

Хроническая цереброваскулярная недостаточность. Влияние Дивазы на нейроваскулярную единицу

А.А.Кузюкова, Д.В.Разваляева
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр реабилитации
и курортологии» Минздрава России
(научный руководитель А.П.Рачин), Москва

Хроническая цереброваскулярная недостаточность – один из наиболее частых синдромов в клинической практике, в том числе у лиц трудоспособного возраста. Разнообразные патологические состояния, лежащие в основе развития хронической ишемии головного мозга, определяют формирование ангиоэнцефалопатии, которая проявляется различными нервно-психическими расстройствами. Механизмы поражения мозговых структур при хронических цереброваскулярных заболеваниях всегда одинаковы, несмотря на видимое многообразие этиологических факторов, и заключаются в последовательном нарастании комплекса патобиохимических расстройств, обусловленных, с одной стороны, снижением уровня кислорода артериальной крови (гипоксемией), а с другой – воздействием интермедиаторов недоокисленного кислорода (оксидантным стрессом). Капиллярная часть сосудистого русла мозга имеет свои особенности: эндотелиальные клетки сосудов тесно связаны с функционированием нейронов и глии (астроцитов, олигодендроглии), представляя собой нейроваскулярную единицу. Одним из лекарственных средств, оказывающих влияние на нейроваскулярную единицу, является отечественный препарат Диваза. Диваза участвует в восстановлении нарушенной функции эндотелия, обладает антиоксидантными, ноотропными и вазоактивными свойствами. Данные исследования позволяют применять препарат Диваза у больных с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: цереброваскулярная недостаточность, Диваза, нейроваскулярная единица.

Chronic Cerebrovascular Insufficiency. The Effect of Divaza on a Neurovascular Unit

A.A.Kuzyukova, D.V.Razvalyaeva
National Medical Research Center
of Rehabilitation and Balneology
of the Ministry of Health of Russian
Federation, (Scientific Adviser: A.P.Rachin)
Moscow

Chronic cerebrovascular insufficiency is one of the most common syndromes in clinical practice, which holds true for people of working age. A variety of pathological conditions underlying the development of chronic brain ischemia determine the formation of angiopathy, which manifests itself in various neuropsychic disorders. The mechanisms of damage to brain structures in chronic cerebrovascular diseases are always the same, despite the apparent variety of etiological factors, and consist in a sequential increase in the complex of pathobiochemical disorders caused, on the one hand, by a decrease in arterial blood oxygen level (hypoxemia), and, on the other hand, by the action of intermediates of unoxidized oxygen (oxidative stress). The capillary part of cerebral vascular bed has its own peculiarities: vascular endothelial cells are closely related to the functioning of neurons and glia (astrocytes, oligodendroglia), representing a neurovascular unit. Russian medication Divaza is one of the drugs that affect the neurovascular unit. Divaza is involved in the restoration of impaired endothelial function, has antioxidant, nootropic and vasoactive properties. The data from the studies suggest the use of Divaza in patients with cerebrovascular pathology.

Keywords: cerebrovascular insufficiency, Divaza, neurovascular unit.

Хроническая цереброваскулярная недостаточность

Хроническая цереброваскулярная недостаточность – один из наиболее частых синдромов в клинической практике, в том числе у лиц трудоспособного возраста. Существование хронической ишемии головного мозга (ХИМ) долгое время оставалось дискуссионным вопросом в зарубежной литературе. Ведущие мировые ангионеврологи (В.Хачинский и др.) еще в 1970–1980 гг. утверждали, что не может быть структурного повреждения головного мозга без инсульта [1]. Однако развитие современных методов нейровизуализации доказало, что длительная некоррегированная артериальная гипертензия может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (так называемый лейкоареоз), который в настоящее время рассматривается как одна из нейровизуализационных составляющих хронической ишемии мозга [2].

Разнообразные патологические состояния, лежащие в основе развития ХИМ, определяют формирование ангиоэнцефалопатии, которая проявляется различными нервно-психическими расстройствами, в зарубежной литературе нередко выделяемыми в качестве самостоятельных нозологических форм как мультиинфарктная лейкоэнцефалопатия, болезнь Бинсвангера и др.

