

Возможности таргетной терапии хронической ишемии

Г. Р. Табеева

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются ведущей причиной наиболее инвалидизирующих состояний у лиц пожилого возраста, прежде всего когнитивных нарушений. К настоящему времени накоплено большое число убедительных данных о связи сосудистых факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивного дефекта. На разных этапах развития проблемы для обозначения этих взаимоотношений использовались различные термины: артериосклеротическая деменция, мультиинфарктная деменция, сосудистая деменция, субкортикальная ишемическая сосудистая деменция и сосудистые когнитивные расстройства (СКР) [1]. Представлены результаты исследования препарата Диваза у пациентов с хронической формой ЦВЗ. Продемонстрирован ноотропный, сосудистый и антиоксидантный эффект препарата.

Цереброваскулярные заболевания и механизмы развития когнитивных нарушений

Развитие когнитивных расстройств при ЦВЗ обусловлено различными формами сосудистой патологии, которые приводят к нарушениям перфузии мозга [2]. Клинико-экспериментальные исследования пациентов с хроническими формами ЦВЗ показывают, что наиболее распространенным патоморфологическим типом при СКР является патология мелких внутричерепных сосудов, что нашло отражение в термине «болезнь малых сосудов» (БМС) [3]. Лакунарные инфаркты и множественные микроинфаркты в лентикулярных ядрах, таламусе и белом веществе лобных долей выявляются часто — у 50% больных с ЦВЗ [1]. Тем не менее кортикальные микроинфаркты в большей степени коррелируют с когнитивным дефицитом, они усугубляются при наличии церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) или фокального микрососудистого отложения амилоида. Диффузные изменения в белом веществе, вызывающие преимущественно поражение кортикокортикальных путей, связаны с развитием хронической гипоксии, обусловленной гипоперфузионным состоянием.

Клиническая манифестация когнитивных нарушений при ЦВЗ определяется многими факторами: типом и размером пораженных сосудов, происхождением и характером их окклюзии, а также диффузностью поражения и целостностью отдельных компонентов сосудистой стенки, что в целом и определяет состояние перфузии. Патология мелких сосудов, приводящая к микроинфарктам и диффузным изменениям белого вещества, тесно связана с артериосклерозом, липогиалинозом, фибриноидным некрозом, микроатеромами и ЦАА. Хотя инициирующие факторы, вызывающие микроангиопатию, могут быть разными, конечная патология неизменно включает замещение гладкой мышцы сосудов коллагеновым или другим фибриллярным элементом. Мелкие сосуды головного мозга, включая перфорирующие артериолы и внутримозговые конечные артерии, играют ключевую роль в формировании лакунарных инфарктов (лакуны или кистозные поражения размером до 2 см) и микроинфарктов. Реже субкортикальные инфаркты связаны с микроэмболией, тромбозами или микроаневризмами.

Неосложненный гиалиноз, характеризующийся дегенерацией сосудистых гладкомышечных клеток с концентрическим накоплением компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибробласты, нарастает с возрастом при сердечно-сосудистых заболеваниях. Фокальные артериосклеротические изменения в мелких сосудах в глубинном белом веществе и базальных ганглиях, вероятно, приводят к снижению тонуса и эластичности сосудистой стенки в ответ на изменения артериального давления и потери ауторегуляции мозгового кровообращения [4]. Это в свою очередь приводит к увеличению диапазона колебаний кровотока и церебральной перфузии.

Эндотелий сосудов головного мозга и капиллярная сеть отличаются особой уязвимостью при БМС. Гемодинамические процессы и изменение целостности сосудистой стенки могут вызывать нарушения функционирования гематоэнцефалического барьера. Хроническое пропотевание жидкости и макромолекул в периваскулярное пространство со временем активизирует воспалительные реакции с активацией нейтрофилов и лимфоцитов, а также других факторов, нарушающих функционирование гематоэнцефалического барьера, приводящих к микрогеморрагиям с аккумуляцией периваскулярного гемосидерина [5].

Наличие лакун и лакунарных инфарктов между тем не является определяющим фактором для формирования когнитивных нарушений. В большом систематическом обзоре проведен анализ корреляций между морфологическими и клиническими характеристиками [6]. Этот анализ не выявил различий представленности данных изменений между симптоматическими и бессимптомными пациентами. Большинство лакун и микролакун является следствием более мелких инфарктов (до 10 мм), легко обнаруживаемых на стадии образования кист или хронической стадии. Они характеризуются наличием перифокальных зон неполного инфаркта, особенно в белом веществе. Лакуны могут также маскироваться под лакунарные кровоизлияния и расширенные периваскулярные пространства, которые, в свою очередь, также не являются определяющими для когнитивного функционирования, хотя эти изменения часто выявляются у пациентов с сосудистой деменцией [7].

