаратов может быть многообещающей для модуляции, ограничения ишемического повреждения и достижения синергических эффектов. Успешная нейропротективная терапия ЦВБ должна включать сразу несколько патофизиологических решений, нацеленных на ее основные механизмы: эксайтотоксичность, окислительный стресс и нейровоспаление. Концепция мультимодальной терапии включает комбинации лекарств или одного лекарства, которое воздействует на различные ключевые механизмы ишемического каскада [32, 33]. Комбинированные подходы к лечению являются наиболее привлекательными современными терапевтическими стратегиями. Множественные терапевтические подходы с применением многофункциональных лекарств более эффективны, чем те, которые направлены исключительно на одну цель [34].

Среди нейропротекторов, обладающих мультимодальными эффектами, хорошо зарекомендовали себя в клинической практике лекарственные препараты пептидной природы, которые в экспериментальных исследованиях показали возможность влияния на различные мишени патогенеза ЦВБ и продемонстрировали значимые положительные эффекты в ходе клинических исследований. В настоящее время идентифицировано более 7 тыс. природных пептидов, которые в роли гормонов, нейротрансмиттеров, лигандов ионных каналов, противовоспалительных и других компонентов участвуют в физиологических процессах организма человека. Пептиды являются селективными сигнальными молекулами, которые связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток и запускают каскады различных внутриклеточных эффектов [35].

Пептиды представляют собой уникальный класс биомолекул со специфическими биохимическими и терапевтическими свойствами. Они занимают промежуточное положение между небольшими молекулами и биологическими препаратами из-за их молекулярного веса, благодаря которому сочетают свойства как низкомолекулярных лекарств (более высокая проницаемость через мембраны), так и терапевтических белков (высокая селективность и специфичность), и исключают такие их недостатки, как низкая проницаемость через мембраны, отсутствие или меньшее количество нецелевых (побочных) эффектов (пептиды не накапливаются в почках или печени), низкое неспецифическое связывание со структурами, отличными от выбранной мишени, низкий риск лекарственных взаимодействий, меньшее накопление в тканях [36]. Среди других преимуществ коротких пептидов необходимо отметить возможность легкого проникновения в мозг при системном введении, высокую биоактивность, абсорбционную способность, биосовместимость, низкую токсичность и иммуногенность. Для пептидов характерен предсказуемый метаболизм: продуктами распада являются аминокислоты (нетоксичные, естественные вещества, используемые в качестве питательных веществ или субстратов пластического метаболизма) [37]. Пептидные лекарственные препараты в настоящее время соответствуют уровню научных инноваций, расширяя область молекулярных мишеней и новых показаний к применению, в связи с чем в литературе последних лет все чаще используется термин «smart-peptide» — «умный/интеллектуальный», а их применение в медицине определяется как интеллектуальные фармакологические стратегии [38].

Отечественный препарат Кортексин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да, выделенных из мозга крупного рогатого скота. Благодаря низкой молекулярной массе, олиго- и коротким пептиды, входящие в состав препарата, способны проникать через ГЭБ и оказывать ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие. В экспериментальных исследованиях выявлены молекулярные партнеры Кортексина в нервной ткани, характеризующие его нейросигналинг и являющиеся конкретными мишенями терапевтического действия препарата при ЦВБ.

Первыми доказанными потенциальными точками взаимодействия пептидов Кортексина оказались нейрон-специфичные белки тубулин $\beta 5$, креатинкиназа В, адапторный белок 14-3-3 α/β , а также распространенный во многих органах и тканях белок цитоскелета актин [39]. Белок тубулин $\beta 5$ является компонентом микротрубочек цитоскелета. Гены тубулина играют решающую роль в механизмах нейрогенеза, модулируя созревание нейронов, миграцию, дифференцировку и встраивание в нейрональные сети, а также управление роста аксонов [40]. Взаимодействуя с белком, тубулин $\beta 5$ Кортексин участвует в процессах репарации ткани после ишемического повреждения мозга [39]. В головном мозге содержание креатинфосфата ограничено и быстро истощается при ишемии. Система креатин/креатинфосфат позволяет регенерировать АТФ даже в отсутствие кислорода и глюкозы, но в течение ограниченного периода времени [41]. Кортексин, взаимодействуя с креатинкиназой типа В, оказывает влияние на энергетический метаболизм, обеспечивая нейропротективный эффект в условиях гипоксии [35].

