

Чуканова Е.И., Чуканова А.С.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

## Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии

В статье изложены современные представления о патогенетических механизмах ишемии мозга. Обсуждается роль нейротрофинов в процессах нейропластичности. Представлен обзор экспериментальных и клинических исследований нейропептидного препарата церебролизин. Подробно описаны результаты клинического исследования с медико-экономическим анализом, в котором изучали влияние церебролизина на динамику клинических проявлений, прогрессирование и риск возникновения обострений у пациентов с хронической ишемией мозга.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга; нейродегенерация; гематоэнцефалический барьер; окислительный стресс; апоптоз; нейропластичность; нейротрофические факторы; нейропротективные препараты; церебролизин.

**Контакты:** Елена Игоревна Чуканова; [chukanova-elena@yandex.ru](mailto:chukanova-elena@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):102–107.

*Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy*

*Chukanova E.I., Chukanova A.S.*

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

The paper presents current views on the pathogenetic mechanisms of cerebral ischemia. It discusses the role of neurotrophins in the processes of neuroplasticity. Experimental and clinical studies of the neuropeptide drug Cerebrolysin are reviewed. The authors describe in detail the results of the clinical trial and a health economic analysis of the effects of Cerebrolysin on the time course of clinical changes, progression, and risk of exacerbations in patients with chronic cerebral ischemia.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia; neurodegeneration; blood-brain barrier; oxidative stress; apoptosis; neuroplasticity; neurotrophic factors; neuroprotective drugs; cerebrolysin.

**Contact:** Elena Igorevna Chukanova; [chukanova-elena@yandex.ru](mailto:chukanova-elena@yandex.ru)

**For reference:** Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9 (2):102–107.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-102-107>

Церебральные сосудистые заболевания относятся к группе социально значимых вследствие широкого распространения нарушений мозгового кровообращения, постоянного роста заболеваемости, высокого процента летальности и инвалидизации пациентов. Это делает весьма актуальной проблему изучения этих заболеваний [1–3].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и эмоциональными нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [4, 5]. ХИМ – один из наиболее частых клинических синдромов в отечественной неврологии. По данным профилактических осмотров населения, ХИМ выявляется даже у 20–30% лиц трудоспособного возраста.

### Патогенез ХИМ

В условиях хронической гипоперфузии мозга, которая является основным патогенетическим звеном ХИМ, механизмы компенсации могут истощаться, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате сначала развиваются функциональные расстройства, а затем – и необратимые морфологические изменения мозга, приводящие к появлению очаговых неврологических симптомов и когнитивных нарушений. В настоящее время в целом сформировано представление о многофакторном механизме развития сосудистой мозговой недостаточности [1, 6]. При ишемии мозга (как острой, так и хронической) развивается каскад биохимических процессов, включающих нарушения мембранной целостности и ионного транспорта, прогрессирующий протеолиз, расстройства функционального необходимого взаимодействия нейромедиаторов, происходит индукция апоптиче-

ских процессов, что в конечном счете ведет к гибели популяций нервных клеток [7, 8].

В последние годы обсуждается вопрос об апоптозе как одном из механизмов развития многих патологических состояний, в том числе ишемического повреждения мозга, нейродегенерации, демиелинизирующих заболеваний. Многочисленные нейробиологические исследования, посвященные механизмам смерти клетки, в частности, при недостаточности мозгового кровообращения значительно расширили понимание основных закономерностей некроза и апоптоза. Было установлено, что оба фундаментальных механизма смерти клеток сопряжены с нарушениями энергетического метаболизма, дисфункцией митохондрий и оксидантным повреждением [9].

Формирование и поддержание структурно-функционального постоянства тканей и органов биологических систем определяются сбалансированностью процессов размножения и гибели клеток. Учитывая значение динамического баланса клеточного пула для обеспечения полноценности функционирования любого органа и организма в целом, можно предположить, что в ходе эволюции выработались универсальные механизмы регулирования клеточной гибели и регенерации. Подробное изучение позволит понять и научиться регулировать сложный процесс гибели клеток, что, несомненно, имеет огромное общемедицинское значение.