Микроинфаркты являются важнейшим фактором, играющим ключевую роль в формировании когнитивных

нарушений при ЦВЗ. Микроинфаркты описываются как очаговые изменения нечеткой формы и разреженной плотности, обнаруживаемые как в кортикальных, так и подкорковых областях с проецированием небольшого сосуда в его ядре, а также изменением его структуры в виде потери нейронов, повреждения аксонов и глиоза [1]. Эти маркеры демонстрируют устойчивую связь с когнитивными нарушениями [8]. Множественные микроинфаркты (диаметром 50–500 мкм) более тесно коррелируют с деменцией, чем одиночные. Кроме того, их неокортикальная, а не субкортикальная локализация и, в меньшей степени, перивентрикулярная демиелинизация являются очевидным предиктором прогрессирования когнитивных нарушений [9]. Микроинфаркты в водораздельных и других зонах могут способствовать прогрессированию нейродегенеративного процесса, что выражается в ухудшении состояния пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Это подчеркивает потенциальную роль микроинфарктов как суррогатного маркера наличия микроваскулярного процесса.

ЦАА одна из причин внутримозговых и лобарных кровоизлияний, что весьма характерно для БА. Наряду с этим ЦАА — независимый фактор формирования примерно 10% случаев СКР [10]. ЦАА и формирование микроинфарктов являются сопряженными процессами, которые оказывают потенцирующее влияние на когнитивный дефект. При этом неокортикальные микроинфаркты, ассоциированные с ЦАА, являются первичным нейрпатологическим субстратом наиболее тяжелых случаев ЦВЗ. Отложение бета-амилоида в пределах сосудистой системы может приводить к дегенерации как крупных перфорирующих артерий, так и мозговых капилляров. Изменение целостности стенок сосуда снижает перфузию, приводя к формированию кортикальных микроинфарктов. В свою очередь, гипоперфузия и изменение давления интерстициальной жидкости могут также влиять на эластические свойства артерий, что приводит к уменьшению периваскулярного клиренса амилоида. Изменения в системной гемодинамике, например гипотензия в сочетании с ЦАА, также могут участвовать в происхождении микроинфарктов.

Изменения белого вещества чаще формируются в виде подкорковой лейкоэнцефалопатии и выявляются очень часто при СКР [11, 12]. Эти изменения наиболее заметны в лобной доле. Они сопровождаются вакуолизацией и расширением периваскулярных пространств. Стеноз сосудистой стенки, вызванный коллагенозом, может способствовать развитию хронической ишемии или отека в глубоких отделах белого вещества, что приводит к потере капиллярной сети и более широко распространенным эффектам. Разрежение белого вещества во многом объясняется потерей миелина и изменениями аксонов, вызванными олигиемией и хронической гипоксией.

Атрофия гиппокампа, также выявляемая при СКР, связана с уязвимостью этой структуры к гипоксии в условиях нарушения мозгового кровообращения. БМС часто приводит к атрофии гиппокампа и других отделов головного мозга, что выявляется в 50% случаев [13]. При СКР потеря нейронов CA1 в гиппокампе ассоциирована с меньшим его объемом и более грубым мнестическим дефектом, в том числе и у постинсультных больных. Это свидетельствует о наличии сосудистой природы нейродегенерации гиппокампа и соответствует данным нейровизуализации о том, что атрофия медиальных отделов височной доли не является маркером только БА. Перекрытие сосудистой и альцгеймеровской нейрпатологии чаще всего наблюдаются у лиц с ЦВЗ, что оказывает негативное влияние на ухудшение темпов когнитивного снижения в пожилом возрасте.