Адапторный белок 14-3-3 α/β участвует в регуляции глутаматных рецепторов, а также регулирует динамику актина. Белки семейства 14-3-3 широко экспрессируются в головном мозге их количество особенно велико в глутаматергических синапсах. Белки 14-3-3 являются важным регулятором синаптической передачи и пластичности [42]. Кортексин, взаимодействуя с белком 14-3-3 α/β , участвует в процессах синаптической пластичности [39]. Известно, что актиновый цитоскелет участвует в процессах нейрогенеза посредством регуляции деления, пролиферации, миграции и дифференцировки предшественников нейронов в головном мозге. Актин, взаимодействуя с белками плотных контактов в клетках эндотелия сосудов, способствует сохранению целостности ГЭБ [43]. Кортексин, взаимодействуя с актином в качестве молекулярного партнера, способствует сохранению целостности ГЭБ, что является важным аспектом лечения ЦВБ [39].

В недавних исследованиях было показано, что цитокины также являются молекулярными партнерами Кортексина с противовоспалительной активностью. Как было указано выше, после ишемического инсульта экспрессия про- и противовоспалительных цитокинов быстро увеличивается по всему мозгу. В экспериментальном исследовании было показано, что Кортексин обладает системным и локальным противовоспалительным эффектом, достоверно снижая уровень интерлейкина-1 в 3,8 раза и фактора некроза опухоли- α в 1,5 раза, оказывая тем самым нейропротективный эффект [44].

Как известно, вовлечение глутаматных и ГАМК-рецепторов в молекулярные патофизиологические процессы ишемии является ведущим механизмом повреждения и ре-

парации нейронов. В исследовании лиганд-рецепторного взаимодействия Кортексина на клеточных моделях *in vitro* была оценена возможность связывания препарата с различными рецепторами центральной нервной системы человека и потенциально ответственных за нейропротекцию. Установлено, что Кортексин (10 мкг/мл) продемонстрировал высокое или умеренное связывание с AMPA-рецепторами (80,1%), каинатными рецепторами (73,5%), mGluR1 (49,0%), GABA_A1 (44,0%) и mGluR5 (39,7%). Таким образом, эффекты препарата *in vivo* могут быть связаны с его глутаматергическим и ГАМКергическим действием [45].

Показано, что NMDA-рецепторы на поверхности сосудов участвуют в развитии нейрососудистых нарушений, а подвид этих рецепторов — NR2-пептид — является плазменным биомаркером нейротоксичности и окислительного стресса при острой церебральной ишемии. NR2A/2B представляет собой пептидный фрагмент, образующийся в результате расщепления NMDA-рецепторов, который способен преодолевать ГЭБ и попадать в кровоток сразу после эпизода ишемии мозга [46].

Оценка динамики концентрации NR2-пептида в плазме 84 пациентов с ИМ и 36 — с транзиторной ишемической атакой показала исходное превышение его нормальных значений (>1,5 нг/мл, $p < 0,0001$) и достоверное снижение концентрации (от 8,5 до 5,9 нг/мл, $p < 0,0001$) после 10-дневного курса терапии Кортексином в дозе 20 мг/сут. Кроме положительной динамики биомаркера ишемии мозга, в данном исследовании у пациентов отмечался регресс клинических проявлений неврологической симптоматики (снижение исходного среднего балла по шкале NIHSS после курса терапии с 5,3 до 2). Эти данные позволили авторам сделать вывод о состоятельности исследуемого теста ишемии мозга и высокой терапевтической эффективности Кортексина [47].

В мультицентровом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании клинической эффективности и фармакоэкономических характеристик нейропротекции низкими дозами Кортексина в терапии острого ИИ проведено лечение 272 пациента. Кортексин назначался по 10 мг 2 раза в сутки внутримышечно по следующим схемам: 1-я группа больных получила 2 курса терапии Кортексином; 2-я — курс введения Кортексина

и последующий курс — плацебо; 3-я группа — 2 курса плацебо. Исследование продолжалось 70 дней, больные обследовались в периоды 4 визитов клинически по ряду тестов и инструментальным методом. Установлена высокая эффективность и безопасность применения Кортексина у больных с ИИ в условиях комплексной терапии. Наиболее выраженным терапевтический эффект оказался при использовании двух курсов лечения Кортексином [48].

В другом рандомизированном исследовании выявлен положительный дозозависимый эффект Кортексина при неврологических нарушениях у 189 пациентов с ХИМ I—II стадии. В ходе исследования было показано наличие дозозависимого эффекта Кортексина при курсовом лечении ХИМ в суточных дозах 10 и 20 мг. При этом доза 20 мг оказывала более выраженное действие в отношении неврологических нарушений в целом, астенического синдрома и диссомнии. На когнитивные расстройства Кортексин оказывал выраженный эффект в обеих дозировках. Антидепрессивное и анксиолитическое действие препарата проявлялось только после назначения повторных курсов терапии с интервалом в 6 мес. Данные лабораторных исследований подтвердили не зависевшее от дозы антиоксидантное действие Кортексина, которое выражалось в существенном увеличении количества восстановленных SH-групп [49].

