Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 8, с. 133-139
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081133

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 8, pp. 133-139
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081133

Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств

© А.Н. БОГОЛЕПОВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) являются одной из актуальных проблем клинической неврологии и второй наиболее распространенной причиной деменции. СКР охватывают целый ряд расстройств, при которых сосудистые факторы вызывают или способствуют снижению когнитивных функций. Среди основных факторов риска развития СКР рассматриваются пожилой возраст и сосудистые факторы, приводящие к эндотелиальной дисфункции и повреждениям, которые в свою очередь могут вызывать нейроваскулярную дисфункцию, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера и микрососудистый тромбоз. Одним из важнейших механизмов развития СКР является окислительный стресс, что свидетельствует о необходимости применения средств, обладающих антиоксидантной активностью. К таким препаратам относится Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Мексидол обладает выраженными антиоксидантными и антигипоксантными свойствами. Клиническая эффективность Мексидола в отношении СКР была установлена во многих исследованиях.

Ключевые слова: *хроническая цереброваскулярная недостаточность, оксидантный стресс, сосудистые когнитивные нарушения, эндотелиальная дисфункция, мексидол.*

Информация об авторе:
Боголепова Анна Николаевна — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546; e-mail: annabogolepova@yandex.ru
* — **автор, ответственный за переписку**

Как цитировать:
Боголепова А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):133–139. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081133

The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders

© A.N. BOGOLEPOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Vascular cognitive impairment (VCI) is one of the most serious problems of clinical neurology, being the second most common cause of dementia. VCI covers a range of disorders in which vascular factors cause or contribute to cognitive decline. Among the main risk factors for VCI are old age and vascular factors, which lead to endothelial dysfunction and damage, which, in turn, can cause neurovascular dysfunction, increased permeability of the blood-brain barrier, and microvascular thrombosis. Oxidative stress is one of the most important mechanisms for the development of VCI that indicates the need for the use of agents with antioxidant activity. One of these drugs is ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol). Mexidol is a drug with marked antioxidant and antihypoxic activities. The clinical efficacy of mexidol in relation to VCI has been demonstrated in many studies.

Keywords: *chronic cerebrovascular insufficiency, oxidative stress, vascular cognitive impairment, endothelial dysfunction, mexidol.*

Information about the author:
Bogolepova A.N. — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546; e-mail: annabogolepova@yandex.ru
* — **corresponding author**

To cite this article:
Bogolepova AN. The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):133–139. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081133

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) — одна из наиболее актуальных проблем клинической неврологии. Несмотря на большую вариабельность получаемых данных, СКР по-прежнему считаются второй после болезни Альцгеймера причиной деменции, составляя 15—20% случаев [1]. СКР являются наиболее распространенными когнитивными расстройствами у пожилых людей вообще, оказывая значительное влияние на общие социальные и медицинские расходы [2]. Сосудистая деменция, в частности, связана с 50% снижением медианы выживаемости (3—4 года против 6—7 лет при болезни Альцгеймера), более высокими расходами на медицинскую помощь и большей частотой коморбидных заболеваний и госпитализаций [3]. Наряду с этим популяции с СКР по сравнению с нейродегенеративной патологией имеют значительно более высокий уровень заболеваемости и смертности. Результаты эпидемиологических исследований СКР весьма противоречивы. Это обусловлено целым комплексом причин, включая прежде всего использование различных критериев постановки диагноза. Диагноз умеренных когнитивных расстройств (УКР) или деменции может быть поставлен одномоментно, но лежащие в их основе нейродегенеративные процессы могут развиваться в течение многих лет. Различают три стадии развития рассматриваемых заболеваний: *латентная*, при которой уже начались патофизиологические процессы, но еще нет клинических признаков или симптомов; *продромальная*, при которой повреждение прогрессирует и есть некоторые признаки наличия заболевания (например, УКР, которое считается продромальным состоянием деменции); *развернутая* (полная), при которой наблюдается полное клиническое проявление СКР (например, деменция) [4].

