

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-002-085

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-28-39

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В.В. Машин, Е.Ю. Котова, Л.А. Белова, Д.Р. Долгова, С.С. Сухих

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Одними из ведущих проявлений хронических сосудистых заболеваний головного мозга являются нарушения когнитивных и двигательных функций. Для их коррекции используют препараты, объединенные в группу нейропротекторов. Они действуют на ключевые звенья процессов, приводящих к гибели нервных клеток при сосудистой патологии.

Цель – оценить эффективность нейропротективной терапии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Материалы и методы. На базе неврологического отделения ГУЗ ЦКМСЧ г. Ульяновска проведено исследование, включающее анализ данных о 60 больных, распределенных на две группы по 30 чел. Пациенты основной группы (ОГ) получали нейропротективную терапию «Кортексином» и «Нейромексолом» («Герофарм», Россия) в течение 10 дней на фоне стандартной базисной терапии. Пациенты группы сравнения (ГС) получали только стандартную базисную терапию. Забор крови был проведен дважды: до начала лечения и после окончания. В сыворотке крови определялся общий антиоксидантный статус (TAS) и исследовались следующие маркеры: нейронспецифическая энолаза (NSE), антитела к NR2-пептиду. Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне нейропротективной терапии у пациентов с ДЭ в ОГ, по сравнению с ГС, отмечены статистически значимое улучшение TAS (на 87,7 %), снижение уровня NSE (в 2 раза) и концентрации антител к NR2-пептиду (на 47,1 %) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о патогенетически обоснованном применении нейропротективных препаратов.

Выводы. По данным нашего исследования, нейропротективная терапия эффективна в лечении пациентов с ДЭ.

Ключевые слова: нейропротекция, дисциркуляторная энцефалопатия, цереброваскулярные заболевания.

Введение. Нейропротекция – это один из фундаментальных нейробиологических процессов, который участвует в эндогенной защите, противодействует патофизиологическим повреждающим механизмам и стимулирует эндогенное восстановление. Классическая концепция нейропротекции подразумевает подавление отдельного патофизиологического механизма при использовании соответствующего препарата [1, 2].

Ранее в исследованиях показано, что при постепенно развивающейся дисцирку-

ляторной энцефалопатии (ДЭ) длительно существующее нарушение равновесия между свободнорадикальным окислением и состоянием многоуровневой антиоксидантной системы приводит к окислительному стрессу [3, 4].

При ишемии головного мозга окислительный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов играют важную роль в механизме деструкции мембран и гибели нейронов [5].

Таким образом, повышение уровня перекисного окисления липидов при недостаточной активности антиоксидантных систем рассматривается как универсальный механизм повреждения клеточных мембран при различных патологических состояниях, в т.ч. при выраженных хронических (ДЭ III стадии) и острых нарушениях мозгового кровообращения [1, 6, 7].

Основными звеньями патогенеза острых и хронических форм цереброваскулярной патологии (ЦВП) являются нарушение церебральной микроциркуляции, энергетический дисбаланс и глутаматная нейротоксичность.

Глутаматные NMDA-рецепторы играют основную роль в запуске эксайтотоксических процессов. Их чрезмерная активация сопровождается поступлением в нейроны ионов кальция и натрия, деполяризацией клеточных мембран, активацией кальциевых каналов и приводит к внутриклеточному накоплению кальция. Результатом этого является каскад патобиохимических реакций с активацией внутриклеточных ферментов, лактатацидозом, развитием окислительного стресса. Данные процессы приводят к увеличению внутриклеточного уровня свободнорадикальных соединений, повышению синтеза оксида азота и к гибели нейронов [8–10].

В основе церебральной ишемии лежит механизм глутаматной нейротоксичности, который приводит к разрушению NMDA-рецепторов головного мозга и попаданию пептида NR2 через гематоэнцефалический барьер в кровотоки. В ответ на появление в крови NR2-пептида начинают вырабатываться аутоантитела класса IgG [11]. При прогрессивном снижении объема церебральной перфузии содержание антител к NR2-пептиду в крови увеличивается [12].