Апоптоз — активный процесс реализации программы гибели клетки, он может вызываться поступающими извне сигналами, которые сами по себе не являются токсичными или деструктивными. Апоптоз необходим для существования многоклеточных организмов. Он играет важную роль в эмбриональном развитии, функционировании иммунной системы, а также любой другой системы, являясь составной частью нормального клеточного оборота [10]. Этот вид клеточной гибели имеет определенное значение и для различных патологических процессов, локализованных в нервной системе, например для нейродегенеративных заболеваний, ишемического инсульта [11, 12].

Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [13]. В конце 70-х гг. прошлого века были сделаны первые попытки раскрыть механизмы последовательного изменения функционального состояния и морфологии ткани мозга на фоне ишемии. Было подтверждено отсутствие прямого тождества между острой фокальной церебральной ишемией, подразумевающей обратимость метаболических изменений в ткани мозга (транзиторная ишемическая атака — ТИА, медленно развивающаяся ДЭП), и формированием инфаркта мозга, т. е. стойкого морфологического дефекта [14]. Эти состояния отличаются не только количественным и временными аспектами ишемии, но и комплексом гемодинамических и метаболических нарушений, возникающих на определенной стадии недостаточности кровообращения мозга и генетической запрограммированности метаболизма мозга.

При гипоперфузии мозга выявляются замедление мозгового кровотока, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполаризация клеток и клеточных мембран, актива-

ция микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [1, 7, 15].

Согласно современным представлениям, репаративные процессы и компенсация нарушенных функций происходят за счет реорганизации различных отделов ЦНС.

### Нейропластичность и подходы к терапии

Нейропластичность — способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки, способность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. Нейропластичность сопровождается изменениями цитоскелета, рецепторно-барьерно-транспортной системы (мембрана, синаптические контакты), системы синтеза биополимеров (цитоплазма), генетической информации (ядро), системы внутриклеточного гомеостаза [16–18].

К основным механизмам пластичности головного мозга относятся: изменение функциональной активности синапсов; изменение количества, протяженности и конфигурации активных зон; изменение числа шипиков дендритов и синапсов на них; формирование новых синапсов, сопряженное с аксональным или дендритным спрутингом; длительное потенцирование или подавление, регулирующее эффективность синаптической передачи; изменение порога возбудимости потенциал-зависимых мембранных каналов; компенсаторные возможности метаболизма на мембранном и молекулярном уровнях [14, 19].

Лечение пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью — сложная медико-социальная проблема [20, 21]. В настоящее время в экспериментальной и клинической медицине особое внимание уделяется поиску средств, способных предупредить возникновение или замедлить прогрессирование уже имеющейся патологии мозга. Основными направлениями ведения пациентов с ХИМ являются предупреждение прогрессирования заболевания, в том числе профилактика повторных инсультов, уменьшение выраженности когнитивных расстройств и неврологического дефицита. В рандомизированных клинических исследованиях установлена возможность предупреждения инсульта посредством коррекции повышенного уровня артериального давления (АД), применения антитромботических средств, нормализации углеводного и липидного обмена. Вместе с тем, исходя из современных представлений о патогенезе ХИМ, возможно включение в комплексную терапию и препаратов других фармакологических групп, в частности повышающих церебральную перфузию, улучшающих метаболизм мозговой ткани, нейропротекторов [22, 23].

В отечественных и зарубежных экспериментальных исследованиях доказано, что использование нейропротекторов способно предотвратить или ослабить повреждение мозга. Такая защита мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения может быть одним из наиболее эффективных методов. Назначение нейропротекторов способствует сдерживанию развития нарушений церебрального метаболизма у больных с повышенным риском ишемии мозга и позволяет предотвратить тяжелое и необратимое повреждение нейронов [21].

### Применение церебролизина

Одним из препаратов с доказанным нейропротективным действием является церебролизин. Его мультимодальный нейроспецифический эффект установлен в различных экспериментальных исследованиях, а также в ходе проспективных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических испытаний, проводившихся с учетом требований качественной клинической практики в ряде международных центров; препарат отвечает достаточно жестким требованиям нейропротекции.