Длительное время в нашей стране для обозначения хронического цереброваскулярного заболевания применялся термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП), под которым принято понимать хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, характеризующуюся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющуюся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [3].

Число пациентов с явлениями ХИМ в нашей стране неуклонно увеличивается. В основном, больные ХИМ – это пациенты амбулаторного этапа медицинской помощи, поход в поликлинику для которых не сложен, и часто им выставляются комплексные диагнозы, где цереброваскулярная недостаточность не

учитывается или стоит в разряде осложнений, что затрудняет получение объективных статистических данных.

Широкая распространенность концепции ДЭП среди практических неврологов в нашей стране и отсутствие четких критериев диагностики привели к явной гипердиагностике хронических цереброваскулярных заболеваний, особенно у пациентов пожилого возраста. Приходится признать, что истинная распространенность хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии остается неизвестной. Поскольку основным проявлением ДЭП является нарушение когнитивной функции, примерную оценку распространенности ДЭП можно сделать на основании проведенных в западных странах исследований распространенности сосудистых когнитивных расстройств. По данным различных исследователей, цереброваскулярные когнитивные нарушения выявляются у 5–22% пожилых лиц [4, 5]. При аутопсии те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживают примерно у трети пожилых лиц. Таким образом, общая распространенность хронической цереброваскулярной патологии может составлять около трети пожилых лиц. Если представить всю палитру когнитивных нарушений (а не только деменцию), то цереброваскулярные заболевания, прежде всего ХИМ, могут быть их наиболее частой причиной, по крайней мере, у пожилых.

В основе патоморфологических изменений у больных с ХИМ лежат многообразные факторы, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия, их сочетание, изменение состояния позвоночника с компрессией позвоночных артерий, гормональные расстройства, ведущие к изменениям свертывающей системы крови, другие виды нарушений системы гемостаза и физико-химических свойств крови.

Наиболее частыми этиологическими факторами формирования клинических проявлений ХИМ являются атеросклеротические стенозирующие и окклюдизирующие поражения магистральных артерий головы; ишемическая болезнь сердца с явлениями мерцательной аритмии и высоким риском микроэмболизации в интрацеребральные сосуды, синдромами системной и церебральной гипоперфузии. Гипертоническая болезнь и симптоматическая гипертония, например, при почечной патологии, часто ведут к срыву центральной сосудистой ауторегуляции и кратковременным явлениям местного церебрального ангиоспазма, усиливающего ишемические повреждения клеток мозга при повышении артериального давления, даже клинически бессимптомного.

Механизмы поражения мозговых структур при хронических цереброваскулярных заболеваниях всегда одинаковы, несмотря на видимое многообразие этиологических факторов, и заключаются в последовательном нарастании комплекса патобиохимических расстройств, обусловленных, с одной стороны, снижением уровня кислорода артериальной крови (гипоксемией), а с другой – воздействием интермедиаторов недоокисленного кислорода (оксидантным стрессом).

В результате хронических нарушений церебральной перфузии и системного кровотока, микроциркуляции, а также гипоксемии у пациентов с ХИМ происходит формирование микролакунарных ишемических зон. Хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга вызывает изменения прежде всего в белом веществе с образованием очагов демиелинизации, поражением астро- и олигодендроглии, с компрессией микрокапилляров, что в

дальнейшем приводит к формированию очагов апоптоза.

Характер и выраженность клинических нарушений при ХИМ зависит от локализации, объема пораженной ткани и количества очагов, при этом мнестические расстройства, как правило, не доминируют в клинической картине (Nachinski, 1994). В подобной ситуации становится актуальным ранжирование стадий ХИМ в зависимости от выраженности патоморфологических изменений головного мозга.

В настоящее время выделяют 3 варианта темпа прогрессирования ХИМ:

- быстрый темп – переход от 1-й до 3-й стадии ХИМ в сроки до 2 лет;
- средний темп – смена стадий ХИМ в сроки от 2 до 5 лет;
- медленный темп – смена стадий ХИМ более чем за 5 лет.