Наследственные формы БМС, такие как CADASIL, являются уникальными моделями, демонстрирующими полиморфизм нейрпатологических изменений в структуре белого вещества и субкортикальной сосудистой системы с характерными процессами патологической извитости и дегенерации миелина, что приводит к нарушению дренирования интерстициальной жидкости и периваскулярных пространств [14]. Потеря сосудистых гладкомышечных клеток, приводящая к утолщению стенки и фиброзу в пенетрирующих артериях малого и среднего размера, имеет каузальную связь с развитием подкорковых инфарктов и изменениями гемостаза. Дефект сосудистой стенки артериол и нарушение целостности эндотелия, вероятно, уменьшают кровоток и объем белого вещества лобно-височных отделов и субкортикальных структур серого вещества с эффектами на гемодинамический резерв путем уменьшения вазодилатационных реакций [14]. Обширная демиелинизация и повреждение аксонов в белом веществе способствуют кортикальной атрофии и влияют на формирование когнитивного дефекта при CADASIL.

В целом исследование патоморфологических нарушений при ЦВЗ свидетельствует о множественности подтипов нейрпатологических изменений, приводящих к формированию когнитивных нарушений. Идентификация молекулярных субстратов СКР играет важнейшую роль для определения конкретных мишеней для терапевтических интервенций.

Молекулярные механизмы хронической ишемии мозга и возможные мишени терапевтических интервенций

Одним из перспективных направлений в изучении молекулярных механизмов формирования когнитивных нарушений при ЦВЗ является изучение биологических эффектов белка S100B. Связывающий кальций белок S100B привлекает большое внимание как биомаркер различных заболеваний. S100B в основном экспрессирует в глиальных клетках и функционирует посредством внутриклеточных и внеклеточных сигнальных путей. Уровни S100 в плазме крови могут использоваться для прогнозирования течения многих заболеваний, в том числе ЦВЗ, нейродегенеративных заболеваний, болезни моторного нейрона, черепно-мозговой травмы, шизофрении,

депрессии, сахарного диабета, инфаркта миокарда, онкологических и инфекционных заболеваний [15]. Учитывая, что активность S100B связана с патофизиологическими механизмами этих состояний, он также может рассматриваться как терапевтическая мишень для коррекции основных проявлений этих заболеваний.

Белок S100 — семейство кальций-связывающих белков, название которому было дано по способности растворяться в 100% насыщенном растворе сульфата аммония. К настоящему времени известно не менее 25 представителей, из которых белок S100B является наиболее специфичным для клеток головного мозга. Он синтезируется в неактивном («нерабочем») виде глияльными клетками, а затем перемещается в нейроны [16].

Белки S100 имеют специфическую структуру тканевого и клеточного распределения. S100B широко представлены не только в клетках глии центральной и периферической нервной системы (преимущественно в астроцитах и шванновских клетках), но также обнаруживаются в меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах за пределами нервной системы. Значительная часть белка S100B связана с клеточными мембранами. S100B участвует во внутриклеточных процессах ингибирования фосфорилирования белков и гомеостазе кальция [16]. Более того, S100B функционально участвует в процессах взаимодействия с элементами цитоплазматического цитоскелета. В условиях ишемии мозга были обнаружены повышенные уровни S100B в сыворотке [17]. Причем эти изменения детектируются в ранние (в пределах 8–10 часов) сроки после появления клинических симптомов, а пиковые уровни S100B выявляются через три-четыре дня, после чего наблюдается снижение его до нормальных значений в течение одной недели.

Было показано, что в астроцитах и элементах микроглии, в которых обнаруживается максимальная экспрессия нейротрофических цитокинов, таких как интерлейкин-1, происходит прогрессирующее формирование бляшек при БА, что привело к гипотезе о важной роли воспалительных механизмов в формировании и накоплении амилоидных бляшек [15]. В последующем была показана корреляция между S100B и тяжестью β -амилоидогенеза в ткани головного мозга пациентов с синдромом Дауна, а у пациентов с БА, болезнью Пика и болезнью Крейцфельда–Якоба были отмечены повышенные уровни S100B в цереброспинальной жидкости [15]. Кроме того, наблюдалась значительная разница в выживаемости пациентов при различных концентрациях S100B.

Исследование биологических эффектов применения S100B позволило выделить несколько ведущих функций S100B, которые могут рассматриваться как потенциальные мишени для терапевтических воздействий [15]: а) структурная функция за счет способности белков S100 встраиваться в мембрану нейрона, обеспечивая стимуляцию нейрогенеза; б) метаболическая и нейротрофическая функции; в) сигнальная функция за счет влияния на скорость изменения заряда мембраны нейрона и повышения чувствительности близко расположенных нейронов, что обеспечивает оптимальный уровень межклеточного взаимодействия.