Церебролизин — уникальный препарат, созданный на основе естественных нейропептидных и ростовых факторов, выделяемых из головного мозга свиней. Совершенная технология получения, надежный современный контроль безопасности и минимально выраженный процент побочных эффектов, возможность длительного применения у пациентов всех возрастных групп выгодно отличают его от других лекарственных средств. В многочисленных экспериментальных исследованиях с помощью современных иммунологических, биохимических и цитохимических технологий установлены молекулярные механизмы терапевтической активности церебролизина. В доклинических исследованиях обоснованы нейротрофические свойства и способность препарата влиять на когнитивные функции у животных; на новом уровне изучены клеточные и молекулярные механизмы его действия. Помимо традиционных экспериментов на животных, проведены исследования на культурах нейрональных и глиальных клеток, на моделях трансгенных животных с использованием техники иммуноферментного анализа и генной экспрессии. В этих работах конкретизированы механизмы нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина, установлен профиль его специфической активности [22–24].

Многочисленные метаболические эффекты, доказанные нейротрофическое, нейромодуляторное, антигипоксическое и антиоксидантное действие, а также безопасность и хорошая переносимость создали предпосылки для клинического применения церебролизина. Клиническая эффективность церебролизина подтверждена в двойных слепых контролируемых исследованиях, соответствующих правилам качественной клинической практики, которые проведены в клиниках Германии, Австрии, Канады, США, Китая, Японии и других стран. В России клинические исследования и применение церебролизина начаты в 1971 г. Расширяется спектр заболеваний, при которых используется этот препарат: рандомизированные слепые плацебоконтролируемые исследования проводятся у пациентов не только с различными видами деменций, ишемическим инсультом, но и с экстрапирамидными и психоэмоциональными нарушениями, последствиями черепно-мозговой травмы, а также у детей с церебральными дисфункциями [25, 26].

В многочисленных работах изучена эффективность церебролизина у пациентов с инсультом. Только с 1994 по 2002 г. в семи клинических плацебоконтролируемых исследованиях показана клиническая эффективность церебролизина при различных режимах дозирования при ишемическом инсульте. В этих работах установлено, что препарат оказывает статистически значимое влияние на ускоренное восстановление утраченных функций, улучшение познавательных способностей, профессиональных навыков, вербальных коммуникаций, ориентировку, способность к са-

мообслуживанию, социальные контакты, улучшает параметры электроэнцефалограммы.

В 2010 г. на VII Всемирном конгрессе по инсульту были представлены результаты крупнейшего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования церебролизина в остром периоде ишемического инсульта (CASTA) [27]. Изучались эффективность и безопасность 10-дневного курса лечения церебролизинем, который вводили ежедневно в дозе 30 мл внутривенно (в сравнении с плацебо). В подгруппе пациентов с выраженной степенью неврологического дефицита (>12 баллов по шкале инсульта NIH) показано достоверное преимущество церебролизина перед плацебо. Отмечена его хорошая переносимость в остром периоде ишемического инсульта.

В нашей стране проведены клинические исследования, подтверждающие положительное влияние церебролизина на неврологические проявления при ХИМ. Церебролизин улучшает ассоциативные процессы в мозге, умственную активность, память, внимание, эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств.

Высокотехнологичное производство церебролизина обуславливает его высокую стоимость. Современный подход к лекарственному обеспечению предполагает рациональное использование средств и основан на клинко-экономическом анализе. В связи с этим в последние годы в России были проведены клинко-экономические исследования применения церебролизина. Особое значение клинко-экономические исследования приобретают в связи с проблемами профилактики и лечения широко распространенных заболеваний, приводящих к инвалидизации, утрате трудоспособности и, соответственно, увеличению расходов на медико-социальные и социальные мероприятия и выплаты. Поэтому в первую очередь были проведены медико-экономические исследования эффективности церебролизина у пациентов с ХИМ, а также с ишемическим инсультом. Данные медико-экономических исследований лечения церебролизинем ишемических поражений мозга подтвердили экономическую целесообразность его применения, в частности высокую клиническую эффективность, отсутствие нежелательных эффектов и снижение числа осложнений (развития ТИА и инсульта).

В 2004–2005 гг. проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование результатов лечения ХИМ церебролизинем с определением экономической целесообразности его применения у данного контингента больных [28]. Изучены клиническая эффективность церебролизина и темпы прогрессирования ХИМ и развития осложнений по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. Кроме того, проведена сравнительная оценка экономической эффективности («затраты — эффективность») применения церебролизина по сравнению с таковой в группе контроля.