Термин СКР был введен для всех типов когнитивных нарушений, связанных с сосудистыми заболеваниями, включая мультиинфарктные и другие сосудистые формы патологии, вызывающие как деменцию, так и легкие когнитивные расстройства, не отвечающие критериям деменции, а также смешанные формы сосудистой и нейродегенеративной патологии [5].

Относительно недавно были разработаны и одобрены медицинским сообществом новые критерии диагностики СКР [6]. Согласно этим критериям, основные характеристики включают в себя ступенчатое прогрессирование, очаговые неврологические признаки и симптомы, неравномерное распределение когнитивных нарушений, наличие в анамнезе множественных ишемических инсультов, нейровизуализационные признаки цереброваскулярных заболеваний и временную связь сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений [7]. Особенно важным представляется наличие причинно-следственной связи между развитием когнитивного дефицита и церебральными сосудистыми катастрофами. Возникновение когнитивных нарушений по времени должно быть связано с одним или более эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения. Несмотря на гетерогенность когнитивного дефицита, в нейропсихологическом статусе должно быть преобладание нарушений со стороны скорости обработки информации, внимания и/или лобных регуляторных функций. При этом когнитивный дефицит сопровождается ранним развитием у больного нарушений ходьбы, дизурическими симптомами, личностными или эмоциональными расстройствами. Нейровизуализационные признаки могут включать наличие инфаркта большого объема, инфаркта в стратегически важной зоне, множественные лакунарные инфаркты, диффузные изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия), кровоизлияния.

Термин СКР отражает достаточно гетерогенный характер повреждения. Различия эпидемиологических данных могут быть связаны прежде всего с тем, что именно рассматривается исследователями как СКР. Среди СКР можно выделить мультиинфарктную (корковую) деменцию, деменцию при заболевании мелких сосудов, деменцию в результате инфаркта в стратегически важной зоне мозга, деменцию при гипоперфузии, геморрагическую деменцию, наследственную сосудистую деменцию, включая церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) и болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием, или смешанную деменцию (развитие нейродегенерации и сосудистых повреждений) [5].

Исторически сосудистая деменция ассоциировалась с инфарктами в зоне кровоснабжения крупных сосудов, однако заболевание мелких сосудов также может привести к снижению когнитивных способностей и деменции [7]. Болезнь мелких сосудов головного мозга является наиболее распространенной формой сосудистых заболеваний головного мозга [8] и считается ответственной не только за сосудистую деменцию, но и за другие неврологические нарушения, например сосудистый паркинсонизм, который иногда трудно отличить от идиопатической болезни Паркинсона и атипичного паркинсонизма [9, 10].

Сосудистая патология мозга нередко встречается у пожилых людей и может вызывать когнитивный дефицит, от легкого когнитивного нарушения до деменции [11]. Нейроанатомические исследования показали, что более легкие когнитивные нарушения чаще всего связаны с патологией мелких сосудов, а более выраженные расстройства характеризуются обширными нейроморфологическими изменениями, включая амилоидные бляшки в межклеточном пространстве и патологию нейронов (нейрофибриллярные клубочки и др.), атрофию ткани мозга (корковую и гиппокампальную) и разные сосудистые изменения (поражения мелких сосудов, лакуны и инфаркты).В то же время было отмечено, что степень выраженности анатомических изменений не всегда соответствует тяжести клинически выявляемых когнитивных нарушений [12], поскольку клинико-патологические связи определяются также возрастом, генетическими факторами, толерантностью к патологии, определяемой когнитивным резервом и наличием сосуществующей нейродегенеративной патологии.

В одном из проспективных исследований [13] методом регрессионного анализа было установлено, что по крайней мере семь различных форм нейроморфологической патологии могут быть субстратами и предикторами развития СКР: крупные инфаркты, лакунарные инфаркты, микроинфаркты, потеря миелина, артериолосклероз, церебральная амилоидная ангиопатия и расширение периваскулярных пространств. Кроме того, многовариантная логистическая регрессия позволила выявить некоторые прогностические маркеры когнитивных нарушений. К ним были отнесены умеренная/тяжелая затылочная лептоменингеальная амилоидная ангиопатия, умеренный/тяжелый артериолосклероз артерий затылочного белого вещества и по крайней мере один большой инфаркт. Отсутствие этих признаков или присутствие одного, двух или трех из них определяли прогнозируемую вероятность развития СКР в 16, 43, 73 или 95% соответственно [13].