По мнению Т.О'Brien, быстрая динамика стадий при ХИМ определяется целым рядом факторов: объемом инфарктов, двусторонностью и симметричностью поражения головного мозга, локализацией мелких очагов в стратегических зонах, количеством очагов, степенью поражения белого вещества головного мозга и сосуществование иной, не сосудистой патологии, в первую очередь, болезни Альцгеймера. У большинства больных выявляется комбинация перечисленных выше факторов, а возникновение сосудистой деменции или сосудистого паркинсонизма обусловлено прежде всего достижением ими некоего «критического порога». В то же время Т.О'Brien подчеркивает, что выраженность церебрального поражения в наибольшей степени, чем этиология сосудистого процесса, определяет возникновение сосудистой деменции. Однако возможности фармакотерапии в основном зависят от этиологии сосудистого поражения, чем от выраженности патоморфологических изменений [6].

Клиническая картина ХИМ характеризуется симптомокомплексом клинических неврологических, в т. ч. когнитивных и эмоциональных нарушений.

В зависимости от соотношения субъективных (жалоб) и объективных проявлений заболевания выделяют 3 стадии ХИМ – начальная, субкомпенсации и декомпенсации.

Начальная (1-ая) стадия ХИМ характеризуется наличием жалоб на головные боли, головокружение, общую слабость, эмоциональную лабильность, нарушение сна, забывчивость и невнимательность. Для ранней диагностики когнитивных расстройств предложено выделить так называемые «легкие когнитивные нарушения», определяющиеся по следующим критериям: жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача; легкие нарушения когнитивных функций преимущественно нейродинамического характера, выявленные при нейропсихологическом исследовании; отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал. Пациент с 1-й стадией ХИМ способен себя обслуживать в обычных условиях, при этом у него возникают сложности только лишь при повышенной эмоциональной или физической нагрузке. В то же время большинство исследователей считают, что выделение 1-й стадии заболевания нецелесообразно с точки зрения практической неврологии, т.к. под ее маской встречаются другие расстройства (головная боль напряжения, инсомния и др.), а выбор методов лечения носит симптоматический характер.

2-я стадия ХИМ – стадия субкомпенсации, характеризуется постепенным прогрессированием симп-

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами



▲ улучшает память
внимание^{1,2}

▲ устраняет проявления
астении^{1,2}

▲ улучшает мозговой
кровоток¹

▲ предотвращает
действие свободных
радикалов^{1,3}



**Голова ясная –
жизнь прекрасна!**

рекомендуется курсовой прием



ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д.9
Тел./факс: +7 (495) 684-43-33



www.materiamedica.ru
www.divaza.ru

РУ ЛСР-006646/10-090710

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Диваза.

² Парфенов В.А., Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Густов А.В., Глушков К.С., Доронина О.Б. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата диваза при астенических и легких или умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 9: 43-50.

³ Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Воропаев А.А., Тарасова Л.Ю., Рачин С.А., Смирнова Д.В. Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга. Лечащий врач. 2018; 3: 89-95.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

томов с изменениями личности – развитие апатии, депрессии со снижением круга интересов и присоединением основных неврологических синдромов (легкой пирамидной недостаточности, рефлексов орального автоматизма, координаторных и др. расстройств). При 2-й стадии – больному с ХИМ требуется некоторая помощь в обычных (рутинных) условиях со стороны ближнего окружения.

3 стадия ХИМ – стадия декомпенсации, сопровождается яркими проявлениями пирамидного, псевдобульбарного, дискординаторного синдромов и проявляется в форме сосудистой деменции и паркинсонизма. 3-я стадия характеризуется тем, что из-за неврологического и/или когнитивного дефекта пациент, страдающий ХИМ, не способен осуществлять простые рутинные функции; ему требуется постоянная помощь.

Лечение ХИМ должно быть направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и включать коррекцию артериальной гипертензии, гиперлипидемии, контроль уровня сахара в крови, лечение коморбидных соматических заболеваний, вазоактивную, и нейропротективную терапию.