Для оценки состояния антиоксидантной защиты используют определение суммарной антиоксидантной способности компонентов сыворотки крови [13]. Определение общего антиоксидантного статуса (TAS) позволяет оценить состояние антиоксидантной системы пациента и оптимизировать терапию.

О степени повреждения нейронов и нарушении целостности гематоэнцефалического

барьера свидетельствует уровень нейронспецифической энolahзы (NSE), о выраженности хронической ишемии головного мозга и величине риска развития инсульта – уровень антител к NR2-пептиду глутаматных NMDA-рецепторов [14–16].

У пациентов с начальными проявлениями ДЭ при артериальной гипертензии различные нарушения процессов свободнорадикального окисления, глутаматная нейротоксичность могут, наряду с другими факторами, привести к прогрессированию хронической ЦВП с нарушением когнитивных, двигательных и других функций мозга [17]. Для коррекции данных нарушений используют препараты, объединенные в группу нейропротекторов, которые действуют на ключевые звенья процессов, приводящих к гибели нервных клеток при сосудистой, травматической, токсической и другой патологии [18].

Цель исследования. Оценить эффективность нейропротективной терапии дисциркуляторной энцефалопатии препаратами «Кортексин» и «Нейромексол».

Материалы и методы. На базе неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения ГУЗ ЦКМСЧ им. заслуженного врача России В.А. Егорова г. Ульяновска проведено исследование, включающее анализ данных о 60 пациентах: 15 (25 %) мужчин и 45 (75 %) женщин в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст – 64 ± 10 лет).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол № 3 от 15.03.2023). От пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст от 30 до 80 лет; подписанное информированное согласие; отсутствие противопоказаний к приему нейропротекторов (препаратов «Кортексин» и «Нейромексол»); наличие цереброваскулярной патологии с подтвержденным когнитивным дефицитом (нарушения по шкале MMSE 24 балла и менее); отсутствие грубого неврологического дефицита и других тяжелых заболеваний, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к искажению результатов наблюда-

тельной программы и ограничению участия пациента в исследовании; отсутствие сопутствующей терапии любыми препаратами из группы нейропротекторов (антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы).

Критерии исключения: возраст менее 30 и более 80 лет; участие в каком-либо другом клиническом исследовании; наличие противопоказаний к приему препаратов «Кортексин» и «Нейромексол»; беременность и кормление грудью; наличие грубого неврологического дефицита и других тяжелых заболеваний, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к искажению результатов наблюдательной программы и ограничению участия пациента в исследовании; состояние декомпенсации соматической патологии; наличие данных о любом онкологическом и психическом заболевании; сопутствующая терапия любыми препаратами из группы нейропротекторов (антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы); неконтролируемая артериальная гипертензия (САД выше 180 мм рт. ст., ДАД выше 110 мм рт. ст.) на момент включения; наличие транзиторной ишемической атаки (ТИА); ишемический и геморрагический инсульт в остром периоде.

Программа являлась наблюдательной, обследование проводили двукратно. Дата первого обследования являлась моментом включения пациента в исследование. В этот день получали информированное согласие пациента на участие в программе, уточняли соответствие критериям включения/исключения, выявляли информацию о сопутствующих заболеваниях, предшествующей терапии, изучали анамнез, оценивали неврологический статус, проводили обследование с помощью оценочных шкал. Таким образом, первый визит соответствовал первому дню лечения, второй визит приходился на десятый день.

Методом простой рандомизации пациенты были распределены на две группы по 30 чел., сопоставимые по полу и возрасту. Пациенты основной группы: 6 (20 %) мужчин и 24 (80 %) женщины в возрасте от 49 до 80 лет (средний возраст – 66 ± 9 лет) – на фоне стандартного базисного лечения получали нейропротективную терапию «Кортексином» (10 мг/сут)

и этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГП сукцинат) – «Нейромексол» (5 мл (50 мг/мл)/сут) («Герофарм», Россия) в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения (ГС): 9 (30 %) мужчин и 21 (70 %) женщина в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст – 62 ± 12 лет) – получали только стандартную базисную терапию.

