

Синергизм лекарственных препаратов как основа рациональной нейропротекции

© М.В. ПУТИЛИНА, Н.В. ТЕПЛОВА

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

Резюме

Оптимизация выбора схем нейропротекторной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) с учетом синергизма лекарственных взаимодействий является базовым подходом в клинической практике. К сожалению, в современной фармакологии нет унифицированного способа установления синергического спектра действия препаратов, который позволял бы систематически исследовать эффекты комбинаций препаратов. Методом изучения тонких механизмов действия предложены комбинации лекарственных препаратов, максимально синергичных (суммирование и потенцирование эффектов) для различных направлений терапии неврологических заболеваний. Примеры рациональной нейропротекции рассмотрены на препаратах Кортексин, цитиколин, антиоксиданты.

Ключевые слова: нейропротекция, синергизм, вещества-агонисты, суммирование, потенцирование, Кортексин, цитиколин, антиоксиданты.

Информация об авторах:

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Теплова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Автор, ответственный за переписку: Путилина М.В. — e-mail: profput@mail.ru

Как цитировать:

Путилина М.В., Теплова Н.В. Синергизм лекарственных препаратов как основа рациональной нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):1–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220511>

Drug synergism as a basis for rational neuroprotection

© M.V. PUTILINA, N.V. TEPLOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Optimization of the choice of neuroprotective therapy regimens in patients with CVD, taking into account the synergism of drug interactions, is basic in real clinical practice. Unfortunately, in modern pharmacology there is no unified way to establish the synergistic spectrum of action of drugs, which would allow systematic investigation of the effects of combinations of drugs. By the method of studying the subtle mechanisms of action, combinations of drugs that are as synergistic as possible (summation and potentiation of effects) for various therapies of neurological diseases are proposed. Examples of rational neuroprotection are considered on the preparations Cortexin, citicoline, antioxidants.

Keywords: neuroprotection, synergism, agonist substances, summation, potentiation, Cortexin, citicoline, antioxidants.

Information about the authors:

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Teplava N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Corresponding author: Putilina M.V. — e-mail: profput@mail.ru

To cite this article:

Putilina MV, Teplava NV. Drug synergism as a basis for rational neuroprotection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):1–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220511>

Начало XXI века ознаменовалось глобальной пандемией COVID-19 и проблемами, связанными с его последствиями. Постковидный период имеет относительно условные временные характеристики и сопровождается различными неврологическими проявлениями [1]. В то же

время не снизилось бремя цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В 2019 г. в мире зафиксировано значительное увеличение (на 36%) частоты ЦВЗ среди населения в возрасте от 35 до 64 лет, из которых 19% — первичные, 48% — повторные заболевания [2, 3]. Изменяется возрастной со-

став планеты: число пожилых людей в 2050 г. достигнет 2 млрд [4, 5]. У этой категории населения возрастает количество коморбидных состояний, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям, возрастает вероятность развития нейродегенеративных заболеваний [6, 7]. В возрастной группе 60–74 года заболеваемость ЦВЗ в 2 раза выше, а в возрасте 75 лет и старше — в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста. Эта тенденция напрямую связана с ростом смертности от болезней системы кровообращения [2]. В РФ в 2020 г. зафиксировано 938 536 летальных исходов, по сравнению с 841 207 в 2019 г. [4]. Высокий уровень летальности, увеличение удельного веса коморбидных состояний, старение населения, рост числа людей молодого и среднего возраста с генетическими мутациями делают необходимым выработку стратегии защитной терапии. В контексте заболеваний нервной системы особое место играет нейропротекция [8]. За последние годы понятие «нейропротекция», уточнение конкретной роли клеток головного мозга, участвующих в системе повреждения/восстановления в исследованных на животных моделях, стало приоритетным для определения новых терапевтических целей [9]. Более глубокое понимание точного участия нейронов, глии и эндотелиальных клеток в патогенезе повреждения путем сопоставления результатов исследований с использованием животных и клеточных моделей даст больше возможностей для сокращения существующего разрыва между экспериментальными и клиническими данными. Одним из основных направлений может стать изучение комбинированного механизма действия нейропротекторов [10].