Основными факторами риска ЦВЗ являются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет, старение, курение, ожирение и сидячий образ жизни. В патофизиологических механизмах, реализующих влияние этих факторов на формирование когнитивного дефекта при ЦВЗ, одна из ключевых ролей отводится эндотелиальной дисфункции. Сосудистый эндотелий рассматривается как важная терапевтическая мишень для профилактики и лечения сосудистых заболеваний. Каждый сосудистый слой имеет специфическую морфологию, физиологию, биохимию. Кроме того, имеются существенные различия между эндотелиальными клетками, выстилающими крупные магистральные артерии, малые резистивные артерии и микрососудистые элементы внутри одного сосуда, что значительно усложняет понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в процессы влияния сосудистых факторов риска. Универсальным в этих процессах является гомеостаз оксида азота. Эндотелиальный оксид азота (NO) генерируется активной эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS), важным ферментом, ответственным за гомеостатические процессы в сердечно-сосудистой системе [18]. Основные сосудистые эффекты эндотелиального NO связывают с сосудорасширяющим действием и с контролем вазомоторной функции и местного кровотока.

Вскоре после открытия биологических эффектов NO и идентификации энзиматической активности eNOS как основного источника NO стало понятно, что подавление эндотелиального NO является ключевым механизмом патофизиологии эндотелиальной дисфункции [18]. Как в церебральных, так и периферических сосудах снижение доступности NO приводит к значительным сосудистым изменениям, включая склонность к вазоконстрикторным реакциям, увеличение артериального давления и развитие атеросклероза [19]. Потеря эндотелиального NO также способствует пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов, активации воспалительных медиаторов, играющих ведущую роль в инициации и прогрессировании сосудистых заболеваний [18]. С другой стороны, применительно к цереброваскулярной патологии eNOS может влиять на механизмы, осуществляющие протективные функции, стимулируя церебральный кровоток, подавляя воспаление, агрегацию тромбоцитов, тромбообразование и апоптоз [19]. Кроме того, eNOS играет ключевую роль в мобилизации прогениторных клеток и неоваскуляризации. Связанные с системой эндотелиального NO процессы служат основой для понимания механизмов, лежащих в основе связи между факторами риска, эндотелиальной дисфункцией и патогенезом ЦВЗ.

Оксидативный стресс, вызванный избыточной продукцией реактивных форм кислорода, прежде всего супероксидного аниона (важным источником которого являются эндотелиальные клетки), рассматривается как важнейший механизм, посредством которого сосудистые факторы риска могут приводить к эндотелиальной

дисфункции [18]. В этих процессах важно выделить тот факт, что на регуляцию мозгового кровообращения влияет уровень концентраций бета-амилоидного (Ab) пептида, генерируемого последовательным расщеплением белка предшественника амилоида (APP), что стимулирует продукцию супероксидного аниона [20]. Ab-пептид является важным элементом нейрососудистых аномалий при БА, и его прогреддиентная аккумуляция предшествует когнитивному снижению, что свидетельствует о ключевой роли цереброваскулярной патологии при нейродегенеративных процессах [21].

Обширные отложения накопленного Ab в гладкомышечном слое, скорее всего, ответственны за нарушение процессов вазодилатации с развитием гиперкапнии, в механизмах которых, возможно, участвует дефект эндотелиального NO. Учитывая тот факт, что мозг не имеет лимфатических сосудов, Ab, продуцируемый нейронами и другими клетками, удаляется из головного мозга путем периваскулярного дренирования. По мере развития связанных с возрастом изменений артериальной эластичности амплитуда сосудистых пульсаций уменьшается, что приводит к нарушению элиминации Ab. Вероятно, потеря эндотелиального NO может в значительной степени способствовать этим процессам, оказывая существенное влияние на клиренс Ab [18].

Существуют данные о том, что эндотелиальный NO и eNOS могут влиять на синаптическую пластичность в гиппокампе и полосатом теле [22]. Другим важным элементом нейробиологии когнитивных нарушений является митохондриальная дисфункция. Стимулирующее действие NO на митохондриальный биогенез опосредуется активацией растворимой гуанилциклазы и увеличением образования ц-ГМФ. Более того, эффект влияния ограничения потребляемых калорий на увеличение продолжительности жизни заключается в стимуляции биогенеза митохондрий за счет индукции экспрессии eNOS [23]. В экспериментальных условиях дефицита eNOS выявляются такие эффекты, как резистентность к инсулину, дислипидемия и артериальная гипертензия, которые являются типичными чертами метаболического синдрома. Поэтому предполагается, что поддержание оптимальной продукции эндотелиального NO является важным способом регуляции тканевого обмена.