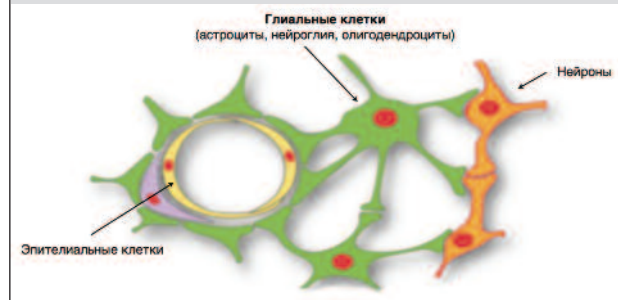
Лечение ХИМ должно основываться на определенных критериях, включающих понятия патогенетической и симптоматической терапии [7]. Для правильного определения патогенетической стратегии лечения следует учитывать: стадию заболевания; факторы риска и патогенетические аспекты развития цереброваскулярного заболевания; наличие сопутствующих заболеваний и соматических осложнений; возраст и пол пациентов; необходимость восстановления количественных и качественных показателей мозгового кровотока и нормализации нарушенных функций [8].

Влияние препарата Диваза на нейроваскулярную единицу

Головной мозг выполняет важную регуляторную функцию, направленную на анализ поступающей информации из внешней среды, самого организма и отдельных его частей. Аналитико-синтетическая деятельность осуществляется за счет активации тех или иных отделов мозга, в зависимости от решаемой задачи. Возбуждение нейронов представляет собой энергозатратный процесс, сопровождающийся повышенным потреблением кислорода, глюкозы и других важных трофических субстратов. В зонах активированных нейронов возникает, так называемый, феномен «функциональной гиперемии», обусловленный усилением кровотока (на функциональных магнитно-резонансных томографиях регистрируются участки повышенной активности, характеризующиеся повышением накопления глюкозы и перфузии). Физиологически это проявляется расширением капилляров и артериол. При спаде нейронального возбуждения – кровоток в неактивной зоне снижается. Такой механизм позволяет экономить энергозатраты организма и одновременно осуществлять эффективную работу необходимых участков головного мозга.

Адекватность работы головного мозга во многом зависит как от общего кровотока, так и от функционального состояния капиллярного русла – способности своевременно повышать перфузию в активированных участках. Недостаточный приток крови к активированным нейронам может привести к нарушению их работы и даже повреждению в результате дефицита кислорода, энергетических и трофических субстратов.

Строение нейроваскулярной единицы



Капиллярная часть сосудистого русла мозга имеет свои особенности: эндотелиальные клетки сосудов тесно связаны с функционированием нейронов и глии (астроцитов, олиго- дендроглии), представляя собой нейроваскулярную единицу.

Нейроваскулярная единица (НВЕ) – это функциональная и анатомическая структура головного мозга (рисунок), состоящая из эндотелиальных клеток, клеток глии и нейронов, регулирующая мозговой кровоток [9].

Гематоэнцефалический барьер ограничивает поступление в мозг токсических продуктов, обеспечивает поступление кислорода и энергетических и трофических субстратов и способствует выведению продуктов обмена. Микроглией и эндотелиальными клеткам синтезируются различные субстраты, оказывающие влияние на активность нейрона и объем перфузии на уровне нейроваскулярной единицы. Стенка капилляра состоит из плотно соединенных между собой эндотелиальных клеток, перицитов, базальной мембраны, к которой прилежат ножки астроцитов. Основным механизмом изменения просвета капилляра является сократительная активность перицита [10].

Если раньше в активации головного мозга большая роль придавалась симпатической нервной системе, то в настоящее время доказано влияние местных гуморальных факторов, осуществляющих свою активность на уровне микроциркуляции.

В частности, большое внимание заслуживает оксид азота (NO), который образуется в эндотелиальных клетках и клетках микроглии при активации нейронов за счет специфического фермента NO-синтазы. Эндотелий относят к органам с эндокринной активностью. Он выделяет вазодилататоры (NO, простагландин) и вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂), которые регулируют баланс между сосудорасширяющей и сосудосуживающей функциями, а также антиоксидантным и прооксидантным действием.

NO образуется в повышенном количестве в период активации нейрона в присутствии NO-синтазы и кислорода. Диффундируя в нейроны NO способен менять их электрогенез.

В состоянии покоя капилляр имеет просвет 3 мкм, диаметр эритроцита 7 мкм, но благодаря деформируемости эритроцит проходит по капилляру, принося кислород нейронам и клеткам глии, глюкоза проникает через эндотелий при помощи мембранных транспортных белков. Перицит находится в спазмированном состоянии. Под действием выделившегося в результате активации нейрона NO и глутамата запускаются процессы, направленные на снятие спазма в перицитах, в результате которого происходит расширение капилляров и увеличение перфузии [11].