ДЭ II стадии выявлена у 15 (25 %) пациентов (в ОГ у 8 (26,7 %), в ГС у 7 (23,3 %) обследованных), ДЭ III стадии – у 45 (75 %) чел. (в ОГ у 22 (73,3 %), в ГС у 23 (76,7 %) обследованных). Терапия сопутствующей патологии осуществлялась согласно соответствующим стандартам и клиническим рекомендациям.

Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, результатов компьютерной томографии, оценки неврологического статуса и когнитивных функций.

Клиническое и инструментальное обследование пациентов проводилось до начала терапии и через 10 дней. Обследование включало: неврологический осмотр; психометрическую оценку с помощью шкал и опросников. Степень когнитивных нарушений определялась с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Забор крови был проведен дважды: до начала лечения и после окончания. В сыворотке крови определялся TAS и исследовались следующие маркеры: NSE, антитела к NR2-пептиду. Использовались наборы для иммуноферментного анализа «Вектор Бест» (г. Новосибирск, Россия), «NR2AT-ИФА» ООО «Диа-Тайм» (г. Москва, Россия). В качестве контрольных значений использовались данные, предложенные в протоколе производителя.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0 (StatSoft Russia). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Данные представлены в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение

которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Коэффициент корреляции рассчитывался в тесте с использованием ранговых корреляций по Спирмену (R). При сравнении показателей до и после лечения, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий совпадающих пар Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ряде исследований была показана значимость окислительного стресса в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения. Ишемия мозга приводит к каскаду биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. Основные механизмы нейронального повреждения включают истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокис-

лот и гиперпродукцию активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса, который характеризуется повышенным образованием свободных радикалов и снижением активности антиоксидантной системы [19–25]. Ткань мозга особенно чувствительна к окислительному стрессу, так как чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющимися основными субстратами свободнорадикального (перекисного) окисления [26].

Таким образом, нейропротективная терапия направлена на защиту мозга от неблагоприятных последствий ишемического каскада и окислительного стресса, активацию нейропластичности [27].

По данным нашего исследования, на фоне нейропротективной терапии выявлено улучшение общего антиоксидантного статуса ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Динамика общего антиоксидантного статуса
Dynamics of the total antioxidant status

Маркер Marker	Группа пациентов Patient group	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	% улучшения Improvement, %
TAS, ммоль/л TAS, mmol/l	ОГ Main group	0,81±0,28	1,52±0,43*	87,7
	ГС Comparison group	0,73±0,34	0,74±0,29#	1,4

Примечание. * – статистически значимые различия показателей до и после лечения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant compared before and after treatment ($p < 0,05$); # – the differences are statistically significant compared with the main group ($p < 0,05$).

По нашим данным, у пациентов ОГ и ГС до лечения наблюдалось снижение активности антиоксидантной системы. На фоне нейропротективной терапии в основной группе отмечено статистически значимое улучшение общего антиоксидантного статуса на 87,7 % ($p < 0,05$).

Таким образом, исследование TAS сыворотки крови является тестом, который позволяет объективно оценить состояние антиоксидантной системы организма и использовать полученные данные в качестве критерия тяжести окислительного стресса и эффективности различных схем лечения [28].

При ишемическом повреждении головного мозга о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции гематоэнцефалического барьера свидетельствует уровень NSE [29–33]. На фоне

нейропротективной терапии выявлено уменьшение уровня NSE в 2 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении тяжести структурно-функциональных нарушений биомембран нейронов в головном мозге (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Биомаркеры у пациентов основной группы и группы сравнения

Biomarkers in patients of the main and comparison groups

Маркер Marker	Группа пациентов Patient group	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	% улучшения Improvement, %
NSE, нг/мл NSE, ng/ml	ОГ Main group	23,9±2,7	12,5±1,8*	47,7
	ГС Comparison group	9,9±1,4#	7,4±1,4* #	25,3
Антитела к NR2-пептиду, нг/мл Antibodies to NR2- peptide, ng/ml	ОГ Main group	1,7±0,3	0,9±0,2*	47,1
	ГС Comparison group	1,1±0,3	0,8±0,1*	27,3

Примечание. * – статистически значимые различия показателей до и после лечения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant compared before and after treatment ($p < 0.05$); # – the differences are statistically significant compared with the main group ($p < 0.05$).

