

# Дайджест

**Несмотря на успехи фундаментальных и прикладных исследований, посвященных проблеме нарушений мозгового кровообращения, а также организационных инноваций, ишемический инсульт и его последствия продолжают оставаться одной из основных медико-социальных проблем. Важнейшей задачей здравоохранения является профилактика сосудистых заболеваний головного мозга, которая должна включать коррекцию факторов риска, раннее выявление и лечение хронической цереброваскулярной недостаточности.**

## TSPO-специфический лиганд винпоцетин оказывает нейропротекторный эффект путем супрессии микроглиального воспаления

Y.Y. Zhao и соавт. из Института неврологии Хуашаньской клиники (г. Шанхай, Китай) представили данные, подтвердившие благоприятный эффект винпоцетина в отношении мозгового восстановления. Винпоцетин в течение длительного времени используется для лечения цереброваскулярных заболеваний и когнитивных расстройств. В последнее время TSPO рассматривают как периферический бензодиазепиновый рецептор, который практически не экспрессируется в здоровом головном мозге, однако его уровень повышается при связанных с иммунным ответом заболеваниях мозга. Учитывая тот факт, что экспрессия транслокаторного белка TSPO происходит в микроглии, а винпоцетин обладает способностью связывать TSPO, авторы провели исследование, целью которого было изучить *in vitro* эффект винпоцетина на микроглию после воздействия на нее липополисахаридов и нарушения поступления кислорода и глюкозы.

Результаты исследования показали, что при проведении указанного негативного воздействия на клетки происходило существенное повышение экспрессии TSPO в микроглии; при этом использование винпоцетина значительно угнетало продукцию оксида азота и факторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ , в микроглии независимо от того, спустя какой промежуток времени был добавлен препарат. Кроме того, авторы исследования определяли продукцию молекул — факторов гибели клеток, таких как Akt, Junk и p38, а также ядерного фактора NF- $\kappa$ B и белков-активаторов AP-1. Винпоцетин не влиял на продукцию молекул — факторов гибели клеток, однако существенно уменьшал экспрессию NF- $\kappa$ B и AP-1 в микроглии, стимулированной липополисахаридами, что указывает на наличие противовоспалительного эффекта винпоцетина, который проявляется путем влияния на NF- $\kappa$ B/AP-1. Схожие результаты были достигнуты и в исследованиях *in vivo*, в которых прием винпоцетина существенно ингибировал продукцию провоспалительных факторов при индуцированной гипоксией ишемии клеток мозга. Указанные эффекты винпоцетина могут иметь уникальное значение в лечении пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга.

*Neuron Glia Biol.* 2012 Jul 6:1-11  
(публикуется онлайн до выхода в печать).

## Эволюция микроглиальной активации в ишемических и прилегающих зонах после перенесенного инсульта: ПЭТ-исследование с использованием биомаркера TSPO <sup>11</sup>C-меченного винпоцетина

Несмотря на появление все большего количества данных относительно активации микроглии в ишемической зоне и прилегающих участках после наступления инсульта, до сих пор эволюция инсульта оставалась малоизученным процессом. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и <sup>11</sup>C-меченного винпоцетина В. Gulyas и соавт. из отделения клинической

неврологии Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция) исследовали изменение уровня TSPO в головном мозге у 9 пациентов с ишемией в течение 14 нед после инсульта. Уже через неделю после события было отмечено повышение захвата меченных молекул винпоцетина, что отражало повышение уровня TSPO и процессы активации микроглии как в самой зоне инфаркта, так и в прилегающих участках. Повышение активации микроглиальных клеток у пациентов затем сменялось устойчивым снижением пропорционально времени после инсульта. Не было отмечено времязависимого изменения активности TSPO в других участках головного мозга (не пораженных инсультом).

Результаты представленного исследования показали, что активация микроглии может быть визуализирована с помощью ПЭТ-исследования с использованием молекулярного биомаркера TSPO <sup>11</sup>C- меченного винпоцетина.

*J Neurol Sci.* 2012 Sep 15; 320 (1-2): 110-117.

## Винпоцетин подавляет патологическое сосудистое ремоделирование путем ингибирования пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов

Патологическая активация гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов ассоциируется с различными сосудистыми нарушениями, такими как атеросклероз, внутрисенный рестеноз, трансплантационные заболевания вен, а также ассоциированные васкулопатии. Винпоцетин — производное алкалоида винкамина — в течение длительного времени широко использовался в качестве средства, улучшающего мозговое кровообращение и когнитивную функцию. Вместе с тем его роль в патологическом ремоделировании сосудов оставалась неизученной.