Одним из важнейших факторов риска развития сосудистой деменции является инсульт, что было подтверждено результатами одного из недавних больших исследований [14]. Это было проспективное исследование всех сосудистых событий у 92 728 человек, проживающих в Оксфорде (Великобритания), произошедших в период с 1 апреля 2002 г. по 31 марта 2012 г. Частота постинсультной деменции через 1 год после начала работы составила 34,4% (95% доверительный интервал — ДИ — 29,7—41,5) у пациентов с тяжелым инсультом (оценка NIHSS >10 баллов), 8,2% (6,2—10,2) у пациентов с легким инсультом (оценка NIHSS <3 баллов) и 5,2% (3,4—7,0) у пациентов с транзиторной ишемической атакой. По сравнению с контрольной выборкой британского населения, подобранной по возрасту и полу, однолетний стандартизованный коэффициент заболеваемости для случаев деменции составил 47,3 (95% ДИ 35,9—61,2), 5,8 (4,4—7,5) и 3,5 (2,5—4,8) соответственно. Риск развития деменции в течение 5 лет был сопряжен с возрастом, тяжестью сосудистого поражения, наличием предыдущего инсульта, дисфазией, исходным уровнем когнитивных функций, низким уровнем образования, преморбидной зависимостью от психоактивных веществ, лейкоареозом и сахарным диабетом. В целом цереброваскулярные катастрофы увеличивали риск развития деменции от 3,5 до 47 раз [14].

В других исследованиях [15, 16] среди факторов риска СКР выделяют повышенное артериальное давление, гипергликемию, резистентность к инсулину, метаболический синдром, сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, ожирение, недостаток физической активности, неправильное питание, поражение коронарных артерий, хроническую болезнь почек, мерцательную аритмию, заболевания периферических артерий и сердечную недостаточность (низкий сердечный выброс). Другие неблагоприятные факторы включают пожилой возраст, низкий уровень образования и отсутствие социальной поддержки или социальных связей.

Роль каждого из перечисленных факторов в формировании СКР сложна и многогранна. Так, повышенное артериальное давление может быть связано с когнитивными нарушениями и деменцией через следующие механизмы: 1) *функциональные* (например, эндотелиальная дисфункция, нарушение гиперемического ответа, избыточное снижение артериального давления и снижение клиренса церебрального амилоида); 2) *структурные* (например, наличие поражения белого вещества, увеличение количества амилоидных бляшек, нейрофибриллярной дегенерации в нейронах, атрофия ткани мозга); 3) *системные* (например, изменения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон); 4) *связанные с инсультом* (например, возникновение стратегического инсульта в таламусе, угловой извилине и хвостатом ядре и утрата мозгового вещества, связанная с большими и маленькими инсультами) и 5) *другие* (например, наличие сочетания сердечно-сосудистых рисков с другими метаболическими факторами, с которыми они связаны) [15, 17].

Существует научное обоснование взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений, включая связь между возрастными цереброваскулярными изменениями и нарушением регуляции церебральной перфузии, функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейроваскулярных единиц [18]. Нейроваскулярную единицу составляют нейроны, астроциты, олигодендроциты, сосудистые и периваскулярные клетки, обеспечивая связь кровотока и потребности в энергии и соответственно церебральный гомеостаз. Поддержание относительного постоянства перфузионного давления осуществляется посредством регуляции активности ионных каналов, метаболизма арахидоновой кислоты и оксида азота (NO), эндотелина и простагландинов в сосудистом эндотелии. Вместе эти медиаторы координируют тонус сосудов и нейроваскулярную связь, иммунный контроль и поддержание гемостаза [15]. Эндотелиальные клетки головного мозга также играют чрезвычайно важную роль в барьерной функции: плотные соединения и транспортеры внутри этих клеток регулируют перенос молекул между кровью и мозгом, образуя ГЭБ, который обеспечивает приток питательных веществ в мозг и отток побочных продуктов метаболизма. Эти высокоскоординированные процессы регулируют гемодинамический ответ цереброваскулярной сети и поддерживают активацию и функции нейронов [15].