Таким образом, мультифакторный гипоксически-ишемический каскад патофизиологических реакций при острых и хронических формах ЦВБ диктует необходимость применения с целью нейропротекции многофункциональных лекарств, воздействующих на различные звенья ее патогенеза. Примером подобных лекарств являются обладающие мультимодальным действием нейропептиды. Smart-пептид Кортексин при изучении в эксперименте взаимодействовал с различными важными молекулярными партнерами мозга, участвующими в нейрогенезе и восполняющими энергетические потребности мозга при ишемии. Действия Кортексина как универсального многофункционального лекарства объясняют его положительные клинические эффекты, что показано в проведенных рандомизированных клинических исследованиях препарата при ИМ и ХИМ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krishnamurthi R, Feigin V, Forouzanfar, et al. On behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990—2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet Global Health*. 2013;1(suppl 1):259–281. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
2. Global status report on noncommunicable diseases. 2014. ISBN 978 92 4 156485 4. WHO. 2014.
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;1:4–11. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reducing mortality from acute disorders of cerebral circulation as a result of the implementation of a set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Medicina*. 2018;1:4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20182114-10>
4. Здравоохранение России. 2019. Статистический сборник. М. 2019. Healthcare of Russia. 2019. Statisticheskij sbornik. M. 2019. (In Russ.). <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>
5. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.В. и др. Сравнение заболеваемости инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным территориально-популяционного регистра инсульта, 2009—2014 гг.). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1-1):64–67. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MV, et al. Comparison of the incidence of stroke in certain regions of the Russian Federation (according to the territorial register of stroke, 2009—2014). *Medicinskij Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;14(1-1):64–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14051>
6. Федин А.И. *Амбулаторная неврология*. Избранные лекции для врачей первичного звена здравоохранения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Fedin AI. *Outpatient neurology*. Selected lectures for primary care physicians. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).