В контрольную группу вошли 118 пациентов с ХИМ, сопоставимых по основным клиническим параметрам с основной исследуемой группой. Пациенты контрольной группы получали базовую терапию, которая была максимально унифицирована и включала прием аспирина (100 мг/сут), дипиридамола (150 мг/сут), глицина (900 мг/сут) и энапа. Энап назначался в индивидуальной дозе в зависимости от стадии артериальной гипертензии и исходного уровня АД. Снижение

АД осуществляли до 120/70 – 150/80–85 мм рт. ст. с учетом длительности артериальной гипертензии, степени выраженности перфузионных нарушений головного мозга и уровня АД в начале исследования. При недостаточном снижении АД под влиянием энапа к терапии добавляли ариффон в дозе 2,5 мг/сут. При необходимости пациентам назначали статины (крестор – 2,5–5 мг).

Исследуемую группу составили 154 пациента с ХИМ I, II и III стадий, находившиеся на амбулаторном лечении и получавшие аналогичную «базовую терапию» и церебролизин в дозе 5 и 10 мл внутримышечно в течение 15 дней. Пациентов с ХИМ наблюдали в течение года, за это время им было проведено два курса лечения церебролизином – в начале исследования и на 6-й месяц наблюдения. С целью детальной оценки неврологического статуса и возможности последующей обработки данных применяли следующие шкалы: MFI-20 [29], МСА:FMA (Motor Club Assessment: Functional Movement Activities), шкалу Тинетти (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients), шкалу тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory) [30], шкалу Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) [31], краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) [32].

Ввиду разномасштабности и разнонаправленности используемых шкал для удобства изложения и восприятия материала динамику показателей представляли в относительных процентах (процент улучшения или ухудшения соответствующего показателя по отношению к его исходному состоянию). Рассчитывали отношение рисков [33].

У больных с ХИМ применение церебролизина в суточной дозе 5 мл в течение 15 дней достоверно улучшало балльную оценку по шкале Тинетти, способствовало регрессу координаторных нарушений, улучшало когнитивные функции, снижало выраженность астенического синдрома и депрессии. Так, к концу 4-й недели лечения у пациентов с ХИМ I, II и III стадий астенический симптом регрессировал на 45,7; 23,1 и 15,2% соответственно, показатели по шкале тревоги – на 23,1; 11,5 и 3,8%, депрессии – на 10,1; 9,5 и 3,7%; двигательные нарушения у пациентов с ХИМ II и III стадии – на 5,5 и 1,9%. Влияние церебролизина на когнитивные функции зафиксировано у пациентов с ХИМ II стадии начиная с 4-й недели наблюдения: улучшение по КШОПС составило 6,1% через 1 мес, 12,2% – через 3 мес. У пациентов с уже име-

ющейся деменцией (ХИМ III стадии) к 4-й неделе наблюдения улучшение было незначительным – 1,7%.

При использовании церебролизина в дозе 10 мг/сут в течение 15 дней отмечалось нарастание эффективности терапии. К 4-й неделе наблюдения у пациентов с ХИМ I, II и III стадий оценка по шкале тревоги Спилбергера составила  $9,5 \pm 2,5$  балла, по шкале депрессии Гамильтона –  $2,8 \pm 0,8$  балла, что указывало на отсутствие тревожно-фобических и депрессивных расстройств. По КШОПС с 4-й недели наблюдения у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями оценка улучшилась на 28,3%, а у пациентов с ХИМ III стадии и деменцией легкой степени – на 6,4%. Встречаемость аксиальных рефлексов снизилась на 43,2%, а выраженность лобной атаксии уменьшилась на 18,2%.

После окончания курса лечения церебролизином, к 1,5–2 мес наблюдения, было отмечено повышение его эффективности, которое сохранялось до 3–4-го месяца лечения.

После второго курса терапии церебролизином значительно увеличилось его влияние на оценку по шкалам движения, атаксии, псевдобульбарного и амиостатического синдромов. При лечении церебролизином у пациентов с ХИМ II и III стадий констатирован достоверный регресс показателей по шкале движений (Тинетти) на 11,3 и 9,5% соответственно, аксиальных рефлексов – 16,9 и 23,7%, амиостатических нарушений – на 2,1 и 7,4%. После проведения двух курсов лечения следовой эффект церебролизина сохранялся к 12-му месяцу наблюдения.