Сегодня комбинированные подходы к лечению являются наиболее привлекательными терапевтическими стратегиями для лечения многочисленных расстройств, так как развитие ишемии и нейродегенерации включает несколько факторов, поэтому многоцелевые подходы, вероятно, будут более эффективными, чем те, которые направлены на одну цель [9]. Применение лекарственных средств должно основываться на тщательном анализе соответствия клинико-фармакологических эффектов конкретного препарата и клинической картины у конкретного пациента, возраста, наличия сопутствующей патологии и т.д. При этом следует обязательно задаться вопросом: когда нужно использовать комбинированное средство или же следует предпочесть препарат с широким терапевтическим спектром. Оптимизация выбора схем нейропротекторной терапии у пациентов с ЦВЗ с учетом синергизма лекарственных средств является базовой в клинической практике. Для решения данной проблемы необходимо учитывать новые знания о нейропротекции и возможном синергизме лекарственных средств. Перспективным является использование программируемого синергизма как основы рациональной нейропротекции.

Нейропротекция как медикаментозная стратегия

Фармакологическое воздействие при любой форме поражения головного мозга должно быть максимально комбинированным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение комплекса метаболических, медиаторных, нейротрофических, нейровоспалительных реакций, определяющих развитие нейродегенеративных изменений в нейронах и в итоге формирование неврологического дефицита. Нейропротекция в широком смысле — непрерывная адаптация нейрона к новым функциональным услови-

ям при повреждении различными патологическими факторами, в том числе при нейродегенерации [11–13]. Этот процесс можно активировать различными способами (медикаментозными или немедикаментозными) как до начала заболевания (профилактическая стратегия), так и во время прогрессирования болезни, чтобы предотвратить распространение повреждения (терапевтическая стратегия), поэтому нейропротекция рассматривается в качестве агента, модифицирующего заболевание для задержки и даже остановки прогрессирования патологии.

Для медикаментозной нейропротекции чаще используются препараты, воздействующие на нейромедиаторные системы и трофическое обеспечение клеток. В условиях повреждения (ишемия, гипоксия, инфекции, травмы) количество неактивных рецепторов увеличено, нарушается связь с потенциал-зависимыми калиевыми каналами, активируются клетки микроглии [14, 15]. Активный статус микроглии сопровождается выделением ряда цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-6, IFN- γ), увеличением содержания активных форм кислорода, активацией ферментов никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-оксидазы, циклооксигеназ-1 и -2 типов. Перечисленные биологические субстраты вызывают вторичное повреждение структур мозга. Избыток глутамата индуцирует движение микроглии в направлении поврежденных нейронов, активирует NMDA-рецепторы, вход ионов Ca²⁺ в клетку и высвобождение аденозинтрифосфата (АТФ) [14]. Блокада K⁺-каналов уменьшает высвобождение провоспалительного цитокина ИЛ-1 β из активированной микроглии, провоцируя уменьшение воспаления. Нейрогенез тормозится за счет снижения активности аденозинового A2A- и пуринергического P2Y1-рецепторов, нарушения стимуляции рецепторов аденозинового A1, пуринергических P2Y13 и P2X7-рецепторов. Аденозин — продукт ферментативного распада экстра- и внутриклеточных нуклеотидов аденина и S-аденозилгомоцистеина, участвует в регуляции тонуса сосудов, воспаления и иммунных реакций, связан с процессами тромбообразования и ангиогенеза [14]. При гипоксии вазодилатация осуществляется через рецепторы A2A и A2B, которые экспрессируются на эндотелии и гладких миоцитах сосудов. Синтез NO, взаимодействие между A2A-рецепторами и потенциал-зависимыми K⁺-каналами усиливают сосудорасширяющий эффект аденозина. В то же время при ишемии мозга активация A1-рецептора оказывает выраженное нейропротективное действие. Агонисты A2A- и A3-рецепторов вызывают ограничения лейкоцитарной инфильтрации и нейровоспаления в первые часы/дни после ишемии.

