Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №4, с. 107-112
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 4, pp. 107-112
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107

# Нейровоспаление и невропатология

© Р.Г. ЕСИН[1,2], Д.Р. САФИНА[2], А.Р. ХАКИМОВА[1], О.Р. ЕСИН[2]

[1]Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

**Резюме**

В обзоре освещается современное понимание роли аутоиммунного нейровоспаления в патогенезе сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваний нервной системы. Рассматриваются механизмы ответа резидентных клеток ЦНС (глия, астроциты) и периферических клеток иммунной системы. Изложены потенциальные терапевтические возможности ингибиторов фосфодиэстеразы, которые обладают антиагрегантными свойствами и способностью подавлять аутоиммунное воспаление. Одним из перспективных препаратов рассматривается ингибитор фосфодиэстеразы — дипиридамол.

***Ключевые слова:*** *нейровоспаление, микроглия, астроциты, гематоэнцефалический барьер, дипиридамол.*

**Информация об авторах:**
Есин Р.Г. — https://orcid.org/0000-0001-6762-8845
Сафина Д.Р. — https://orcid.org/0000-0002-6466-4979
Хакимова А.Р. — https://orcid.org/0000-0001-9986-3217
Есин О.Р. — https://orcid.org/0000-0003-4244-4446
**Автор, ответственный за переписку:** Есин Радий Германович — e-mail: radyesin@gmail.com

**Как цитировать:**
Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р., Есин О.Р. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):107–112. https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107

# Neuroinflammation and neuropathology

© R.G. ESIN[1,2], D.R. SAFINA[2], A.R. KHAKIMOVA[1], O.R. ESIN[2]

[1]Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;
[2]Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

**Abstract**

The review highlights the current understanding of the role of autoimmune neuroinflammation in the pathogenesis of vascular, neurodegenerative and other diseases of the nervous system. The mechanisms of the response of the resident cells of the central nervous system (microglia, astrocytes) and peripheral cells of the immune system are considered. Possible therapeutic potential of phosphodiesterase inhibitors, which have antiplatelet properties and the ability to suppress autoimmune inflammation, are outlined. The authors consider dipyridamole, an inhibitor of phosphodiesterase, as a promising drug.

***Keywords:*** *neuroinflammation, microglia, astrocytes, blood-brain barrier, dipyridamole.*

**Information about the authors:**
Esin R.G. — https://orcid.org/0000-0001-6762-8845
Safina D.R. — https://orcid.org/0000-0002-6466-4979
Khakimova A.R. — https://orcid.org/0000-0001-9986-3217
Esin O.R. — https://orcid.org/0000-0003-4244-4446
**Corresponding author:** Esin R.G. — e-mail: radyesin@gmail.com

**To cite this article:**
Esin RG, Safin DR, Khakimova AR, Esin OR. Neuroinflammation and neuropathology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):107–112. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107

В настоящее время большинство практикующих врачей рассматривают цереброваскулярные болезни как состояние или процесс, обусловленные исключительно нарушением церебральной перфузии, которое инициирует ишемический каскад нарушений метаболизма, завершающийся более или менее выраженным повреждением ткани мозга. Нейродегенеративные заболевания рассматриваются с точки зрения накопления токсичных субстанций и нарушения циркуляции крови (микроинфарктов) в головном мозге, а последствия травмы ЦНС — как более

или менее статичное состояние, прогрессирующее в ряде случаев вследствие сопутствующего заболевания сосудов.

В настоящее время важнейшим фактором патогенеза многих заболеваний ЦНС рассматривается нейровоспаление, являющееся универсальным ответом на повреждение тканей. Компилируя имеющиеся дефиниции, нейровоспаление можно определить как процесс, при котором собственная иммунная система мозга активируется в результате ишемии, травмы, инфекции, воздействия токсинов, нейродегенеративного процесса, стресса или старения. Это воспаление опосредуется секрецией цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и вторичных мессенджеров, которые продуцируются глией ЦНС (микроглия и астроциты), эндотелиальными и периферическими иммунными клетками. Интенсивность нейровоспаления зависит от конкретной ситуации, особенностей и продолжительности действия инициирующего стимула или повреждения [1]. Нейровоспаление является характерной чертой практически каждого неврологического/нейродегенеративного заболевания, общей нитью, соединяющей травматические, нейродегенеративные и психические заболевания [2].