Таким образом, дисфункция эндотелия и изменение биодоступности NO является важной мишенью как для терапевтических интервенций, так и для профилактики ЦБЗ.

Диваза — комбинированный препарат, созданный на основе антител в релиз-активной форме к белку S100 (P-A AT S100) и антител в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе (P-A AT eNOS). P-A AT к белку S100 оказывают модулирующее влияние на функциональную активность синаптической передачи различных нейротрансмиттерных систем (ГАМК-ергической, серотонинергической, глутаматергической), что клинически выражается в ноотропном, противогипоксическом, антиоксидантном и нейропротекторном эффектах. Кроме того, P-A AT к белку S100 способны опосредованно через сигма1-рецепторы модулировать широкий спектр нейрональных эффектов, в том числе влияние на процессы обучения и памяти.

Механизмы действия Дивазы, обусловленные входящими в ее состав P-A AT к эндотелиальной NO-синтазе, связаны с модулирующим влиянием на ее экспрессию и продукцию внутриклеточного ц-ГМФ. Способность P-A AT eNOS стимулировать экспрессию эндотелиальной NO-синтазы обеспечивает вазоактивное и эндотелий-протективное действие препарата. За счет повышения образования eNOS осуществляется подавление выработки продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов, с чем связано антигипоксическое действие препарата. P-A AT eNOS обладают способностью улучшать микроциркуляцию в условиях ишемии, стимулировать неогенез [24–26].

Широкий спектр механизмов действия Дивазы проявляется в множественности клинических эффектов. Клинические исследования подтвердили положительное терапевтическое действие препарата на когнитивные функции у пациентов с хроническими формами ЦБЗ, а также влияние на самые частые жалобы пациентов: на головную боль, шум в ушах, головокружение и вегетативные нарушения [27–29]. Так, в клиническом исследовании 160 пациентов с хроническим ЦБЗ проведен анализ клинических эффектов Дивазы (в суточной дозе 6 табл./сут), которая назначалась в дополнение к базовому комплексу терапии, в сравнении с препаратами базовой терапии [28]. На фоне применения Дивазы отмечалось значимое снижение выраженности астении, головокружения. Проводимое в процессе терапии MMSE-тестирование показало улучшение когнитивных функций, в том числе памяти.

В исследуемых группах отмечалась высокая представленность жалоб на головные боли. Цефалгический синдром у пациентов характеризовался полиморфностью и непостоянством, наличием связи с астеническими и тревожными расстройствами. В группе пациентов, принимавших Дивазу, отмечалось выраженное снижение интенсивности головной боли. Так, в основной группе получено снижение среднего балла ВАШ с уровня $5,9 \pm 2,6$ до $3,4 \pm 2,2$ балла через 12 недель по сравнению с динамикой этого показателя в группе сравнения ($5,9 \pm 2,0$ до $4,5 \pm 2,8$ балла) [28].

Таким образом, мультимодальные эффекты комбинированного препарата на основе P-A AT S100 и P-A AT eNOS позволяют получить значительные преимущества в лечении больных с хроническими ЦБЗ. Учитывая полиморфность клинической симптоматики, сопровождающей эти расстройства, использование Дивазы в комплексной терапии позволяет добиться значимой редукции таких распространенных жалоб, как головные боли, головокружение, астения и вегетативные нарушения. Следует отметить мягкий прокогнитивный эффект

препарата, который развивается параллельно устранению основных клинических проявлений заболевания. Отсутствие значимых побочных эффектов также обосновывает целесообразность его применения у пациентов с хроническими формами ЦБЗ.