С другой стороны, выделение NO в избыточном количестве может сопровождаться образованием токсических продуктов и приводить к дегенерации и апоптозу нервных клеток [12].

Микроглией и астроцитами синтезируются различные фракции мозгового белка S100, в дальнейшем они диффундируют в нейроны, оказывая положительное влияние на нейрогенез, повышая выживаемость нейронов, регулирует энергетические процессы.

При различных заболеваниях, связанных с повреждением головного мозга (хроническая ишемия, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера) в сыворотки крови регистрируется содержание тех или иных фракций мозгового белка S100. В настоящий момент он является маркером мозгового повреждения [12–14].

В последние годы появились работы, рассматривающие влияние вазоактивных и нейропротективных препаратов на нейроваскулярную единицу.

Одним из таких лекарственных средств, оказывающих влияние на нейроваскулярную единицу, является отечественный препарат Диваза. В его состав входят технологически обработанные антитела в высоких разведениях к мозгоспецифическому белку S100 и эндотелиальной NO-синтазе.

Диваза характеризуется ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным, ангиопротекторным действием [15–17].

Препарат Диваза хорошо сочетается с приемом базисной терапии ХИМ и не вызывает привыкания. На основании ранее проведенных исследований, учитывая эффективность Дивазы в отношении сосудистых поражений головного мозга и разнообразие механизмов действия, все это позволило использовать препарат в комплексной терапии больных с цереброваскулярной патологией. Данные исследования показали высокую эффективность препарата Диваза в отношении нивелирования основных симптомов цереброваскулярных расстройств.

П.Р.Камчатновым и соавт. [18] проведена несравнимая наблюдательная программа и дана оценка эффективности и безопасности препарата Диваза, назначаемого с целью коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений у больных хроническими цереброваскулярными болезнями (ХЦВБ). Достоверные отличия по результатам теста MMSE были получены ко 2-му месяцу терапии ($p < 0,05$). Положительная динамика выраженности тревоги, астении и эмоциональной лабильности отмечена спустя 4 нед. терапии препаратом Диваза ($p < 0,05$), в дальнейшем, до окончания курса терапии, проявления тревоги продолжали уменьшаться ($p < 0,01$). На фоне приема препарата Диваза ухудшения состояния и нежелательных явлений не зафиксировано, привыкания к препарату и отрицательной динамики лабораторных показателей не отмечено [18].

По данным публикации О.В.Воробьевой и соавт. [19] спустя 3 мес. терапии препаратом Диваза MMSE-тестирование показало улучшение когнитивных функций (преимущественно памяти), а также достоверно отмечено снижение выраженности тревожных расстройств ($p < 0,05$). На основании полученных данных был сделан вывод, что лечение препаратом Диваза в течении 12 нед. приводит к значимым эффектам в коррекции когнитивных, астеноневротических и психовегетативных нарушений.

Проведенное Е.И.Чукановой и соавт. [20] исследование препарата Диваза у пациентов с умеренным когнитивным снижением на фоне хронической ЦВБ выявило, что в первые недели терапии регрессировали тревожные расстройства, инсомния, отмечалась стабилизация настроения. В плазме крови получено уменьшение и нормализация фактора Виллебранда и фибриногена, что может свидетельствовать о терапевтическом влиянии препарата Диваза на патогенетические

механизмы хронической ЦВБ. Были сделаны выводы, что Диваза может назначаться не только в качестве симптоматической, но и патогенетической терапии хронической цереброваскулярной патологии.

На основании результатов многоцентровых исследований эффективности и безопасности препарата Диваза при умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте были сделаны выводы, что применение препарата улучшает показатели когнитивных функций, сна, качества жизни. В процессе лечения выявлено минимальное количество нежелательных явлений, что подтверждает благоприятное соотношение пользы и риска терапии [20].