Термин «нейровоспаление» изначально воспринимается как что-то негативное и дезадаптирующее, поэтому большинство исследований фокусируется на патологических аспектах нейровоспаления. Однако некоторые из этапов нейровоспаления являются позитивными [3]. Во многих случаях, включающих повреждение ЦНС, существует баланс между процессом воспаления и внутренними регуляторными процессами, которые обеспечивают восстановление функций. Аналогично многим невропатологическим процессам на примере нейровоспаления можно наблюдать принцип двойственности возбуждающего посыла и растормаживания активности клеток. Одни и те же клетки в зависимости от ситуации могут проявлять как провоспалительную активность, так и противовоспалительную **(см. таблицу)**. Механизмы этих различных типов реагирования пока далеки от понимания, но интенсивно изучаются [1].

Болезнь церебральных мелких сосудов (БЦМС) находится в фокусе пристального изучения как одна из основных причин сосудистой деменции у пожилых. БЦМС — сосудистое заболевание головного мозга, характеризующееся в том числе рецидивирующими инсультами со стойким нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и хронической воспалительной реакцией [23]. Увеличение проницаемости ГЭБ позволяет потенциально токсичным и иммуногенным субстанциям беспрепятственно проникать в мозг [24]. Кроме того, антигены клеток головного мозга обнаруживаются в периферической крови пациентов с лакунарным инфарктом, а у пациентов с лейкоареозом обнаруживаются Т-клетки, сенсибилизированные против антигенов мозга.

Эндотелиальная дисфункция и повышенная проницаемость ГЭБ могут способствовать развитию микрогеморрагий и расширению периваскулярных пространств. Само расширение периваскулярных пространств считается маркером дисфункции ГЭБ и нейровоспаления [25, 26], что подтверждается высокими уровнями неоптерина и низким — фактора фон Виллебранда в плазме (оба они считаются маркерами эндотелиальной дисфункции). Неоптерин — продукт активированных макрофагов/моноцитов, отражающий уровень окислительного стресса [27], фактор фон Виллебранда — маркер повреждения эндотелиальных клеток и регулятор проницаемости ГЭБ [28].

Два важных маркера эндотелиальной дисфункции — Е-селектин и эндотелиальный фактор роста (VEGF) — оказались ассоциированы исключительно с микрогеморрагиями. Растворимый Е-селектин выделяется из поврежденных эндотелиальных клеток и считается одним из самых специфичных маркеров эндотелиального повреждения [29]. В результате повышенной проницаемости ГЭБ может возникать поступление эритроцитов в паренхиму и как результат — микрогеморрагии [30]. Это дополнительно подтверждается ассоциацией между микрогеморрагиями и концентрацией VEGF, индуцирующим пропитывание крови из сосудов при болезни Альцгеймера [31] и инсульте [32].

β-Амилоидные бляшки в коре головного мозга при болезни Альцгеймера активируют микроглию, вызывают иммунный ответ и гиперпродукцию цитокинов [33], что способствует повреждению паренхимы и сосудов мозга за счет аутоиммунного воспаления [34].

Патологические агрегаты тау-белка и активация клеток церебральной иммунной системы (астроциты и микроглия) являются характерной особенностью таупатий [35, 36]. Нейровоспаление, сопровождающее различные патологии тау-протеина, было первоначально описано при болезни Альцгеймера R. Maccioni и соавт. [37]. Недавние исследования обнаружили несколько механизмов, посредством которых гиперактивация глиальных клеток вызывает патологическое нейровоспаление, в свою очередь влияющее на патологию тау-протеина и ускоряющее нейродегенеративные процессы. Хронически активируемые глиальные клетки индуцируют ферменты, фосфорилирующие тау-протеин, из которого формируются нейрофибриллярные клубочки, с последующей гибелью нейронов [35—38]. Кроме того, глиальные клетки могут способствовать распространению патологии [39]. При гибели нейронов накопившийся в них гиперфосфорилированный тау-протеин активирует воспалительный цикл по механизму положительной обратной связи (порочный круг) [40, 41].