В клинической практике применение в качестве нейропротекторов селективных агонистов аденозиновых рецепторов сопровождается развитием нежелательных периферических эффектов (так называемые аденозиновые реакции) [13]. Антагонисты A2A-рецепторов тоже обеспечивают защиту клеток головного мозга, но путем снижения эксайтотоксичности. Фармакологические эффекты антагонистов обусловлены устранением или ослаблением действия эндогенных агонистов данных рецепторов. Если антагонисты занимают те же места связывания, что и агонисты, то возможно вытеснение друг друга из связи с рецепторами, что способно нивелировать фармакологический эффект препарата. В ответ на высвобождение аденозина активируются специфические мембранопротекторные пуринергические рецепторы P2, которые связаны со многими функциями, включая пролиферацию и миграцию нервных стволовых

клеток, сосудистую реактивность, апоптоз и секрецию цитокинов, обучение и память, двигательное и пищевое поведение [16]. Активация этих рецепторов частично обусловлена высвобождением при повреждении ткани АТФ.

Выделяют два класса P2 рецепторов: P2X — лиганд-связывающие катионные каналы, функция которых — контроль фагоцитоза микроглии и P2Y — рецепторы, ассоциированные с G-белками. Увеличение экспрессии белка P2Y₆-рецептора нарушает нормальное фосфорилирование мембраны, усиливая повреждающее действие патогенного фактора [14, 15]. Селективные агонисты этих рецепторов подавляют фагоцитоз, усиливают апоптоз и демиелинизацию нейронов. В настоящее время изменения экспрессии P2-рецепторов в ответ на повреждение нельзя однозначно отнести к патогенетическим механизмам, так как они могут в ряде случаев стимулировать компенсаторные процессы, направленные на противодействие апоптозу.

Учитывая сложные иерархические взаимодействия рецепторов, ферментов и белков-переносчиков, трудно выбрать одну мишень для медикаментозной нейропротекции, следовательно, необходима коррекция функционального состояния нейрона путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы (нейромодуляция) [15]. Определение нейромодулятора является гибким, оно эволюционировало для описания любого вида нейротрансмиссии, которая не является непосредственно возбуждающей (опосредованной ионотропными рецепторами глутамата) или тормозной (опосредованной ионотропными рецепторами ГАМК) [15]. Перспективным является выявление различных нейропротективных эффектов посредством модуляции рецепторов для разных нейротрансмиттеров. Новые подходы фармакологических вмешательств в процессы нейропротекции должны быть направлены на коррекцию оксидантного стресса и процессов воспаления [8]. Эти эффекты могут быть специфичными для одного конкретного белка (например, рецептор нейромедиатора или одного типа цитокинов, фактор 2, связанный с ядерным эритроидом 2, транскрипционный ядерный фактор) [13, 16]. Поскольку единственная биологическая мишень нейропротекции способна ограничивать фармакологические эффекты и не может вмешиваться в сложность прогрессирования заболевания, использование комбинации препаратов представляется перспективным направлением [16].

Назначение комбинированной терапии из нескольких нейропротекторов — сложная, но решаемая задача. Синергизм (греч. *σύν* — вместе; *ἔργον* — работа) — однонаправленное взаимодействие двух лекарственных средств или более [17, 18]. Разновидностями синергизма могут быть суммирование, когда при одновременном применении препаратов их эффект равен сумме действия компонентов комбинации (например, одномоментное применение двух антиоксидантных препаратов), потенцирование (аддитивный эффект), когда эффект комбинации превышает сумму эффектов отдельных препаратов (например, применение этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейромексол) усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных, противопаркинсонических (леводопа) препаратов) [10, 17, 19]. К сожалению, в современной фармакологии нет унифицированного способа установления синергического спектра действия препаратов, который позволял бы систематически исследовать эффекты комбинаций препаратов [17].

Прямой синергизм — препараты действуют на один и тот же субстрат (гипогликемическое действие инсулина усиливают синтетические гипогликемические средства, производные сульфаниламидов). Непрямой, или косвенный, синергизм проявляется, когда препараты имеют разную точку приложения (бронхолитики из группы β₂-адреномиметиков и М-холиноблокаторов). Полный синергизм определяет сумму всех эффектов в комбинации (ингаляционные и неингаляционные средства для наркоза), неполный синергизм представляет сумму одного эффекта (например, в случае применения аминазина и снотворных средств усиливается только снотворный эффект). Сенсибилизирующее действие характеризуется тем, что препарат, не влияя на механизмы действия другого препарата, усиливает его эффекты (например, инсулин и глюкоза стимулируют проникновение калия в клетку; витамин С при одновременном назначении с препаратами железа увеличивает концентрацию последнего в плазме крови и т.д.).