В клиническом исследовании, проведенном Y. Cai и соавт. из Университета г. Рочестера (США), показано, что систематический прием винпоцетина достоверно снижал формирование неинтимы в каротидных артериях после повреждения, а также заметно уменьшал спонтанное ремоделирование вен. В культивированных ГМК винпоцетин дозозависимо подавлял пролиферацию клеток и приводил к прерыванию клеточной фазы G10, что ассоциировалось с уменьшением уровня циклина D1 и повышением уровня p27Kip1. В дополнение к этому винпоцетин дозозависимо угнетал стимулированную тромбоцитарным фактором роста миграцию ГМК, а также экспрессию коллагена I типа и фибриногена. Интересным оказался факт, что при воздействии винпоцетина происходило угнетение стимулированного тромбоцитарным фактором роста фосфорилирования ERK1/2, но не протеинкиназы. Винпоцетин способствовал снижению активности синтеза внутриклеточных реактивных форм кислорода, что опосредованно также потенцировало ингибирующий эффект винпоцетина в отношении активности ERK1/2 и роста ГМК. Данные, полученные авторами исследования, указывают на наличие новых свойств винпоцетина, которые заключаются в подавлении гиперплазии неинтимы и патологического ремоделирования сосудов; кроме того, показана важная роль препарата в снижении продукции реактивных форм кислорода и угнетении ERK1/2. Учитывая хороший профиль безопасности винпоцетина, исследование открывает широкие перспективы использования этого препарата для предотвращения сосудистых нарушений.

*J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Aug 22.  
(публикуется онлайн до выхода в печать).

## Эндотелийпротекторные свойства винпоцетина, пентоксифиллина и эналаприла у пациентов с хронической ишемией головного мозга

О.Е. Ваизова и соавт. (2011) изучали влияние винпоцетина, пентоксифиллина и эналаприла на функцию эндотелия у 172 пациентов с хронической ишемией головного мозга. Винпоцетин вводили внутривенно в дозе 20 мг в 250 мл физиологического раствора (10 дней), затем назначали внутрь в дозе 15 мг/сут. Пентоксифиллин

назначали внутрь в суточной дозе 600 мг. Пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) получали эналаприл в индивидуально подобранной эффективной суточной дозе (от 5 до 20 мг). Клиническим критерием эффективности терапии служило изменение неврологического дефицита, оцениваемого в баллах.

При оценке результатов выяснилось, что терапия у всех пациентов сопровождалась уменьшением фракции выброса при активации эндотелия. Степень восстановления неврологического дефицита была сопоставимой в группах пациентов, получавших винпоцетин, пентоксифиллин и эналаприл, при этом клиническая эффективность лечения была максимальной у участников, принимавших винпоцетин. Эндотелийпротекторное действие препаратов проявлялось торможением выброса фактора Виллебранда в тесте артериовенозной окклюзии и восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации. Степень уменьшения неврологического дефицита коррелировала со снижением выброса фактора Виллебранда активированным эндотелием.

*Eksp Klin Farmakol.* 2011; 74 (4): 10-3.

## Эффективность винпоцетина (Кавинтона) в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения

Е.И. Чуканова и соавт. (кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российской государственной медицинской академии им. Н.И. Пирогова, г. Москва) представили результаты Российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы КАЛИПСО, в которую были включены 4865 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, ассоциированной с АГ, из 42 городов РФ. Цель программы КАЛИПСО — получить современные эпидемиологические данные о заболеваемости и диагностике дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с АГ в РФ и оценить эффективность и безопасность терапии новыми формами Кавинтона и Кавинтона форте у данной категории больных. Продолжительность программы составила 97 дней. Критериями включения были возраст от 30 до 85 лет, повышенное артериальное давление, жалобы на головную боль, головокружение, шаткость походки, снижение памяти и внимания, изменение настроения, а также выявление неврологической симптоматики, определяемой как течение хронической цереброваскулярной недостаточности.

Пациенты получали Кавинтон 25 мг / 5 мл с разведением в 400 мл физиологического раствора в виде внутривенных инфузий по следующей схеме: в течение 1-й недели (1-4-й день — по 25 мг 5 мл/сут, 5-7-й день — по 50 мг 10 мл/сут), а затем Кавинтон форте 10 мг перорально в дозе 30 мг/сут в течение 90 дней.

При оценке результатов выявлено, что терапия винпоцетином (Кавинтоном) по предложенной схеме в течение 97 дней привела к статистически значимому по сравнению с данными до лечения снижению количества жалоб на головную боль (на 82%), несистемное головокружение (на 75%), шум в ушах (на 46%), нарушение памяти (на 41%), пониженное настроение (на 68%) и нарушения походки (на 52%;  $p < 0,001$ ).

Полный курс терапии в рамках протокола завершили 943 (93,3%) пациента, выбыли из программы 68 человек; при этом лишь в 2,9% случаев причиной прекращения участия в программе стало ухудшение состояния. Всего в ходе программы побочные эффекты от лечения выявлены у 72 (7,1%) пациентов, большинство из нежелательных реакций были легкими (67,9%) и среднетяжелыми (30,4%), что характеризует переносимость терапии как хорошую.

Таким образом, Кавинтон показал эффективность в улучшении субъективных и объективных проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения, двигательной активности и когнитивных функций у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией на фоне АГ.

*Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2010; 110 (12): 49-52.

Подготовила Татьяна Спринсян