Повышенная проницаемость ГЭБ ассоциирована с тяжестью болезни Паркинсона. Этот факт обусловлен проникновением антигенов в средний мозг, активацией микроглии и гибелью дофаминергических нейронов [42]. Системный воспалительный ответ при болезни Паркинсона проявляется активацией периферических лимфоцитов и повышением уровня цитокинов сыворотки, таких как IL-2, IL-6 и TNF-α [42].

Нормальное старение связано с увеличением не только количества симптомных и бессимптомных инсультов, но и уровня экспрессии системных воспалительных факторов [43], таких как провоспалительные цитокины [44—46]. В головном мозге это возраст -ассоциированное воспаление проявляется первоначально как хроническая активация периваскулярных и паренхиматозных макрофагов/микроглии, экспрессирующих провоспалительные цитокины вместе с увеличением количества астроцитов [47]. Хроническая активация провоспалительных маркеров при старении может способствовать повышенной уязвимости к нервно-психическим расстройствам [48].

Китайские исследователи, проведя сравнение БЦМС и рассеянного склероза (РС) выявили интересные корреляции [23]. Они обнаружили много сходных черт обоих процессов: 1) клинические признаки (хроническое течение, усугубление инвалидизации, нарушение когнитивных функций и ходьбы, нейропсихологические расстройства и нарушение сна); 2) МРТ-картина (Т2/FLAIR фокальная и диффузная гиперинтенсивность белого вещества, преходящая или

**Позитивные и негативные аспекты воспаления при ишемическом инсульте**
**Positive and negative aspects of inflammation in ischemic stroke**

| Тип клеток | Отрицательный эффект | Положительный эффект |
|---|---|---|
| Микроглия/ макрофаги [4—9] | Секреция провоспалительных цитокинов (включая TNF-α и IL-1), активных форм кислорода, азота и протеаз (таких как ММП). Фагоцитоз микроглией/макрофагами жизнеспособных и функционирующих нейронов, что вызывает атрофию головного мозга | Уменьшение интенсивности воспаления (высвобождение IL-10 и TGF-β, синтез аргиназы и фагоцитарная активность). Поздние восстановительные процессы поддерживаются продукцией факторов роста (инсулиноподобный фактор роста 1, нейрональный нейротрофический фактор и нейротрофический фактор глиальных клеток), облегчением нейроногенеза и пластичности, удалением некротического материала |
| Астроциты [10—14] | Секреция медиаторов воспаления (например, TNF-α, IL-1 и ММП). Формирование отека, угнетение регенерации аксонов и нарушение ГЭБ, образование глиальных рубцов и высвобождение глутамата | Поглощение внеклеточного глутамата, синтез и высвобождение нейротрофических факторов. Формирование глиального рубца, восстановление ГЭБ и нейрососудистое ремоделирование |
| Нейтрофилы [15—17] | Обструкция микрососудов, образование активных форм кислорода и синтез ММП, которые способствуют повреждению ГЭБ и усиливают воспаление. Стимуляция перекисного окисления липидов, высвобождение протеолитических ферментов, повреждение мембраны эндотелиальных клеток. Увеличение проницаемости ГЭБ, постишемического отека, феномен отсутствия реперфузии | Фенотип N2: способствует уменьшению воспаления |
| Дендритные клетки [18] | Повышение активности MHC-II и костимулируемых молекул, которые вызывают активацию лимфоцитов | Не изучен |
| Т-лимфоциты [19—22] | Облегчают адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосудов, что ведет к тромбообразованию и активации воспалительных процессов | Взаимодействие Т-клеток с тромбоцитами может обладать гемостатическим действием, предотвращая геморрагическую трансформацию после тяжелого ишемического инсульта |

*Примечание.* IL — интерлейкин, MHC-II — молекула главного комплекса гистосовместимости II класса, TGF-β — трансформирующий ростовой фактор бета, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.
*Note.* BBB — blood-brain barrier, IL-interleukin, MHC-II — major histocompatibility complex class II molecule, TGF-β-transforming growth factor beta, TNF-α-tumor necrosis factor alpha.