Потенциальными биомаркерами инфаркта мозга, ТИА, а также ДЭ являются антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата [16, 34, 35]. При нарастании степени выраженности ДЭ содержание антител к NR2-пептиду в крови увеличивается [36, 37].

По нашим данным, на фоне нейропротективной терапии отмечено статистически значимое снижение уровня антител к NR2-пептиду на 47,1 % ($p < 0,05$). У пациентов в ГС также наблюдалось статистически значимое снижение уровня антител к NR2-пептиду, однако динамика изменений была меньшей – 27,3 %. Таким образом, после проведенной нейропротективной терапии выявлено уменьшение прогрессирования ишемии головного мозга.

Изучение уровня глутаматных биомаркеров в крови позволит формировать группы пациентов, имеющих факторы риска сердечно-

сосудистых заболеваний, что повысит эффективность первичной и вторичной профилактики инсульта и улучшит диагностику степени тяжести ДЭ [16, 37].

Нейропротекция подразумевает под собой комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или ослабление развития основных звеньев патобиохимического каскада, приводящих при ишемии мозга к обратимым метаболическим изменениям нейронов или к их гибели. Таким образом, одним из перспективных направлений лечения дисциркуляторной энцефалопатии является применение фармакологических препаратов, избирательно предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием [38].

Разработка чувствительных и специфичных биомаркеров ишемии головного мозга позволит оптимизировать раннюю диагностику и

профилактику цереброваскулярных заболеваний [19–21].

Заключение. Полученные нами результаты исследования подтверждают литературные данные о развитии свободорадикального окисления, глутаматной нейротоксичности при церебральной ишемии и о роли их биомаркеров: общего антиоксидантного статуса, нейронспецифической энolahзы, антител к NR2-пептиду глутаматных NMDA-рецепторов.

Применение нейропротекторных препаратов «Кортексин» и «Нейромексол», которые защищают клетки головного мозга от гибели в результате ишемии путем воздействия на повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, имеющие место при развитии хронического ишемического повреждения головного мозга, патогенетически обосновано и эффективно в лечении дисциркуляторной энцефалопатии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Машин В.В., Белова Л.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Машин В.В., Котова Е.Ю., Долгова Д.Р., Сухих С.С.

Статистическая обработка данных: Машин В.В., Котова Е.Ю., Долгова Д.Р.

Анализ и интерпретация данных: Машин В.В., Котова Е.Ю., Долгова Д.Р.

Написание и редактирование текста: Машин В.В., Котова Е.Ю.

Литература

1. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. РМЖ. 2010; 26: 1570–1572.
2. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга. Лечащий врач. 2013; 9: 32–36.
3. Румянцева С.А., Силина Е.В., Корюкова И.В. Комплексная нейромедиаторная терапия острых и хронических ишемических поражений мозга. Атмосфера: нервные болезни. 2008; 2: 1–6.
4. Смирнова И.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: нарушения перекисного окисления липидов и возможности их фармакологической коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
5. Холопова Е.А. Берлитион в коррекции антиоксидантного стресса при неврологических заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2003; 3: 8–11.
6. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003; 4: 32–38.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001: 325.
8. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.2.8-12.
9. Khodorov V. Glutamate induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2004; 86: 279–351.
10. Давыдова О.Н., Болдырев А.А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007; 1 (4): 28–34.
11. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4th, Houghton J., Warren A., Nanda A., Chandler I., Cappell B., Long A., Minagar A., Alexander J.S. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. BMC Neurosci. 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28.
12. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T., Tews M., Olson D., Weissman J.D., Sowell R.L. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. PloS One. 2012; 7 (7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362.
13. Малютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью. Мед. труда и пром. экол. 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982>.