Одну из ключевых ролей играют возрастные изменения, оказывающие негативное воздействие на эндотелий. Фактически, с молекулярной точки зрения, старение характеризуется дисбалансом между окислителями и антиоксидантами. Перепроизводство активных форм кислорода (АФК) в сосудистой системе, включая мозговое кровообращение, может быть частично связано со сверхэкспрессией НАДФН-оксидаз, характерной для пожилых людей [19]. Кроме того, оксидантный стресс определяет гиперактивацию гликогенсинтазкиназы (GSK-3) и, следовательно, изменение проницаемости митохондрий, которое, как считается, играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза [20, 21]. Кроме того, старение характеризуется микроглиальной гиперактивацией. Это состояние представляет защитную реакцию на воспаление; однако, особенно при его устойчивости, представляет собой опасный источник свободных радикалов, в конечном счете способствуя оксидантному стрессу и нейродегенерации. Этим процессам могут способствовать нарушения тонуса и ауторегуляции сосудов головного мозга, которые связаны со старением, и нарушения ГЭБ, приводящие к проникновению в мозг иммунных клеток и токсинов [22]. Таким образом, взаимодействие воспаления и оксидантного стресса может представлять биологическую основу эндотелиального повреждения и разрушения ГЭБ, происходящего при СКР [23].

Основные сосудистые факторы риска также приводят к эндотелиальной дисфункции и повреждениям, которые в свою очередь могут вызывать нейроваскулярную дисфункцию, повышенную проницаемость ГЭБ и микрососудистый тромбоз. Ключевым следствием эндотелиальной дисфункции является снижение биодоступности NO. Например, активные формы кислорода поглощают NO или подавляют синтез NO путем инактивации критических кофакторов. С другой стороны, ингибирующее фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы с помощью Rho-киназы подавляет эндотелиальный NO и приводит к когнитивным нарушениям. Активные формы кислорода, продуцируемые NOX2-содержащей НАДФН-оксидазой через рецептор ангиотензина II типа 1, участвуют в эндотелиальной дисфункции и когнитивных нарушениях в модели хронической гипертонии. В этой модели основной клеточный источник АФК был выявлен в периваскулярных макрофагах. Дисфункциональные эндотелиальные клетки также могут секретировать токсические факторы, которые блокируют олигодендроглиальную дифференцировку, нарушая миелинизацию, необходимую для целостно-

сти белого вещества. Кроме того, эндотелиальные клетки могут подвергаться вредоносным протеомным изменениям при старении. Например, повышенная регуляция кислой сфингомиелиназы, происходящей из эндотелиальных клеток головного мозга, ключевого фермента, метаболизирующего сфинголипиды, способствует возрастному разрушению ГЭБ [24].

В настоящее время установлено, что многие механизмы, включая окислительный стресс, нейровоспаление, эндотелиальную дисфункцию, гипоперфузию, нарушение ГЭБ, корковую гипервозбудимость и дисбаланс нейромедиаторов, играют определенную роль в развитии СКР [25, 26]. В некоторых исследованиях [27] были выявлены серологические маркеры, которые могут подтвердить диагноз сосудистой деменции. Например, у пациентов с сосудистой деменцией было обнаружено повышение уровня провоспалительных метаболитов (таких как NO-связанные молекулы), цитокинов (включая IL-1, TNF-α, IFN-α, IL-4, IL-5, IL-8, G-CSF и MIP-1β) и маркеров эндотелиальной дисфункции (например, гомоцистеин). Кроме того, при СКР было продемонстрировано изменение системного окислительно-восстановительного баланса, при котором снижение антиоксидантных ферментов, таких как арилэстераза и параоксоназа, ассоциировалось с риском развития деменции. Низкие уровни арилэстеразы в сыворотке крови были достоверно ассоциированы с более высокой вероятностью развития сосудистой деменции [27]. Значительное снижение активности арилэстеразы и параоксоназы также наблюдалось у пациентов с УКР, у которых развивалась сосудистая деменция, предсказывая риск конверсии в течение 2 лет [28].