постоянная Т1-гипоинтенсивность, накопление контраста в очагах в острой стадии и отсутствие накопления в поздней, расширение периваскулярных пространств в полуовальном центре, уменьшение количества серого вещества и расширение желудочков мозга); 3) патологические находки (потеря миелин-ассоциированного гликопротеина и протеолипидного протеина при БЦМС и селективная потеря фосфолипидов при РС, аксональная дегенерация, повышение проницаемости ГЭБ и утечка фибрина, периваскулярный коллагеноз и воспаление, активация микроглии и астроцитов и инфильтрация периваскулярных пространств лимфоцитами). Воспалительные механизмы обоих заболеваний имеют больше сходств, чем отличий, а ключевым клиническим аспектом является наличие 13 одобренных FDA болезнь-модифицирующих препаратов при РС и только разворачивающиеся исследования по иммуномодуляции при БЦМС.

В 1959 г. в клиническую практику вошел дипиридамол как коронаролитик и антиагрегант [49]. Дипиридамол является представителем семейства ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), обладающим, кроме антитромбоцитарного, также противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Сравнение дипиридамола с аспирином показало, что дипиридамол, но не аспирин, снижает активность ядерного фактора-каппа (инициатор воспаления) и блокирует синтез хемотаксического белка моноцитов (MCP-1) на уровне транскрипции. Дипиридамол задерживает максимальный синтез интерлейкина-8, подавляет экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в моноцитах. Дипиридамол не блокирует транскрипцию или распределение мРНК ММП-9 в полисомах, что указывает на то, что он регулирует белка ММП-9 на постинициационной стадии трансляции. Эти результаты демонстрируют, что дипиридамол обладает противовоспалительными свойствами, которые могут расширить его эффективность при вторичной профилактике инсульта [50].

Ингибиторы ФДЭ повышают уровень вторичных мессенджеров циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) во многих тканях организма, что обусловливает способность подавлять воспалительные и аутоиммунные процессы, вызывающие или способствующие возникновению многих заболеваний и состояний. За последние два десятилетия селективные ингибиторы ФДЭ показали перспективность для лечения воспаления легких и кишечника, аденомы простаты, системного атеросклероза, псориаза и псориатического артрита. Кроме того, ингибиторы ФДЭ изучаются для лечении других воспалительных состояний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, атопический дерматит, РС и болезнь Альцгеймера. Результаты исследований позволят предложить дополнительные методы лечения пациентов с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Ведущие специалисты в области изучения БЦМС считают, что профилактика и лечение БЦМС должны улучшать состояние ГЭБ, эндотелия сосудов мозга и микрососудистой функции, а в настоящее время есть

несколько зарегистрированных препаратов, которые обладают такими свойствами, как некоторые доноры оксида азота и ингибиторы ФДЭ-5 [51]. Всего на сегодняшний день идентифицировано 11 изоформ ФДЭ, дипиридамол ингибирует ФДЭ-5, -6, -7, -8, -10, -11, обладая мультимодальным действием на различные органы и ткани [52,53].

Изучение дипиридамола на культуре клеток микроглии человека и мозге мышей с моделью РС и острого энцефаломиелита показало, что дипиридамол ослабляет повышение уровня некоторых цитокинов и хемокинов микроглии человека, при стимуляции Toll-подобных рецепторов нормализует характеристики активированной микроглии в культуре клеток. У мышей дипиридамол уменьшал клиническую тяжесть экспериментального острого энцефаломиелита и снижал активность микроглии и другие цитологические показатели острого энцефаломиелита. Сделан вывод о том, что дипиридамол является ингибитором активации микроглии и может играть положительную роль при РС и других неврологических заболеваниях, подавляя избыточную активность микроглии [54].