Лекарственный синергизм как основа рациональной нейропротекции

При повреждении (гипоксия, ишемия) мозгового вещества повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, нарушается циркуляция в периваскулярных пространствах, развивается местное воспаление с активацией макрофагов [20, 21]. Нейровоспаление — многоуровневый процесс, характеризующийся увеличением продукции провоспалительных цитокинов, экспрессией мозгового нейротрофического фактора и ядерного фактора транскрипции NF-κB. На первом этапе это может выполнять компенсаторно-адаптивную роль, в последующем — усиливать процессы глиальной дисфункции (глиопатия) и нейродегенерации [22]. Глиопатия, связанная с окислительным и нитрозативным стрессом, приводит к запуску аутоиммунных реакций. Активируются мультисистемные расстройства, включающие иммунную и митохондриальную и эндотелиальную дисфункции. Нарушения метаболических, белок-синтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений и развития заболевания.

Знания тонких фармакодинамических механизмов позволяет выбрать оптимальное сочетание препаратов. Процесс выбора врачом комбинации двух лекарственных средств или более с возможностью потенцирования или суммирования их нейропротективных эффектов позволит избежать полипрагмазии, уменьшив лекарственную нагрузку на пациента, повысив эффективность терапии [20]. Основными мишенями нейропротекции являются повышение выживаемости нейронов в условиях повреждения, снижение синтеза бета-амилоидного белка, активация рецепторов нейротрансмиттеров. В клинической практике чаще всего используются антиоксиданты, нейромедиаторы и препараты, улучшающие нейротрофику.

Возможные комбинации препаратов с учетом синергизма их действия

Антиоксиданты компенсируют действие патофизиологического эффекта гипоксии и ишемии, активируя внутриклеточную систему антиоксидантной защиты [23]. Препараты этого класса, включая комбинированные, оказывают синергичное действие по типу суммирования эффектов со всеми нейропротекторами, что позволяет применять такие комбинации при астенических, тревожных расстройствах,

легких когнитивных нарушениях. Монотерапия предпочтительнее у молодых пациентов, комбинированное лечение — у пациентов всех возрастов, в том числе с нарушениями сна, тревожными и умеренными когнитивными расстройствами. При выраженных когнитивных нарушениях предпочтительно использование специфических противодементных препаратов, действие которых может быть усилено антиоксидантами [10, 24].

При реабилитации после сосудистых катастроф, травм целесообразны комбинации нейротрофических препаратов и антиоксидантов, применение которых, вероятно, может спасти нейроны, стимулировать рост аксонов и дендритов, формировать образование новых связей [25, 26]. При выраженном неврологическом дефиците, нейродегенеративных и воспалительных поражениях необходим другой фармакологический подход, стимулирующий регенерацию поврежденных нейронов с восстановлением зависимого от нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) пути тропомиозин-тирозинкиназного рецептора (TrkB) — важного механизма выживания зрелых нейронов. При отсутствии уровня BDNF усиливается экспрессия ряда генов, кодирующих группу ферментов, составляющих основу антиоксидантной защиты, систем активации, дифференциации и эффекторной функции воспалительных Т-клеток и инфламмасом [23]. Путь TrkB и система передачи сигналов ядерного эритроидного фактора являются потенциальными мишенями для обеспечения выживания нейронов и инициации регенерации поврежденных нейронов и синаптических связей. Описан ряд модуляторов, способных активировать антиоксидантную защиту и системы выживания клеток, опосредованные передачей сигналов нейротрофинов [24]. Небольшие пептиды, которые, не будучи нейротрофинами, специфически взаимодействуют с соответствующими рецепторами, стимулируют синтез релизинг-факторов [25].