Окислительный стресс и воспаление в стенках сосудов головного мозга являются ключевыми взаимосвязанными патогенными факторами, связывающими патологию сердечно-сосудистых заболеваний с нейрососудистой дисфункцией и СКР [29]. Например, у пациентов с гипертонией наблюдается дефицит способности ауторегуляции церебральной перфузии в ответ на изменения артериального давления. Это приводит к аберрантной передаче сигналов вазоактивного пептида ангиотензина II, который опосредует ремоделирование сосудов в ответ на нарушение регуляции артериального давления [30]. Активация ангиотензина II в этом контексте была связана как с провоспалительными эффектами через активацию лейкоцитов, молекул клеточной адгезии и воспалительных цитокинов [31], так и со стимуляцией НАДФН-оксидазы, которая стала важным источником окислительной активности сосудов, стрессом и образованием АФК (например, супероксида) [32]. Кроме того, результаты некоторых исследований показывают, что экспериментальная гипоперфузия (например, модель ишемии/реперфузии) приводит к индуцированным НАДФН-оксидазой АФК, которые могут сигнализировать о начале воспалительных путей через Toll-подобные рецепторы. Воспаление в свою очередь усиливает окислительный стресс, подавляя антиоксидантную защиту [33]. Разрушение ГЭБ также, по-видимому, играет роль в этой воспалительно-окислительной стрессовой взаимосвязи, поскольку такие белки, как переносимый плазмой комплемент и внутримозговой β-амилоид, являются мощными активаторами воспаления и образования свободных радикалов [34]. Независимо от источника окислительных и воспалительных процессов, продолжающееся повреждение сосудов, вероятно, препятствует сосудисто-нервному сопряжению и усугубляет гипоксию тканей, нарушая функцию нейронов и белого вещества. Окислительный стресс снижает эндотелиальную продукцию мозгового нейротрофического фактора [35], приводя к дополнительному повреждению нейрональной ткани. Наконец, окислительный стресс и воспаление, связанное с сосудистыми факторами риска, повреждение ГЭБ также препятствуют пролиферации, миграции и дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов и нарушают восстановление поврежденного белого вещества, способствуя демиелинизации и локальной гипоксии [36]. Все вместе эти процессы, вероятно, представляют собой ключевые механизмы, посредством которых прогрессирование патологии сердечно-сосудистых заболеваний способствует клинической экспрессии СКР.

Баланс между АФК и антиоксидантами, а именно окислительно-восстановительный гомеостаз, обеспечивает различные физиологические процессы, включая клеточную передачу сигналов, экспрессию генов, клеточный рост, высвобождение нейротрансмиттеров и синаптическую пластичность. Фактически содержащие неспаренные электроны АФК являются высокореактивными молекулами, которые могут окислять некоторые клеточные соединения, среди которых ДНК, липиды и белки [37]. Дисбаланс между выработкой АФК и антиоксидантными веществами определяет окислительный стресс, состояние, способствующее возникновению и прогрессированию ряда хронических заболеваний, среди которых не только сосудистая деменция, но и двигательные расстройства, депрессия и сердечно-сосудистые нарушения [38—40]. Кроме того, перепроизводство АФК вызывает воспалительный статус, характеризующийся выделением цитокинов, простагландинов и хемокинов, основная роль которых в возникновении вышеперечисленных расстройств достаточно значительна [41].

Сказанное выше свидетельствует о необходимости применения при СКР средств, обладающих антиоксидантной активностью. Одним из таких препаратов является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Мексидол — оригинальный препарат с мультимодальным механизмом действия, обладающий выраженными антиоксидантными, антигипоксантными и мембранопротекторными свойствами. Благодаря непосредственному действию на дыхательную цепь и ее восстановление в условиях гипоксии/ишемии препарат активирует энергообмен в нейроне. Мексидол подавляет развитие глутаматиндуцируемой эксайтотоксичности, аскорбат-зависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [42].