Увеличивая уровни цАМФ и цГМФ в тромбоцитах, дипиридамол обратимо ингибирует их агрегацию и может усиливать защитные эффекты эндотелиального оксида азота (NO), который увеличивает цГМФ, стимулируя растворимую гуанилилциклазу. Эндотелиальный NO является важным регулятором тонуса сосудов, кровотока и перфузии тканей. Дефицит NO в эксперименте вызывает повышение системного давления крови и обусловливает большие размеры миокардиального и церебрального инфаркта при ишемии. Другие NO/cGMP-зависимые эффекты, которые могут быть усилены дипиридамолом, включают подавление пролиферации гладких мышц сосудов и эндотелиально-лейкоцитарного взаимодействия. Дипиридамол повышает концентрацию аденозина и простациклина, что снижает тонус сосудов и подавляет воспаление, имеет антиоксидантные свойства, которые могут стабилизировать тромбоциты и сосудистые мембраны, предотвратить окисление липопротеинов низкой плотности [55, 56].

Все больше данных свидетельствует о том, что, помимо антиагрегантных свойств, дипиридамол может обладать плейотропным воздействием на клетки нервной ткани и сосудов. В эксперименте по защите эндотелиальных клеток головного мозга человека при воспалительных и метаболических нарушениях показано, что дипиридамол значительно снижает уровни маркеров воспаления и гибель клеток после инсульта, может защищать эндотелий головного мозга от повреждения при воспалении и/или нарушениях метаболизма [57]. Исследования продемонстрировали противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие дипиридамола. Эти плейотропные эффекты дипиридамола могут способствовать улучшению терапевтических результатов при использовании с аспирином для предотвращения повторного инсульта. Лечение низкими дозами дипиридамола показало эффективность в предотвращении экспериментальных сосудистых эндотелиальных и почечных нарушений, вызванных сахарным диабетом, за счет усиления эндотелиального сигналинга NO и снижения реноваскулярного окислительного стресса [58, 59].

Аденозин — мощный иммунорегуляторный нуклеозид, вырабатываемый во время воспалительных состояний для ограничения повреждения тканей. ВИЧ-инфекция связана с постоянно повышенным уровнем системного воспаления и иммунной активации, которые, как полагают, ответственны за повышенный риск хронических неВИЧ заболеваний. Пациенты, получавшие антиретровирусную терапию, были рандомизированы 1:1 на 12 нед приема дипиридамола (100 мг 4 раза в день) в сравнении с плацебо. Дипиридамол значительно повышал уровень внеклеточного аденозина и значительно снижал активацию Т-клеток среди пациентов с ВИЧ-1 инфекцией. Дипиридамол, ингибируя клеточное поглощение аденозина и повышая концентрацию аденозина во внеклеточной среде, может подавлять хроническое воспаление, связанное с вирусом иммунодефицита человека 1-го типа [60].

Инфекция, вызванная коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), может вызывать острый респираторный синдром, респираторный дистресс-синдром, гиперкоагуляцию, гипертензию и полиорганную дисфункцию. Анализ китайских авторов случайно собранной когорты из 124 пациентов с COVID-19 обнаружил, что гиперкоагуляция, на которую указывают повышенные концентрации D-димера, была ассоциирована с тяжестью заболевания. Путем изучения одобренных FDA США лекарств, авторы выбрали дипиридамол, который подавлял репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*. В экспериментальном исследовании с участием 31 пациента с COVID-19 добавление дипиридамола было ассоциировано со значительным снижением концентрации D-димера ($p<0,05$), увеличением восстановления лимфоцитов и тромбоцитов в кровотоке и значительным улучшением клинических показателей пациентов по сравнению с контрольной группой. В частности, все 8 тяжелобольных пациентов, получавших дипиридамол имели заметное улучшение: 7 (87,5%) достигли клинического излечения и были выписаны из больницы, в то время как оставшийся 1 (12,5%) находился в клинической ремиссии [61]. Эти данные поддерживаются другими исследователями, уверенными в потенциальной эффективности дипиридамола при COVID-19 [62].