7. Harmsen P, Lappas G, Rosergen A, et al. Long-Term Risk Factors for Stroke. Twenty-Eight Years of Follow-Up of 7457 Middle-Aged Men in Göteborg. *Stroke*. 2013;37:1663-1667. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226604.10877.fc>
8. Танашиян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В. и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. *Терапевтический архив*. 2013;85:10:34-42.
9. Tanashyan MM, Lagoda OV, Orlov SV, et al. Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome. *Terapevticheskiy Arhiv*. 2013;85:10:34-42. (In Russ.). <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31331>
9. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
10. Peters A, Webster H. *The Fine Structure of the Nervous System*. New York: Oxford University Press. 1991.
11. Raichle ME, Mintum MA. Brain Work and Brain Imaging. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:449-476. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819>
12. Park L, Anrather J, Forster C, et al. A beta-induced vascular oxidative stress and attenuation of functional hyperemia in mouse somatosensory cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;24:334-342. <https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000105800.49957.1e>
13. Quignard JF, Harley EA, Duhault J, et al. K⁺ channels in cultured bovine retinal pericytes: effects of beta-adrenergic stimulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42:379-388. <https://doi.org/10.1097/00005344-200309000-00009>
14. Pacher P, Beckman J, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2003;83:315-324. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>
15. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*. 2006;443:700-704. Epub 2006 Oct 1. <https://doi.org/10.1038/nature05193>
16. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96:17-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
17. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014;508:55-60. <https://doi.org/10.1038/nature13165>
18. Flammer A, Anderson T, Celermajer D. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
19. Федин А.И. Глимфатическая система мозга. Функциональные особенности и клиническая патология. *Новости неврологии*. 2021;80(6):2-4.
20. Fedin AI. Glymphatic system of the brain. Functional features and clinical pathology. *Neurology News*. 2021;80(6):2-4.
20. Федин А.И., Старых Е.В., Баранова О.А. и др. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий. *Лечебное дело*. 2018;1:66-71.
21. Fedin AI, Starykh EV, Baranova OA, et al. Endothelial dysfunction, vascular inflammation and oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia with stenosis of the internal carotid arteries. *Lechebnoe Delo*. 2018;1:66-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11985>
21. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет*. 2020;2:16-24.
22. Solovieva EYu, Amelina IP. Cerebral microangiopathy in the development of chronic cerebral ischemia: approaches to treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;2:16-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-16-24>
22. Боголепова А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):1-7.
23. Bogolepova AN. The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):1-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081133>
23. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005;57:173-185. <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.4>
24. Shi Y, Zhang L, Pu H, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury. *Nat Commun*. 2016;7:10523. <https://doi.org/10.1038/ncomms10523>
25. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature Medicine*. 2011;17(7):796. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
26. Rayasam A, Hsu M, Kijak J, et al. Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? *Immunology*. 2018;154(3):363-376. <https://doi.org/10.1111/imm.12918>
27. Neumann J, Gunzer M, Gutzeit HO, Ullrich O, Reymann KG, Dinkel K. Microglia provide neuroprotection after ischemia. *FASEB J*. 2006;20(6):714-716. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4882fje>
28. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011;38(2):2-8.
29. Petrov VI. Basic principles and methodology of evidence-based medicine. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2011;38(2):2-8. (In Russ.).
29. Шамалов Н.А., Рамазанов Г.Р., Анисимов К.В., Скворцова В.И. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(3):4-7.
30. Shamalov NA, Ramazanov GR, Anisimov KV, Skvortsova VI. Reperfusion therapy in ischemic stroke. *Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika*. 2011;3(3):4-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-158>
30. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(8):681-687. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1500459>
31. Lövblada K. Time to Refocus the Target in Stroke Therapy Again? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(3):E13. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6416>
32. Rogalewski A, Schneider A, Ringelstein E, et al. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke. *Stroke*. 2006;37:1129-1136. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000209330.73175.34>
33. Yang Q, Huang Q, Hu Z, et al. Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *Front. Neurosci*. 2019;13:1036-1039. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01036>
34. Crupi R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S. Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Front Mol Neurosci*. 2019;12:20-26. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020>
35. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*. 2014;20(1):122-128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
36. Morimoto BH. Therapeutic peptides for CNS indications: Progress and challenges. *Bioorganic Med Chem*. 2018;26:2859-2862. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.011>
37. Apostolopoulos V, Bojarska J, Chai T, et al. A Global Review on Short Peptides. Frontiers and Perspectives. *Molecules*. 2021;26:E430. <https://doi.org/10.3390/molecules26020430>
38. Shukun L, Qianli Z, Yongxin L, et al. Smart Peptide-Based Supramolecular Photodynamic Metallo-Nanodrugs Designed by Multicomponent Coordination Self-Assembly. *J Am Chem Soc*. 2018;140(34):10794-10802. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04912>
39. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортиксина в мозге. *Нейрохимия*. 2017;33:1:91-96.
40. Yakovlev AA, Gulyaeva NV. Molecular partners of cortixin in the brain. *Neirohimiya*. 2017;33:1:91-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1819712416040164>
40. Romaniello F, Arrigoni F, Bassi T, et al. Mutations in α - and β -tubulin encoding genes: implications in brain malformations. *Brain Dev*. 2015;37(3):273-280. Epub 2014 Jul 5. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.06.002>
41. Béard E, Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. *J Neurochem*. 2010;115:297-313. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06935.x>
42. Zhang J, Zhou J. 14-3-3 Proteins in Glutamatergic Synapses. *Neural Plasticity*. 2018(2):1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/8407609>
43. Shi Y, Zhang L, Pu H, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury. *Nat Commun*. 2016;7:10523. <https://doi.org/10.1038/ncomms10523>
44. Нестеренко А.Н., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В. и др. Влияние препарата кортексин на свободнорадикальное окисление и воспалительные процессы у крыс с нормальным и ускоренным старением. *Нейрохимия*. 2018;35(2):187-198.

- Nesterenko AN, Onufriev MV, Gulyaeva NV et al. The effect of the drug Cortexin on free radical oxidation and inflammatory processes in rats with normal and accelerated aging. *Nejrohimiya*. 2018;35(2):187-198. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S1027813318020127>
45. Kurkin D, Bakulin D, Morkovin E, et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS ONE*. 2021;16(7):E0254493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493>
46. Dolmans L, Rutten F, Koenen N, et al. Candidate Biomarkers for the Diagnosis of Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47(5-6):207-216. <https://doi.org/10.1159/000502449>
47. Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017;5:62-67. Dambinova SA, Aliev KT, Bondarenko EV et al. Biomarkers of cerebral ischemia as a new method of proving the effectiveness of neurocytoprotectors. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;5:62-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171175162-67>
48. Алифирова В.М., Далашева М.Н., Доронин Б.М. и др. Мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014;4:41-46. Alifirova VM, Dadasheva MN, Doronin BM et al. Multicenter prospective double-blind placebo-controlled study «Clinical efficacy and pharmacoeconomic characteristics of neuroprotection with low doses of Cortexin in the treatment of acute ischemic stroke». *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;4:41-46. (In Russ.).
49. Федин А.И., Бельская Г.Н., Курушина О.В. и др. Дозозависимое действие кортексина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;9:35-42. Fedin AI, Belskaya GN, Kurushina OV et al. Dose-dependent effect of cortexin in chronic cerebral ischemia (results of a multicenter randomized controlled trial). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;9:35-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809135>

Поступила 12.11.2021

Received 12.11.2021

Принята к печати 17.11.2021

Accepted 17.11.2021