Нейропептидные и нейромедиаторные препараты

Нейропептидные препараты, состоящие из небольших молекул, способны к селективному связыванию с эндогенными белками [24–26]. Запускаемая их структурная трансформация в ответ на различные стимулы способствует терапевтическому применению пептидных комплексов [26]. Пептиды проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), обладают нейротрофическими, медиаторными и противовоспалительными свойствами [25]. В последние годы разработана терапевтическая стратегия «минипептидов» — соединений, способных селективно связываться с р75NTR- и Trk-рецепторами, повышая их нейротрофическую активность. В эксперименте системное введение пептидов в течение 5 нед пожилым мышам приводило к улучшению пространственной памяти, уменьшению размера амилоидных бляшек и выраженности нейровоспаления [27]. Особая роль отводится так называемым SMART-пептидам, обладающим высокой избирательностью и эффективностью и в то же время безопасностью применения [26]. SMART-пептиды могут использоваться как вещества, потенцирующие действие других лекарственных препаратов, а также облегчающие перенос других препаратов через ГЭБ [24].

В клинической практике использование нейропептидов при различной неврологической патологии позволяет суммировать лечебный эффект с антиоксидантами и потенцировать действие нейромедиаторов, стимулируя про-

цессы нейромодуляции. Полученные данные о возможности использования в эксперименте меньшей дозы Кортексина по сравнению с Церебролизин и Актотегин при более высокой эффективности дали возможность рассматривать этот препарат как перспективный в отношении синергизма [28]. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы КОРТЕКС позволили сделать вывод о высокой клинической эффективности препарата Кортексин для коррекции астенических и когнитивных нарушений у пациентов с постковидным синдромом [29].

Кортексин — многокомпонентный пептидный препарат с оптимальным сбалансированным составом также эффективен в лечении других неврологических заболеваний [30]. Эффективность Кортексина проявляется к 10–14-му дню лечения и сохраняется до 1 мес; в отношении ряда симптомов выявлен дозозависимый эффект, в частности при увеличении дозы до 20 мг [29]. Кортексин, влияя на ионотропные и метаболитные глутаматные и ГАМКергические рецепторы, предотвращает эксайтотоксичность, способствует оптимизации процессов возбуждения и торможения, что клинически значимо для пациентов с хронической ишемией головного мозга, цефалгиями и другими синдромами [29, 30]. Препарат обладает системным и локальным противовоспалительным эффектом, достоверно снижая уровень IL-1 и TNF [3, 32]. Белки цитоскелета, взаимодействующие с Кортексином, образуют плотные контакты в клетках эндотелия сосудов, способствуя сохранению целостности ГЭБ [27]. Примером нецелесообразного синергизма является одновременное назначение Кортексина и других нейротрофических препаратов вследствие конкуренции за лиганды, риска аллергических реакций. Кортексин увеличивает эффекты противодементных и противоэпилептических препаратов, антидепрессантов.

Цитиколин (Рекогнан) — препарат, участвующий как промежуточное звено в основных метаболических путях в мозге, ключевой элемент в синтезе фосфатидилхолина. Состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком. Цитидин — нуклеотид, образующийся при соединении цитозина с рибозой β-N1-гликозидной связью. Холин служит основой для образования ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы, увеличивает уровни норадреналина (в коре и гипоталамусе), дофамина (в полосатом теле), серотонина (в коре, полосатом теле и гиппокампе) и секрецию дофамина [33, 34]. Активация дофаминергической передачи необходима в процессе переключения когнитивных процессов с одного на другой, а ее недостаточность приводит к инертности больного, замедленности познавательных процессов [35]. Наличие питьевого раствора, удобство дозирования (1 раз в день), отсутствие дозозависимого эффекта обеспечивают приверженность пациентов терапии цитиколином (Рекогнаном). Особенно актуальным данный факт является для пожилых (снижение риска полипрагмазии) и молодых (отсутствие сложных схем применения при быстром наступлении эффекта) пациентов.

Цитиколин (Рекогнан), как и Кортексин, способствует торможению апоптоза, поддержке энергетического метаболизма, модуляции нейротрансмиссии, вазодилатации, угнетению воспаления, улучшению метаболизма глюкозы и антиоксидантному действию [34, 35]. Цитиколин (Рекогнан) способен снижать отложение бета-амилоида в головном мозге, он, вероятно, может стимулировать перераспреде-