В контексте темы хотелось бы напомнить, что иммуномодулирующие свойства дипиридамола изучаются уже достаточно давно, что нашло отражение в зарегистрированных показаниях препарата: «дипиридамол является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона; повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям; и рекомендован для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ» [63]. Именно иммуномодуляция важна для предотвращения аутоиммунного воспаления при цереброваскулярных заболеваниях и иных патологиях центральной нервной системы.

Завершая краткий обзор о нейровоспалении как участнике любого тяжелого патологического процесс в нервной системе, хотелось бы акцентировать внимание на наличии в настоящее время в арсенале неврологов и специалистов иных специальностей дипиридамола — достаточно давно используемого препарата с плейотропным действием на систему кровообращения и нейровоспаление, что позволяет не только улучшать перфузию тканей, но и модулировать аутоиммунные процессы, являющиеся отнюдь не второстепенным звеном невропатологии.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.*
*This paper has been supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program.*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. DiSabato D, Quan N, Godbout J. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139:136-153. https://doi.org/10.1111/jnc.13607
2. Brambilla R. Neuroinflammation, the thread connecting neurological disease. *Acta Neuropathol*. 2019;137(5):689-691. https://doi.org/10.1007/s00401-019-02009-9
3. Jayaraj R, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):142. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2
4. Guruswamy R, El Ali A. Complex Roles of Microglial Cells in Ischemic Stroke Pathobiology: New Insights and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):496. https://doi.org/10.3390/ijms18030496
5. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;17(7):796-808. https://doi.org/10.1038/nm.2399
6. Kim J, Kawabori M, Yenari M. Innate Inflammatory Responses in Stroke: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Curr Med Chem*. 2014;21(18):2076-2097. https://doi.org/10.2174/09298673216613122820514 6
7. Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mochizuki H, et al. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia. *Neuroscience*. 2003;117(3):531-539. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00954-5
8. Taylor R, Sansing L. Microglial Responses after Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1-10. https://doi.org/10.1155/2013/746068
9. Kokovay E, Li L, Cunningham L. Angiogenic Recruitment of Pericytes from Bone Marrow after Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2005;26(4):545-555. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600214
10. Hennessy E, Griffin É, Cunningham C. Astrocytes Are Primed by Chronic Neurodegeneration to Produce Exaggerated Chemokine and Cell Infiltration Responses to Acute Stimulation with the Cytokines IL-1β and TNF-α. *J Neuroscie*. 2015;35(22):8411-8422. https://doi.org/10.1523/jneurosci.2745-14.2015
11. Wang H, Song G, Chuang H, et al. Portrait of glial scar in neurological diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;31:205873841880140. https://doi.org/10.1177/2058738418801406
12. Rempe R, Hartz A, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood — brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(9):1481-1507. https://doi.org/10.1177/0271678x16655551
13. Overman J, Clarkson A, Wanner I, et al. A role for ephrin-A5 in axonal sprouting, recovery, and activity-dependent plasticity after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(33):2230-2239. https://doi.org/10.1073/pnas.1204386109
14. Li M, Li Z, Yao Y, et al. Astrocyte-derived interleukin-15 exacerbates ischemic brain injury via propagation of cellular immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;114(3):396-405. https://doi.org/10.1073/pnas.1612930114
15. Weston R, Jones N, Jarrott B, Callaway J. Inflammatory Cell Infiltration after Endothelin-1-Induced Cerebral Ischemia: Histochemical and Myeloperoxidase Correlation with Temporal Changes in Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;27(1):100-114. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600324
16. Watcharotayangul J, Mao L, Xu H, et al. Post-ischemic vascular adhesion protein-1 inhibition provides neuroprotection in a rat temporary middle cerebral artery occlusion model. *J Neurochem*. 2012;123:116-124. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07950.x