14. Батрашов В.А., Борщев Г.Г., Юдаев С.С., Землянов А.В., Марынич А.А. Анализ уровня лабораторного маркера ишемии головного мозга с оценкой нейрокогнитивного статуса при оперативном лечении патологических извитостей ВСА. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2022; 17 (3): 28–32. DOI: https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_3_28.
15. Давыдова Е.В., Зурочка А.В., Альтман Д.Ш. Иммунобиохимические маркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутосенсibilизации при ранних формах хронической ишемии мозга. Российский иммунологический журнал. 2018; 12(21) 3: 261–267. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002392-6>.
16. Вознюк И.А., Пономарев Г.В., Харитонов Т.В., Гоголева Е.А., Овдиенко О.А., Сергеева Т.В., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Дамбинова С.А., Скоромец А.А. Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2021; 15 (2): 5–12. DOI: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.1>.
17. Гнедовская Е.В., Логвиненко А.А., Андреева О.С., Кравченко М.А., Горностаева Г.В., Федорова Т.Н., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я. Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии. Анналы неврологии. 2015; 9 (1): 20–24.
18. Шавловская О.А. Нейропротекторы в коррекции когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии. 2018; 118 (9): 130–132. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091130>.
19. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. Nat Rev Neurol. 2016; 12 (10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.125.
20. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. Neurochem Int. 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
21. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E., Hatazawa J. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. PLoS One. 2018; 13 (1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720.
22. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7: 21–27.
23. Фёдорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений: дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2004. 43.
24. Peter Lipton. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. Physiological Reviews. 1999; 79: 1431–1568.
25. White B.C., Grossman L.I., O'Neil B.J. Global brain ischemia and reperfusion. Ann. Emerg. Med. 1996; 27: 588–594.
26. Смирнова И.Н., Т.Н. Фёдорова, Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 1: 33–36.
27. Федин А.И., Соколова Л.П. Сосудистые когнитивные нарушения Невроньюс. Новости неврологии. Спецвыпуск. Сосудистые когнитивные нарушения. 2019; 5 (55): 1–19.
28. Малютин Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью. Мед. труда и пром. экол. 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982>.
29. Celtik C, Acunaz B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. Brain Dev. 2004; 26: 398–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.007>.
30. Давыдова Е.В., Зурочка А.В., Альтман Д.Ш. Иммунобиохимические маркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутосенсibilизации при ранних формах хронической ишемии мозга. Российский иммунологический журнал. 2018; 12 (21 (3)): 261–267. DOI: 10.31857/S102872210002392-6.
31. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (дата обращения: 15.08.2023).
32. Жукова А.И., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейроспецифическая енолаза как специфический маркер нейродегенеративного процесса. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 2: 15–21.
33. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. Cerebrovasc Dis. 2005; 20 (4): 213–219. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087701>.
34. Dobrynina L.A., Alexandrova E.V., Zabitova M.R., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V., Akhmetzyanov B.M. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies as an early biomarker of cerebral small vessel disease. Clin Biochem. 2021; 96: 26–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.003.

35. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci.* 2011; 300 (1-2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023.
36. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M., Granstrem O.K., Sedova O.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., Sorokoumov V.A., Smolko D.G., Shumillina M.V., Khounteev G.A. New biomarkers of brain damages. *Neyroimmunologiya.* 2009; VII (2): 18–23.
37. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z., Alvarez Camino L., Peña-Sanchez M., Cordero-Eiriz A., Brown M., Gaya J.A., Betancourt-Losa M., Fernandez-Almirall I., Menendez-Sainz M.C., Fernandez-Carriera R. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 324–330. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.028.
38. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Смирнова И.Н., Степанченко О.А. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома. *Трудный пациент.* 2013; 11 (1): 26–31.

Поступила в редакцию 23.01.2024; принята 07.07.2024.