Клиническая эффективность Мексидола была установлена во многих исследованиях, в том числе при сосудистых когнитивных нарушениях. У больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью Мексидол оказывал положительное влияние на память (особенно на события, прозошедшие недавно), улучшал концентрацию внимания, эмоциональное состояние [43]. На фоне терапии Мексидолом наблюдались также снижение раздражительности и повышение работоспособности [44]. Положительное влияние было зафиксировано в отношении нарушений нейродинамических функций, а именно способности концентрации и поддержания внимания. На фоне терапии Мексидолом улучшались показатели памяти, беглости речи и вербаль-

ных ассоциаций [45]. Улучшение когнитивного статуса отмечалось при всех типах УКР, но доля лиц с существенным улучшением была выше при амнестическом и дизрегуляторном типах по сравнению с полимодальным. У больных с дизрегуляторными когнитивными нарушениями также отмечался значимый противотревожный эффект. Следует отметить, что у всех больных применение Мексидола способствовало коррекции вегетативной дисфункции [46].

Статистически достоверное положительное влияние Мексидола на состояние когнитивных функций и безопасность применения у больных с хронической ишемией мозга были продемонстрированы в исследованиях, проведенных на нашей кафедре, в том числе у коморбидных пациентов на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза [47, 48]. Отмечено достоверное улучшение средних показателей скрининг-оценки когнитивных функций по шкале MMSE в группе пациентов, получавших Мексидол, по сравнению с контрольной группой [47]. На фоне парентерального лечения Мексидолом и перорального приема Мексидола ФОРТЕ 250 через 74 дня от начала лечения отмечено значимое улучшение когнитивных функций по шкале МоСА в среднем на 3,3 балла (14% от исходного уровня), при этом максимальное улучшение было отмечено в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%) [48]. Суммарно положительную динамику на фоне лечения Мексидолом регистрировали у 66,9—95,7% пациентов по сравнению с 54,8—65% в группах сравнения [48]. При применении исследуемого препарата подтверждена его высокая безопасность и не зафиксировано нежелательных лекарственных взаимодействий Мексидола (парентеральный и пероральный прием) с другими препаратами (антигипертензивные, антитромботические, гиполипидемические), входившими в состав базисной терапии [47, 48].

Клиническая эффективность Мексидола была подтверждена и результатами, полученными по данным ряда дополнительных методов обследования. Так, у пожилых пациентов улучшалась церебральная гемодинамика, уменьшались показатели периферического сосудистого сопротивления [45]. Под влиянием Мексидола зарегистрировано увеличение линейного и объемного кровотока в экстракраниальных отделах магистральных артерий головы, которое сохранялось в течение 6 ч после введения препарата. Данные компьютерных реоэнцефалографических исследований свидетельствуют о достоверном увеличении пульсового кровенаполнения в системе наружной сонной артерии и вертебробазилярном бассейне при его исходно низком уровне и нормализации тонуса мелких артерий и вен в обоих полушариях [43].

Мексидол оказывает выраженное положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию и реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простациклин/тромбоксан А2, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [48]. Через 3 мес терапии отмечена значимая нормализация молекулярных маркеров активации тромбоцитов и фактора Виллебранда, что свидетельствовало об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов [49].

На фоне терапии Мексидолом также наблюдается нормализация антиагрегационных возможностей сосудистой стенки. Улучшение функции эндотелия отмечена и по результатам ультразвукового исследования эндотелий-зависимой вазодилатации, что свидетельствует об улучшении атромбогенных свойств сосудистой стенки. Применение Мексидола в терапии сопутствующего метаболического синдрома способствовало уменьшению таких его основных проявлений, как инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, гипергликемия [50]. Есть также данные о снижении липопротеидов низкой плотности и нормализации уровня триглицеридов у пациентов, перенесших ишемический инсульт и страдающих сахарным диабетом 2-го типа [49].