17. Perez-de-Puig I, Miró-Mur F, Ferrer-Ferrer M, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. *Acta Neuropathol*. 2014;129(2):239-257. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1381-0
18. Gelderblom M, Leypoldt F, Steinbach K, et al. Temporal and Spatial Dynamics of Cerebral Immune Cell Accumulation in Stroke. *Stroke*. 2009;40(5):1849-1857. https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.534503
19. Yilmaz G, Arumugam T, Stokes K, Granger D. Role of T Lymphocytes and Interferon-γ in Ischemic Stroke. *Circulation*. 2006;113(17):2105-2112. https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.593046
20. Hum P, Subramanian S, Parker S, et al. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(11):1798-1805. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600482
21. Xie L, Yang S. Interaction of astrocytes and T cells in physiological and pathological conditions. *Brain Res*. 2015;1623:63-73. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.03.026
22. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med*. 2009;15(2):192-199. https://doi.org/10.1038/nm.1927
23. Fu Y, Yan Y. Emerging Role of Immunity in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Immunol*. 2018;9:67. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00067
24. Beard R, Reynolds J, Bearden S. Hyperhomocysteinemia increases permeability of the blood-brain barrier by NMDA receptor-dependent regulation of adherens and tight junctions. *Blood*. 2011;118(7):2007-2014. https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-338269
25. Wardlaw J, Doubal F, Armitage P, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol*. 2009;65(2):194-202. https://doi.org/10.1002/ana.21549
26. Wuerfel J, Haertle M, Waiczies H, et al. Perivascular spaces-MRI marker of inflammatory activity in the brain?. *Brain*. 2008;131(9):2332-2340. https://doi.org/10.1093/brain/awn171
27. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a Marker for Immune System Activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3(2):175-187. https://doi.org/10.2174/1389200024605082
28. Suidan G, Brill A, De Meyer S, et al. Endothelial Von Willebrand Factor Promotes Blood—Brain Barrier Flexibility and Provides Protection From Hypoxia and Seizures in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2112-2120. https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.301362
29. Deanfield J, Halcox J, Rabelink T. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295. https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.652859
30. Nachman R, Rafii S. Platelets, Petechiae, and Preservation of the Vascular Wall. *N Eng J Med*. 2008;359(12):1261-1270. https://doi.org/10.1056/nejmra0800887
31. Zhang J, Li M, Zhang H, et al. Association of serum vascular endothelial growth factor levels and cerebral microbleeds in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1337-1342. https://doi.org/10.1111/ene.13030
32. Dassan P, Brown M, Gregoire S, et al. Association of Cerebral Microbleeds in Acute Ischemic Stroke With High Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1186-1189. https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.459
33. Meyer PF, Tremblay-Mercier J, Leoutsakos J, et al. INTREPAD: A randomized trial of naproxen to slow progress of presymptomatic Alzheimer disease. *Neurology*. 2019;92(18):2070-2080. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007232
34. Lucin K, Wyss-Coray T. Immune Activation in Brain Aging and Neurodegeneration: Too Much or Too Little? *Neuron*. 2009;64(1):110-122. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.039
35. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in Neurodegenerative Disease — A Double-Edged Sword. *Neuron*. 2002;35(3):419-432. https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00794-8
36. Ransohoff R. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016;353(6301):777-783. https://doi.org/10.1126/science.aag2590
37. Maccioni R, Rojo L, Fernández J, Kuljis R. The Role of Neuroimmunomodulation in Alzheimer's Disease. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1153(1):240-246. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03972.x
38. Lull M, Block M. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2010;7(4):354-365. https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.014
39. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci*. 2015;18(11):1584-1593. https://doi.org/10.1038/nn.4132
40. Morales I, Farías G, Maccioni R. Neuroimmunomodulation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(3):202-204. https://doi.org/10.1159/000258724