Литература

1. Kalaria R. N. Cerebrovascular Disease and Mechanisms of Cognitive Impairment Evidence From Clinicopathological Studies in Humans // *Stroke*. 2012; 43: 2526–2534.
2. O'Brien J. T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol*. 2003; 2: 89–98.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // *Lancet Neurol*. 2010; 9: 689–701.
4. Lammie G. A. Pathology of small vessel stroke // *Br Med Bull*. 2000; 56: 296–306.
5. Kalaria R. N., Kenny R. A., Ballard C. G., Perry R., Ince P., Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia // *J Neurol Sci*. 2004; 226: 75–80.
6. Bailey E. L., Smith C., Sudlow C. L., Wardlaw J. M. Pathology of lacunar ischaemic stroke in humans — a systematic review // *Brain Pathol*. Published online ahead of print February 13, 2012. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2012.00575.x.
7. Jellinger K. A. Morphologic diagnosis of 'vascular dementia' — a critical update // *J Neurol Sci*. 2008; 270: 1–12.
8. White L., Petrovitch H., Hardman J., Nelson J., Davis D. G., Ross G. W. et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants // *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 977: 9–23.
9. Kovari E., Gold G., Herrmann F. R., Canuto A., Hof P. R., Michel J. P. et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging // *Stroke*. 2004; 35: 410–414.
10. Grinberg L. T., Thal D. R. Vascular pathology in the aged human brain // *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 277–290.
11. Ihara M., Polvikoski T. M., Hall R., Slade J. Y., Perry R. H., Oakley A. E. et al. Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies // *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 579–589.
12. Парфенов В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА Пресс, 2017. 125 с.
13. Matthews F. E., Brayne C., Lowe J., McKeith I., Wharton S. B., Ince P. Epidemiological pathology of dementia: attributable risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study // *PLoS Med*. 2009; 6: e1000180.
14. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Bousser M. G. CADASIL // *Lancet Neurol*. 2009; 8: 643–653.
15. Chong Z. Z., Changyaleket B., Xu H., Dull R. O., Schwartz D. E. Identifying S100B as a Biomarker and a Therapeutic Target For Brain Injury and Multiple Diseases // *Curr Med Chem*. 2016; 23 (15): 1571–1596.
16. Moore B. W. A soluble protein characteristic of nervous system // *Biochem Biophys Res Commun*. 1965, Jun 9; 19 (6): 739–744.
17. Foerch C., Singer O. C., Neumann-Haefelin T., du Mesnil D. R., Steinmetz H., Sitzer M. Evaluation of serum S100 B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction // *Arch Neurol*. 2005; 62: 1130–1134.
18. Katusic Z. S., Austin S. A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind // *European Heart Journal*. 2014, 35, 888–894. DOI: 10.1093/eurheartj/eh544.
19. Atochin D. N., Huang P. L. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction // *Pflugers Arch*. 2010; 460: 965–974.
20. Iadecola C., Park L., Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension // *Stroke*. 2009; 40: S40–S44.
21. Iadecola C., Zhang F., Niew K., Eckman C., Turner S. K., Fischer E., Yonkin S., Borchelt D. R., Hsiao K. K., Carlson G. A. SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein // *Nat Neurosci*. 1999; 2: 157–161.
22. Jeynes B., Provias J. Significant negative correlations between capillary expressed eNOS and Alzheimer lesion burden // *Neurosci Lett*. 2009; 463: 244–248.
23. Nisoli E., Tonello C., Cardile A., Cozzi V., Bracale R., Tedesco L., Falcone S., Valerio A., Cantoni O., Clementi E., Moncada S., Carruba M. O. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS // *Science*. 2005; 310: 314–317.
24. Денисова Т. Д., Саликова Л. Р., Лебедева С. А., Текутова Т. В., Бугаева Л. И., Петров В. И., Гурьянова Н. Н., Дугина Ю. Л. Влияние Тенотена и Дивазы на длительность гексеналового сна крыс-самцов в хроническом эксперименте / Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2014.
25. Жавберт Е. С., Гурьянова Н. Н., Суркова Е. И., Дугина Ю. Л., Качаева Е. В., Эпштейн О. И., Мышкин В. А., Гурто Р. В. Исследование влияния Дивазы на процессы перекисного окисления липидов / Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2014.
26. Хейфец И. А., Воронина Т. А., Молодавкин Г. М., Дугина Ю. Л. Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата Диваза / Материалы VIII международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, 2012.
27. Воробьева О. В., Фатеева В. В. Диваза в терапии cerebrovascularной болезни: механизм действия и показания к назначению препарата // *Психиатрия*. 2015; № 2: 48–54.

28. Воробьева О. В., Камчатнов П. Р., Рачин А. П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга // Эффективная фармакотерапия. 2014; № 31: 62–66.
 29. Камчатнов П. Р., Воробьева О. В., Рачин А. П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2014; № 4: 52–57.
-

Г. Р. Табеева, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Контактная информация: grtabeeva@gmail.com

Возможности таргетной терапии хронической ишемии мозга/ Г. Р. Табеева

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 19-23

Теги: головная боль, головокружение, астения, вегетативные нарушения

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.