В целях полного раскрытия лечебного потенциала Мексидола показана непрерывная последовательная терапия: сначала внутривенные или внутримышечные инъекции по 500 мг/сут в течение 14 дней (фаза насыщения) с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 2 мес (фаза максимизации терапевтического потенциала), курсами 2 раза в год.

Клиническая эффективность и высокий профиль безопасности Мексидола в отношении СКР, которые были продемонстрированы в настоящем обзоре литературы, позволяют рекомендовать его в комплексной терапии СКР.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):1542-1549. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908
2. Vinciguerra L, Lanza G, Puglisi V, Fisicaro F, Pennisi M, Bella R, Cantone M. Update on the Neurobiology of Vascular Cognitive Impairment: From Lab to Clinic. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):E2977. https://doi.org/10.3390/ijms21082977
3. Ramirez-Gomez L, Zheng L, Reed B, Kramer J, Mungas D, Zarow C, Vinters H, Ringman JM, Chui H. Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;44(1-2):1-11. https://doi.org/10.1159/000477344
4. Flanagan M, Larson EB, Latimer CS, Cholerton B, Crane PK, Montine KS, White LR, Keene CD, Montine TJ. Clinical-pathologic correlations in vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):945-951. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.019
5. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):89-98. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00305-3
6. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P; Internationlal Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206-218. https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034

7. van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, Scheltens P. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18003. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3
8. 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
9. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord.* 2004;19(6):630-640. https://doi.org/10.1002/mds.20083
10. Mostile G, Nicoletti A, Cicero CE, Cavallaro T, Bruno E, Dibilio V, Luca A, Sciacca G, Raciti L, Contrafatto D, Chiaramonte I, Zappia M. Magnetic resonance parkinsonism index in progressive supranuclear palsy and vascular parkinsonism. *Neurol Sci.* 2016;37(4):591-595. https://doi.org/10.1007/s10072-016-2489-x
11. Stephan BC, Matthews FE, Ma B, Muniz G, Hunter S, Davis D, McKeith IG, Foster G, Ince PG, Brayne C. Alzheimer and vascular neuropathological changes associated with different cognitive States in a non-demented sample. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(2):309-318. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110518
12. Tyas SL, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Markesbery WR. Healthy ageing in the Nun Study: Definition and neuropathologic correlates. *Age Ageing.* 2007;36:650-655. https://doi.org/10.1093/ageing/afm120
13. Skrobot OA, Attems J, Esiri M, Hortobagyi T, Ironside JW, Kalaria RN, King A, Lammie GA, Mann D, Neal J. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): The contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain J Neurol.* 2016;139:2957-2969. https://doi.org/10.1093/brain/aww214
14. Pendlebury ST, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):248-258. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30442-3
15. Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):860-868. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.015
16. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(5):281-301. https://doi.org/10.1177/0891988716654987
17. Gorelick PB, Nyenhuis D; American Society of Hypertension Writing Group, Materson BJ, Calhoun DA, Elliott WJ, Phillips RA, Taler SJ, Townsend RR. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(5):309-315. https://doi.org/10.1016/j.jash.2012.08.004
18. Cipollini V, Troili F, Giubilei F. Emerging Biomarkers in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: From Pathophysiological Pathways to Clinical Application. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):E2812. https://doi.org/10.3390/ijms20112812
19. Park L, Anrather J, Girouard H, Zhou P, Iadecola C. Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(12):1908-1918. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600491
20. Banko NS, McAlpine CS, Venegas-Pino DE, Raja P, Shi Y, Khan MI, Werstuck GH. Glycogen synthase kinase 3α deficiency attenuates atherosclerosis and hepatic steatosis in high fat diet-fed low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Am J Pathol.* 2014;184(12):3394-3404. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.07.028
21. Luca A, Calandra C, Luca M. Gsk3 Signalling and Redox Status in Bipolar Disorder: Evidence from Lithium Efficacy. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;3030547. https://doi.org/10.1155/2016/3030547
22. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(1):1-20. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016
23. Luca M, Luca A, Calandra C. The Role of Oxidative Damage in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;504678. https://doi.org/10.1155/2015/504678
24. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3326-3344. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034
25. Parfenov VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, Kochetkov AI, Fateeva VV, Khacheva KK, Khakimova GR, Epstein OI. Vascular cognitive impairment: Pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1381-1402. https://doi.org/10.2147/NDT.S197032
26. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:17. https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00017
27. Castellazzi M, Trentini A, Romani A, Valacchi G, Bellini T, Bonaccorsi G, Fainardi E, Cavicchio C, Passaro A, Zuliani G. Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;81:356-363. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.06.008
28. Cervellati C, Trentini A, Romani A, Bellini T, Bosi C, Ortolani B, Zurlo A, Passaro A, Seripa D, Zuliani G. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase-1 (PON-1), mild cognitive impairment, and 2-year conversion to dementia: A pilot study. *J Neurochem.* 2015;135:395-401. https://doi.org/10.1111/jnc.13240
29. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80:844-866. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008
30. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:686-698. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.161
31. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the rennin — angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:367-374. https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.05.003
32. Faraci FM. Protecting against vascular disease in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:1566-1582. https://doi.org/10.1152/ajpheart.01310.2010
33. Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. *Free Radic Biol Med.* 2010;48:1121-1132. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.006
34. Carrano A, Hoozemans JJ, van der Vies SM, Rozemuller AJ, van Horssen J, de Vries HE. Amyloid beta induces oxidative stress-mediated blood — brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy. Antioxid. *Redox Signal.* 2011;15:1167-1178. https://doi.org/10.1089/ars.2011.3895
35. Guo S, Kim WJ, Lok J, Lee SR, Besancon E, Luo BH, Stins MF, Wang X, Dedhar S, Lo EH. Neuroprotection via matrix — trophic coupling between cerebral endothelial cells and neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:7582-7587. https://doi.org/10.1073/pnas.0801105105
36. Sim FJ, Zhao C, Penderis J, Franklin RJ. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neurosci.* 2002;22:2451-2459. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02451.2002
37. Massaad CA, Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2011;14(10):2013-2054. https://doi.org/10.1089/ars.2010.3208
38. Chiang PL, Chen HL, Lu CH, Chen YS, Chou KH, Hsu TW, Chen MH, Tsai NW, Li SH, Lin WC. Interaction of systemic oxidative stress and mesial temporal network degeneration in Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):281. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1317-z
39. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164-175. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.025
40. Gudjoncik A, Guenancia C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C, Rochette L. Iron, oxidative stress, and redox signaling in the cardiovascular system. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1721-1738. https://doi.org/10.1002/mnfr.201400036
41. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73-82. https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1251711

42. Щулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:2:35-39.
Shchulkin AV. The effect of Mexidol on the development of the phenomenon of excitotoxicity of neurons in vitro. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;11(2):35-39. (In Russ.)

43. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:156-159.
Shetekauri SA. Modern possibilities of antioxidant therapy and experience in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency with mexidol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;1:156-15. (In Russ.)

44. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата «мексидол» в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:159-163.
Yanishevsky SN. The experience of using the drug «Mexidol» in the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency in patients with stenosing-occlusive lesion of the main brachycephalic vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;1:159-163. (In Russ.)

45. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(11):35-41.
Abramenko YuV. Assessment of the clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of Mexidol in elderly patients with discirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(11):35-41. (In Russ.)

46. Сиденкова А.П. Особенности проявления тревоги у пациентов старших возрастных групп с разными типами умеренного когнитивного расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):52-57.
Sidenkova AP. Characteristics of anxiety in patients of older age groups with different types of mild cognitive disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(11):52-57. (In Russ.)
https://doi.org/10.17116/jnevro201711711145-50

47. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):71-74.
Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva KhI. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-74. (In Russ.)
https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74

48. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45.
Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.)
https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139

49. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42-45.
Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimization of hypolipidemic therapy in ischemic stroke and diabetes mellitus patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.)
https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45

50. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-26.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26. (In Russ.)

Поступила 09.07.2020
Received 09.07.2020
Принята к печати 10.07.2020
Accepted 10.07.2020