Авторский коллектив

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, директор Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Котова Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: koto-vatv@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2293-3183>.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, директор Научно-исследовательского медико-биологического центра, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Сухих Сергей Сергеевич – студент медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: serzh2142@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5137-0525>.

Образец цитирования

Машин В.В., Котова Е.Ю., Белова Л.А., Долгова Д.Р., Сухих С.С. Нейропротективная терапия дисциркуляторной энцефалопатии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 3: 28–39. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-28-39.

NEUROPROTECTIVE THERAPY OF CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY

V.V. Mashin, E.Yu. Kotova, L.A. Belova, D.R. Dolgova, S.S. Sukhikh

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

One of the leading manifestations of chronic cerebrovascular diseases is impairment of cognitive and motor functions. Drugs recognized as neuroprotectors are used to correct such impairments. They intervene in and inhibit the pathogenetic cascade that results in the cell death in vascular pathology.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy for cerebrovascular insufficiency (CVI).

Materials and Methods. The study was conducted at the neurological department of the Ulyanovsk Central Clinical Medical Sanitary Station. The study included data analysis on 60 patients divided into two groups of 30 people each. Patients of the main group received neuroprotective therapy with Cortexin and Neuronexol (Geropharm, Russia) for 10 days along with standard treatment. Patients of the comparison group received only standard treatment. Blood was sampled twice: before and after treatment. The total antioxidant status (TAS) was determined in the blood serum. Such markers as neuron-specific enolase (NSE), antibodies to NR2 peptide were also examined. Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 13.0. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Against the background of neuroprotective therapy, patients of the main group with cerebrovascular insufficiency demonstrated a statistically significant improvement in TAS (by 87.7 %), a decrease in the NSE level (by 2 times) and concentration of antibodies to NR2 peptide (by 47.1 %) compared with the comparison group ($p < 0.05$), which pathogenetically justified use of neuroprotective drugs.

Conclusions. According to our study, neuroprotective therapy is effective in the treatment of patients with cerebrovascular insufficiency.

Key words: neuroprotection, cerebrovascular insufficiency, cerebrovascular diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Mashin V.V., Belova L.A.

Literature search, participation in the study, data processing: Mashin V.V.,

Kotova E.Yu., Dolgova D.R., Sukhikh S.S.

Statistical data processing: Mashin V.V., Kotova E.Yu., Dolgova D.R.

Data analysis and interpretation: Mashin V.V., Kotova E.Yu., Dolgova D.R.

Text writing and editing: Mashin V.V., Kotova E.Yu.

References

1. Shakhparonova N.V., Kadykov A.S. Antioksidantnaya terapiya pri tserebrovaskulyarnykh zabolovaniyakh [Antioxidant therapy for cerebrovascular diseases]. *RMZh*. 2010; 26: 1570–1572 (in Russian).
2. Shavlovskaya O.A. Neyroprotektivnaya terapiya pri khronicheskoy ishemii mozga [Neuroprotective therapy for chronic cerebral ischemia]. *Lechashchiy vrach*. 2013; 9: 32–36 (in Russian).
3. Rumyantseva S.A., Silina E.V., Koryukova I.V. Kompleksnaya neyromediatornaya terapiya ostrykh i khronicheskikh ishemicheskikh porazheniy mozga [Complex neurotransmitter therapy of acute and chronic ischemic brain lesions]. *Atmosfera: nervnye bolezni*. 2008; 2: 1–6 (in Russian).
4. Smirnova I.N. *Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolovaniya: narusheniya perekisnogo okisleniya lipidov i vozmozhnosti ikh farmakologicheskoy korrektsii* [Chronic cerebrovascular diseases: Disorders of lipid peroxidation and ways of their pharmacological correction]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow.; 2003 (in Russian).
5. Kholopova E.A. Berlition v korrektsii antioksidantnogo stressa pri nevrologicheskikh zabolovaniyakh [Berlition in the correction of antioxidant stress in neurological diseases]. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2003; 3: 8–11 (in Russian).