ние основного транспортера глутамата EAAT2 в микродомены липидных рафтов, приводящих к повышению усвоения глутамата, что клинически проявляется в улучшении когнитивных функций [34, 35]. Цитиколин (Рекогнан) уменьшает выраженность отсроченного ишемического повреждения гиппокампа, функционально значимого для развития деменции. Кортиксин в наибольшей степени дополняет цитиколин (Рекогнан) с точки зрения активации Tgk-рецепторов регенераторных сигнальных каскадов и противовоспалительного эффекта. Максимальный синергизм возможен в отношении нейропротективной активности, модуляции нейротрансмиссии, нейротрофических и противовоспалительных эффектов. Цитиколин (Рекогнан) может применяться до 6 мес. Комбинация рекомендована пациентам среднего и пожилого возраста с выраженной неврологической симптоматикой, когнитивными нарушениями, поражением экстрапирамидной системы, нарушениями походки, постуральной неустойчивостью, кохлеовестибулярным синдромом [36]. Возможно применение при тяжелой соматической патологии, в остром периоде инсульта, в том числе на догоспитальном этапе. Цитиколин (Рекогнан) увеличивает эффекты противодementных препаратов, леводопы,

что позволяет назначать его пациентам с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе с болезнью Паркинсона, для уменьшения дозы леводопасодержащих препаратов.

Заключение

Проблема защиты и адаптации нейронов — чрезвычайно сложная задача, так как после повреждения эксайтотоксичность, апоптоз, воспалительная реакция и пр. затрудняют процессы репарации. Можно ожидать, что более глубокое понимание участия нейронов, глии и эндотелиальных клеток даст ключи к разработке новых терапевтических стратегий. Одним из перспективных направлений является изучение синергизма действия лекарственных препаратов, которое может иметь решающее значение для повышения эффективности терапии и снижения риска полипрагмазии. Поиск новых оптимальных синергических комбинаций, возможно, станет важным направлением нейропротекции.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;20:795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Tong X, Yang Q, Ritchey MD, et al. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:180411. external icon <https://doi.org/10.5888/pcd16.180411>
- Федеральная служба государственной статистики. Federal State Statistics Service. (In Russ.). <https://rosstat.gov.ru>
- Отчет «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2021 года». World Population Prospects: 2021. Report «World demographic prospects: revised edition of 2021». World Population Prospects: 2021. (In Russ.). https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/undesa_pd_2021_egm_wpp2022_session_
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms diagnostics and treatment. *Cardiovas Ther Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
- Melissa M, Favreault D, Richard W. The Risk and Costs of Severe Cognitive Impairment at Older Ages: Literature Review and Projection Analyses, Urban Institute. 2021. <https://aspe.hhs.gov/reports/risk-costs-severe-cognitive-impairment-older-ages-literature-review-projection-analyses-0>
- Chang RCC, Ho YS. Introductory Chapter: Concept of Neuroprotection — A New Perspective, Neuroprotection. *Intech Open*. 2019;23(5):274636. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85631>
- Crupi R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S. Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Front Mol Neurosci*. 2019;12:20–28. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020>
- Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):58–63.
- Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):58–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161158-63>
- Rodriguez C, Agulla J, Delgado-Esteban M. Refocusing the Brain: New Approaches in Neuroprotection Against Ischemic Injury. *Neurochem Res*. 2021;46:51–63. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03016-z>
- Satyanarayana G, Chakradhar D, Melvin S. Neuroprotective agents in Acute Ischemic Stroke — A Reality Check. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:2539–2547. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.041>
- Путилина М.В., Теплова Н.В. *Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга*. Клинические рекомендации. М.: МЕДпресс-информ; 2019;475. Putilina MV, Teplova NV. *Rational pharmacotherapy of chronic cerebral ischemia. clinical guidelines*. Moscow: MEDpress-inform; 2019;475. (In Russ.).
- Баринов Э.Ф., Статинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И. Риски прогрессирования цереброваскулярной патологии, связанные с активностью пуринергической системы мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):118–124. (In Russ.). Barinov EF, Statinova EA, Sokhina VS, Faber TI. Risks of progression of cerebrovascular pathology associated with the activity of the brain purinergic system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(10):118–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010118>
- Sharma H, Sharma A. Neuromodulation as a basic platform for neuroprotection and repair after spinal cord injury. *Prog Brain Res*. 2021;266:269–300. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.06.012>
- Robson F. Receptors P1 and P2 as Targets for Drug Therapy in Humans. *Intech Open*. 2020;10.5772/intechopen.78115 <https://doi.org/10.5772/intechopen.78115>
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):42–50. Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):42–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142>

18. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16-28.
19. Wambaugh M, Denham S, Ayala M, et al. Synergistic and antagonistic drug interactions in the treatment of systemic fungal infections. *eLife Sciences*. 2020;9:23-29. <https://doi.org/10.7554/eLife.54160>
20. Путилина М.В. Комплексная нейропротекторная терапия последствий хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет*. 2010;9-10:92-97.
21. Putilina MV. Complex neuroprotective therapy of the consequences of chronic brain ischemia. *Medical Council*. 2010;9-10:92-97. (In Russ.).
22. Черных А.И., Комлева Ю.К., Горина Я.В. и др. Провоспалительный фенотип периваскулярной астроглии и CD133+ клеток-предшественников эндотелиоцитов при моделировании болезни Альцгеймера у мышей. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(1):6-15.
23. Chernykh AI, Komleva YK, Gorina YV, et al. Pro-inflammatory phenotype of perivascular astroglia and CD133+ progenitor cells of endotheliocytes in murine model of Alzheimer's disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(1):6-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-1-6-15>
24. Lima G, Doorduyn J, Klein HC. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019;56:3295-3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
25. Hannan MA, Dash R, Sohag AAM, et al. Neuroprotection Against Oxidative Stress: Phytochemicals Targeting TrkB Signaling and the Nrf2-ARE Antioxidant System. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:116. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2020.00116/full>
26. Zhou X, Smith QR, Liu X. Brain-penetrating peptides and peptide-drug conjugates for overcoming the blood-brain barrier and combating diseases of the central nervous system. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 2021;e1695. <https://doi.org/10.1002/wnan.1695>
27. Soudy R, Kimura R, Patel A. Short amylin receptor antagonist peptides improve memory deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Sci Rep*. 2019;9:10942. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47255-9>
28. Lee J, Kim C. Peptide Materials for Smart Therapeutic Applications. *Macromol Res*. 2021;29:2-14. <https://doi.org/10.1007/s13233-021-9011-x>
29. Shang N, Meram C, Bandara N, Wu J. Protein and Peptides for Elderly Health. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2018;112:265-308. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2018.03.003>
30. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Калатанова А.В. и др. Сравнительное изучение влияния Кортиксина, Церебролизина и Актювегина на состояние памяти, мозговое кровообращение и структуру гиппокампа у крыс с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):83-89.
31. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Kalatanova AV, et al. Comparative study of protective effects of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin on memory impairment, cerebral circulation and morphological changes in the hippocampus of rats with chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):83-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008183>
32. Путилина М.В., Мutowина З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортиксин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84-90.
33. Putilina MV, Mutowina ZYu, Kurushina OV, et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>
34. Федин А.И., Бельская Г.Н., Курушина О.В. и др. Дозозависимые эффекты кортексина при хронической ишемии головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):35-42.
35. Fedin AI, Bel'skaia GN, Kurushina OV, et al. Dose-dependent effects of cortexin in chronic cerebral ischemia (results of a multicenter randomized controlled study). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(9):35-42. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809135>
36. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортиксина в мозге. *Нейрохимия*. 2017;33:91-96.
37. Yakovlev AA, Gulyaeva NV. Molecular partners of cortexin in the brain. *Neurochemistry*. 2017;33:91-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1819712416040164>
38. Kurkin D, Bakulin D, Morkovin E, et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS ONE*. 2021;16(7):E0254493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493>
39. Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов — предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):144-151.
40. Putilina MV. A personalized selection of choline precursors in evidence — based medicine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):144-151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061144>
41. Martí-Carvajal A, Valli C, Solà I, et al. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. Cochrane Systematic Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013066. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013066.pub2>
42. Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р. и др. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекоган (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):39-43.
43. Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarmov IR, et al. Multicenter observational program for evaluating the effectiveness of the drug rekogan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):39-43. (In Russ.).
44. Petrova D, Maslarov D, Angelov I, Zekin D. Analysis of therapeutic efficacy of citicoline in patients with vertigo of central origin and vascular aetiology. *Am J Neuroprotec Neuroregen*. 2012;4(1):1-8. <https://doi.org/10.1166/ajnn.2012.1043>

Поступила 05.04.2022

Received 05.04.2022

Принята к печати 06.04.2022

Accepted 06.04.2022