Помимо положительного влияния церебролизина на жалобы и выраженность неврологических синдромов, у пациентов исследуемой группы при проведении двух курсов лечения этим нейропротектором в течение года значительно снижались темпы прогрессирования ХИМ, риск развития ТИА и инсульта (табл. 1).

Церебролизин в использованных режимах дозирования хорошо переносился больными, побочные эффекты отмечены всего в 4 (2,6%) наблюдениях.

В данном исследовании проведен также медико-экономический анализ. При расчетах учитывали прямые медицинские затраты: стоимость госпитализации, койко-дни в неврологическом отделении, стоимость консультаций специалистов, стоимость обследований и немедикаментозного лечения. Межбольничные различия в тарифах не учитыва-

Таблица 1. Течение и исходы ХИМ у пациентов, принимавших церебролизин, в конце первого года лечения по сравнению с контролем

Группа пациентов	n	Течение ХИМ		ТИА	Инсульт
		стабильное	прогрессирующее		
<b>ХИМ I стадии</b>					
Церебролизин	21	21 (100,0)	–	–	–
Контроль	21	9 (42,9)	12 (57,1)	3 (14,2)	–
<b>ХИМ II стадии</b>					
Церебролизин	27	23 (85,2)	4 (15,8)	–	1 (3,7)
Контроль	39	16 (41,0)	23 (59,0)	3 (7,7)	5 (12,8)
<b>ХИМ III стадии</b>					
Церебролизин	35	26 (74,3)	9 (25,7)	1 (2,9)	1 (2,9)
Контроль	58	21 (36,2)	37 (63,8)	8 (13,7)	9 (15,5)

Примечание. В скобках – процент пациентов.

Таблица 2. Общие затраты на лечение пациентов с ХИМ I, II и III стадий по сравнению с контролем

Исследуемая группа	Общая стоимость лечения, долл.	Контрольная группа	Общая стоимость лечения, долл.
<b>ХИМ I стадии</b>			
Церебролизин:			
5 мл (n=19)	307,3	n=21	383,4
10 мл (n=21)	339,4		
<b>ХИМ II стадии</b>			
Церебролизин:			
5 мл (n=24)	336,9	n=39	484,8
10 мл (n=27)	417,7		
<b>ХИМ III стадии</b>			
Церебролизин:			
5 мл (n=24)	423,7	n=58	556,3
10 мл (n=27)	460,5		

лись. За основу для расчетов взята стоимость медикаментозного лечения на декабрь 2003 г., которая переведена в доллары США по курсу 1 долл. = 28,8 руб.

Как показал медико-экономический анализ, назначение церебролизина пациентам с разными стадиями ХИМ оказалось выгодным по сравнению с лечением больных группы контроля, получавших базовую терапию, при всех режимах дозирования, несмотря на увеличение затрат на стоимость самого препарата (табл. 2).

Необходимо также отметить, что в данном исследовании не учитывали косвенные затраты, связанные с получением пациентами инвалидности, которые превышают стоимость медицинских (прямых и непрямых) затрат на лечение (особенно у пациентов молодого, трудоспособного возраста). Не учитывалась также стоимость реабилитационного лечения пациента с инсультом, которая может значительно увеличивать затраты.