6. Golikov A.P., Boytsov S.A., Mikhin V.P., Polumiskov V.Yu. Svobodnoradikal'noe okislenie i serdechno-sosudistaya patologiya: korrektsiya antioksidantami [Free radical oxidation and cardiovascular pathology: Correction with antioxidants]. *Lechashchiy vrach*. 2003; 4: 32–38 (in Russian).
7. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001: 325 (in Russian).
8. Fedin A.I. Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemii mozga [Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 8–12. DOI:10.26442/2075-1753_2016.2.8-12 (in Russian).
9. Khodorov B. Glutamate induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004; 86: 279–351.
10. Davydova O.N., Boldyrev A.A. Glutamatnye retseptory v kletkakh nervnoy i immunnyy system [Glutamate receptors in cells of the nervous and immune systems]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2007; 1 (4): 28–34 (in Russian).
11. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4th, Houghton J., Warren A., Nanda A., Chandler I., Cappell B., Long A., Minagar A., Alexander J.S. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci*. 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28.
12. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T., Tews M., Olson D., Weissman J.D., Sowell R.L. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362.
13. Mal'yutina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Gil'manov A.Zh., Sosnin D.Yu. Antioksidantnyy status krovi u patsientov s vibratsionnoy bolezn'yu [Antioxidant status of blood in patients with vibration disease]. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982> (in Russian).
14. Batrashov V.A., Borshchev G.G., Yudaev S.S., Zemlyanov A.V., Marynich A.A. Analiz urovnya laboratornogo markera ishemii golovnogo mozga s otsenkoy neyrokognitivnogo statusa pri operativnom lechenii patologicheskikh izvitostey VSA [Analysis of the level of a laboratory marker of cerebral ischemia with an assessment of neurocognitive status in the surgical treatment of pathological tortuosity of the ICA]. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2022; 17 (3): 28–32. DOI: https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_3_28 (in Russian).
15. Davydova E.V., Zurochka A.V., Al'tman D.Sh. Immunobiokhimicheskie markery pronitsaemosti gema-toentsefalicheskogo bar'era i autosensibilizatsii pri rannikh formakh khronicheskoy ishemii mozga [Immunobiochemical markers of blood-brain barrier permeability and autosensitization in early forms of chronic cerebral ischemia]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2018; 12 (21) 3: 261–267. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002392-6> (in Russian).
16. Voznyuk I.A., Ponomarev G.V., Kharitonova T.V., Gogoleva E.A., Ovdienko O.A., Sergeeva T.V., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Dambinova S.A., Skoromets A.A. Diagnosticheskie osobennosti urovnya antitel k NR2-peptidu u patsientov s khronicheskoy ishemiey mozga [The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2021; 15 (2): 5–12. DOI: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.1> (in Russian).
17. Gnedovskaya E.V., Logvinenko A.A., Andreeva O.S., Kravchenko M.A., Gornostaeva G.V., Fedorova T.N., Oshchepkova E.V., Varakin Yu.Ya. Sistema antioksidantnoy zashchity na nachal'nykh stadiyakh khronicheskoy tserebrovaskulyarnoy patologii [Antioxidant defense system at early stages of chronic cerebrovascular pathology]. *Annaly neurologii*. 2015; 9 (1): 20–24 (in Russian).
18. Shavlovskaya O.A. Neyroprotektory v korrektsii kognitivnykh narusheniy [Neuroprotectors in the correction of cognitive impairment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2018; 118 (9): 130–132. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091130> (in Russian).
19. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12 (10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.125. PMID: 27615422.
20. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem Int*. 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
21. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E., Hatazawa J. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720.
22. Boldyrev A.A. Okislitel'nyy stress i mozg [Oxidative stress and brain]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2001; 7: 21–27 (in Russian).