41. Cortés N, Andrade V, Guzmán-Martínez L, et al. Neuroimmune Tau Mechanisms: Their Role in the Progression of Neuronal Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):956. https://doi.org/10.3390/ijms19040956
42. Collins L, Toulouse A, Connor T, Nolan Y. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2012;62(7):2154-2168. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.028
43. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen B. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol*. 2001;8(3):131-136. https://doi.org/10.1097/00062752-200105000-00001
44. Fagiolo U, Cossarizza A, Santacaterina S, et al. Increased Cytokine Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Healthy Elderly People. *Ann NY Acad Sci*. 1992;663(1):490-493. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb38712.x
45. Bernstein E, Kaye D, Abrutyn E, et al. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine*. 1999;17(1):82-94. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(98)00117-0
46. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol*. 1993;23(9):2375-2378. https://doi.org/10.1002/eji.1830230950
47. Johnson F, Dawson A, Meyer R. Activity-dependent refinement in the goldfish retinotectal system is mediated by the dynamic regulation of processes withdrawal: An in vivo imaging study. *J Comp Neurol*. 1999;406(4):548-562. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990419)406:4<548::aid-cne8>3.0.co;2-3
48. Capuron L, Su S, Miller A, et al. Depressive Symptoms and Metabolic Syndrome: Is Inflammation the Underlying Link? *Biol Psychiatry*. 2008;64(10):896-900. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.019
49. Gibbs C, Lip G. Do we still need dipyridamole? *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(4):323-328. https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00677.x
50. Weyrich A, Denis M, Kuhlmann-Eyre J, et al. Dipyridamole Selectively Inhibits Inflammatory Gene Expression in Platelet—Monocyte Aggregates. *Circulation*. 2005;111(5):633-642. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000154607.90506.45
51. Shi Y, Wardlaw J. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *BMJ*. 2016;1(3):83-92. https://doi.org/10.1136/svn-2016-000035
52. Miller M. Phosphodiesterase inhibition in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases: current status and potential. *J Receptor Ligand Channel Res*. 2015;8:19-30. https://doi.org/10.2147/JRLCR.S50401
53. Hernández-Flórez D, Valor L. Inhibidores selectivos de fosfodiesterasas, una nueva opción terapéutica en inflamación y autoinmunidad. *Reumatología Clínica*. 2016;12(6):303-306. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.07.011
54. Sloka S, Metz L, Hader W, et al. Reduction of microglial activity in a model of multiple sclerosis by dipyridamole. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):89. https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-89
55. Kim H, Liao J. Translational Therapeutics of Dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):39-42. https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.160226
56. Chakrabarti S, Freedman J. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature. *Vascul Pharmacol*. 2008;48(4-6):143-149. https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.12.004
57. Guo S, Stins M, Ning M, Lo E. Amelioration of Inflammation and Cytotoxicity by Dipyridamole in Brain Endothelial. Cells. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(3):290-296. https://doi.org/10.1159/000319072
58. Balakumar P, Nyo Y, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014;87:144-150. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008
59. Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F, Iuliano L. Dipyridamole: A Drug with Unrecognized Antioxidant Activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822-829. https://doi.org/10.2174/1568026615666150220111942
60. Macatangay B, Jackson E, Abebe K, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial of Dipyridamole to Decrease Human Immunodeficiency Virus-Associated Chronic Inflammation. *J Infect Dis*. 2019;221(10):1598-1606. https://doi.org/10.1093/infdis/jiz344
61. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(7):1205-1215. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008
62. Aliter K, Al-Horani R. Potential Therapeutic Benefits of Dipyridamole in COVID-19 Patients. *Curr Pharm Des*. 2020;26:1. https://doi.org/10.2174/1381612826666201001125604
63. Курантил N 75 (CURANTYL): инструкция по применению. Vidal; 2019.01.22. Ссылка активна на 15.11.20. Kurantil N 75 (CURANTYL): instruktsiya po primeneniyu. VIDAL; 2019.01.22. Accessed Nov 15, 2020. (In Russ.). https://www.vidal.ru/drugs/curantyl_n_75__35270


Поступила 16.11.2020
Received 16.11.2020
Принята к печати 18.01.2021
Accepted 18.01.2021