Таким образом, церебролизин оказывал достоверное влияние на выраженность эмоциональных и неврологических синдромов у пациентов с разными стадиями ХИМ. Назначение церебролизина в дозе 10 мг/сут в течение 15 дней сопровождалось более значимым регрессом неврологических симптомов, не вызывая при этом увеличения числа побочных эффектов. При этом отмечено наличие «следового эффекта». На фоне терапии церебролизином снижались темпы прогрессирования ХИМ. Проведенный медико-экономический анализ показал, что назначение церебролизина (при всех режимах дозирования) выгодно, несмотря на увеличение затрат за счет стоимости самого препарата.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 248 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 248 p.]
- Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1760-1.
- Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised study against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.)].
- Левин ОС. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. М., 2010.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта. *Consilium medicum*. 2000;(2):60-6. [Gusev EI, Skvortsova VI. Modern concepts on treatment of acute cerebral stroke. *Consilium medicum*. 2000;(2):60-6. (In Russ.)].
- Скворцова ВИ. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2001;(2):12-9. [Skvortsova VI. The involvement of apoptosis in the formation of cerebral infarction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Suppl. «Stroke»*. 2001;(2):12-9. (In Russ.)].
- Болевич СБ, Войнов ВА. Молекулярные механизмы в патологии человека. Москва: МИА; 2012. 206 с. [Bolevich SB, Voinov VA. *Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka* [Molecular mechanisms in human pathology]. Moscow: MIA; 2012. 206 p.]
- Yung Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011 Nov;42(11):3323-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.608257. Epub 2011 Sep 22.
- Alison MR, Sarraf CE. Chapter 1. Apoptosis as a gene-directed program of cell death. *Principles of Medical Biology*. 1998;13:1-55.
- Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000 Nov; 1(2):120-9.
- Ferrer I, Blanco R, Cutillas B, Ambrosio S. Fas and Fas-L expression in Huntinton disease and Parkinsons disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000 Oct;26(5):424-33.
- Гомазков ОА. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. Москва; 2003. 200 с. [Gomazkov OA. *Neirokhimiya ishemicheskikh i vozrastnykh patologii mozga* [Neurochemistry of ischemic and age-related brain pathologies]. Moscow; 2003. 200 p.]
- Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2014;(13):14-20. [Chukanova EI, Chukanova AS. Separate mechanisms of pathogenesis of cerebrovascular insufficiency. *Farmateka*. 2014;(13):14-20. (In Russ.)].
- Onore CE, Nordahl CW, Young GS, et al. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Dec 15;72(12):1020-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.004. Epub 2012 Jun 19.
- Семченко ВВ, Степанов СС, Боголепов НН. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск: Directmedia; 2008. 499 с. [Semchenko VV, Stepanov SS, Bogolepov NN. *Sinapticheskaya plastichnost' golovnogo mozga* [Synaptic plasticity of the brain]. Omsk: Directmedia; 2008. 499 p.]
- Hsieh J, Gage FH. Chromatin remodeling in neural development and plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 2005 Dec;17(6):664-71. Epub 2005 Oct 13.
- Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci*. 2006 Nov;13(9):885-97. Epub 2006 Oct 17.
- Боголепова АН, Чуканова ЕИ. Проблема нейропластичности в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(8):72-5. [Bogolepova AN, Chukanova EI. The issue of neuroplasticity in neuroscience. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im.*

- S.S. Korsakova. 2010;110(8):72-5. (In Russ.).
20. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical Trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we Doing the right thing? *Trends Neurosci.* 1999 Dec;22(12):535-40.
21. Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. *JAMA.* 2001 Apr 4;285(13):1760-1.
22. Гомазков ОА. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульфт». 2002;(7):17-22. [Gomazkov OA. Apoptoz neuronal'nykh struktur i rol' neurotroficheskikh rostovykh faktorov. Biokhimicheskie mekhanizmy effektivnosti peptidnykh preparatov mozga. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Suppl. «Stroke».* 2002;(7):17-22. (In Russ.)].
23. Чуканова ЕИ. Патогенетические и клинические моменты применения Церебролизина. Трудный пациент. 2009;7(6-7):3-7. [Chukanova EI. Pathogenetic and clinical aspects of application of Cerebrolysin. *Trudnyi patsient.* 2009;7(6-7):3-7. (In Russ.)].
24. Tumiński M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2942-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000731. Epub 2013 Sep 10.
25. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke.* 2013 Feb;8(2):95-104. doi: 10.1111/j.17474949.2012.00901.x. Epub 2012 Sep 26.
26. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc).* 2012 Apr; 48 Suppl A:3-24. doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716.
27. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
28. Чуканова ЕИ. Влияние церебролизина на прогрессирование и развитие инсульта у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии. 2005;(1):42-5. [Chukanova EI. The influence of Cerebrolysin on the progression and development of stroke in patients with discirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii.* 2005;(1):42-5. (In Russ.)].
29. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. Oxford university press; 1992.
30. Белова АН, Шепетова ОН, редакторы. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Москва: Антидор; 2002. 439 с. [Belova AN, Shchetova ON, editors. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoi reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow: Antidor; 2002. 439 p.]
31. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967 Dec;6(4):278-96.
32. Folstein M, Folstein S, Mchugh R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinical. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.
33. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Москва; 1998. 347 с. [Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: osnovy dokazatel'noi meditsiny* [Clinical epidemiology: basics of evidence-based medicine]. Moscow; 1998. 347 p.]

Поступила 10.04.2017

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.