23. Fedorova T.N. *Okislitel'nyy stress i zashchita golovnogo mozga ot ishemicheskikh povrezhdeniy* [Oxidative stress and brain protection from ischemic damage]: dis. ... d-ra biol. nauk. Moscow; 2004. 43 (in Russian).
24. Peter Lipton. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. *Physiological Reviews*. 1999; 79: 1431–1568.
25. White B.C., Grossman L.I., O'Neil B.J. Global brain ischemia and reperfusion. *Ann. Emerg. Med.* 1996; 27: 588–594.
26. Smirnova I.N., T.N. Fedorova, Tanashyan M.M., Suslina Z.A. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' Meksidola pri khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolovaniyakh [Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases]. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2006; 1: 33–36 (in Russian).
27. Fedin A.I., Sokolova L.P. Sosudistye kognitivnye narusheniya [Vascular cognitive impairment]. *Nevron'yus. Novosti nevrologii. Spetsvypusk. Sosudistye kognitivnye narusheniya*. 2019; 5 (55): 1–19 (in Russian).
28. Maluytina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Gil'manov A.Zh., Sosnin D.Yu. Antioksidantnyy status krovi u patsientov s vibratsionnoy bolezn'yu [Antioxidant status of blood in patients with vibration disease]. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982> (in Russian).
29. Celtik C, Acunaş B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2004; 26: 398–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.007>.
30. Davydova E.V., Zurochka A.V., Al'tman D.Sh. Immunobiokhimicheskie markery pronitsaemosti gema-toentsefalicheskogo bar'era i autosensibilizatsii pri rannikh formakh khronicheskoy ishemii mozga [Immunobiochemical markers of blood-brain barrier permeability and autosensitization in early forms of chronic cerebral ischemia]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2018; 12 (21 (3)): 261–267. DOI: 10.31857/S102872210002392-6 (in Russian).
31. Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptidy kak markery povrezhdeniya golovnogo mozga [Neuropeptides as markers of brain damage]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (accessed: August 15, 2023) (in Russian).
32. Zhukova A.I., Alifirova V.M., Zhukova N.G. Neyrospetsificheskaya enolaza kak spetsificheskii marker neyrodegenerativnogo protsessa [Neurospecific enolase as a specific marker of neurodegenerative process]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011; 2: 15–21 (in Russian).
33. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20 (4): 213–219. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087701>.
34. Dobrynina L.A., Alexandrova E.V., Zabitova M.R., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V., Akhmetzyanov B.M. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies as an early biomarker of cerebral small vessel disease. *Clin Biochem.* 2021; 96: 26–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.003.
35. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci.* 2011; 300 (1-2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023.
36. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M., Granstrem O.K., Sedova O.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., Sorokoumov V.A., Smolko D.G., Shumillina M.V., Khounteev G.A. New biomarkers of brain damages. *Neyroimmunologiya*. 2009; VII (2): 18–23.
37. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z., Alvarez Camino L., Peña-Sanchez M., Cordero-Eiriz A., Brown M., Gaya J.A., Betancourt-Losa M., Fernandez-Almirall I., Menendez-Sainz M.C., Fernandez-Carriera R. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 324–330. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.028.
38. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Smirnova I.N., Stepanchenko O.A. Antioksidantnaya terapiya pri tserebrovaskulyarnykh zabolovaniyakh na fone sakharnogo diabeta i metabolicheskogo sindroma [Antioxidant therapy for cerebrovascular diseases combined with diabetes mellitus and metabolic syndrome]. *Trudnyy patsient*. 2013; 11 (1): 26–31 (in Russian).

Information about the authors

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Director of the Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Kotova Elena Yur'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kotovatv@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2293-3183>.

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Dolgova Dinara Rishatovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor Chair of Physiology and Pathophysiology, Department of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Director of the Research Medical and Biological Center, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Sukhikh Sergey Sergeevich, 3rd-year Student, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: serzh2142@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5137-0525>.

For citation

Mashin V.V., Kotova E.Yu., Belova L.A., Dolgova D.R., Sukhikh S.S. Neyroprotektivnaya terapiya distsirkulyatornoy entsefalopatii [Neuroprotective therapy of cerebrovascular insufficiency]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 3: 28–39. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-28-39 (in Russian).