Таким образом:

- 1) Диваза участвует в восстановлении нарушенной функции эндотелия, обладает ноотропными, вазоактивными и антиоксидантными свойствами.
- 2) Диваза воздействует на все компоненты нейроваскулярной единицы:
 - на нейрон оказывает ноотропное действие за счет технологически обработанных антител в высоких разведениях к белку S100;
 - на церебральный эндотелий – сосудистое/эндотелиопротекторное – за счет технологически обработанных антител в высоких разведениях к эндотелиальной NO синтазе;
 - на глиальные клетки – антиоксидантное – за счет технологически обработанных антител в высоких разведениях к белку S100.
- 3) Диваза – препарат выбора при хронической цереброваскулярной недостаточности.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997. / Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Patologiya golovnogogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noj gipertonii. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
2. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М.: 2000. / Yakhno N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V. Distsirkulyatornaya entsefalopatiya. M.: 2000. [in Russian]
3. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000; 54: 447–451.
4. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In T.Erkinjuntti, S.Gauthier (eds). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz. 2002; 9–26.
5. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. 2004; 61–70.
6. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*. 2003; 2: 89–98.
7. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. Журн. невропатол. и псих. – 1998. – № 1. – С. 45–48. / Burtsev E.M. Distsirkulyatornaya (sosudistaya) entsefalopatiya. *Zhurn. nevropatol. i psikh.* 1998; 1: 45–48. [in Russian]
8. Шмырев В.И., Гулевская Т.С., Попова С.А. Гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия. Нейровизуализация и патоморфология. М.: Глав. научно-исследовательский вычислительный центр Управления делами президента РФ, 2001. – 136 с. / Shmyrev V.I., Gulevskaya T.S., Popova S.A. Gipertonicheskaya ditsirkulyatornaya entsefalopatiya. *Nejrovizualizatsiya i patomorfologiya*. M.: Glav. nauchno-issledovatel'skij vychislitel'nyj tsentr Upravleniya delami prezidenta RF, 2001; 136. [in Russian]
9. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments [published correction appears in *Neuron*. *Neuron*. 2010; 67 (2): 181–198. doi:10.1016/j.neuron.2010.07.002.
10. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова

- ва. – 2012. – Т. 112. – № 9. – С. 103–107. / Kasatkin D.S. Neurovascular unit as the point of application of the action of some vasoactive and neuroprotective drugs. *Journal Neurology and Psychiatry*. S.S.Korsakov. 2012; 112: 9: 103–107. [in Russian]
11. Lo E.H. The neurovascular unit. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. Academic Press. 2017; 226–229.
 12. Фатеева В.В., Шумахер Г.И., Воробьева Е.Н., Хорева М.А., Восканян Л.Р. Эффективность и безопасность применения препарата Диваза в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 2017. – Т. 117. – № 2. – С. 32–37. / Fateeva V.V., Shumakher G.I., Vorob'eva E.N., Khoreva M.A., Voskanyan L.R. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya preparata Divaza v terapii patsientov s khronicheskoy ishemiej golovnoogo mozga. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 117: 2: 32–37. [in Russian]
 13. Galenko O., Jacobs ., Knight S., Bride D., Cutler M.J., Muhlestein J.B., Carlquist J.L., Anderson J.L., Knowlton K.U., Bunch J.T. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019 Dec 1; 124 (11): 1697–1700. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.027. Epub 2019 Sep 6.
 14. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – № 4. – С. 100–113. / Khakimova G.R., Voronina T.A., Dugina Jyu.L., Ertuzun I.A., Epshtejn O.I. Spektr farmakologicheskikh effektivnost' i bezopasnost' novogo nejrotropnogo lekarstvennogo preparata Divaza v kompleksnoj terapii khronicheskoy ishemii golovnoogo mozga. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; № 31: 62–68. [in Russian]
 15. Baecker J., Wartchow K., Sehm T., Ghoochani A., Buchfelder M., Kleindienst A. Treatment with the Neurotrophic Protein S100 Calcium-Binding Protein B Increases Synaptogenesis after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2019 Nov 13. doi: 10.1089/neu.2019.116.4.100–113. [in Russian]
 16. Воронина Т.А., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева Ю.Л., Эпштейн О.И. Изучение эффективности препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта. *Бюл экспер биол и мед*. – 2009. – № 148 (8). – С. 170–173. / Voronina T.A., Kheifets I.A., Dugina Yu.L., Sergeeva Jyu.L., Epshtejn O.I. Izuchenie effektivnosti preparata sverkhmal'nykh doz antitel k S-100 v usloviyakh eksperimental'noj modeli gemorragicheskogo insulta. *Bjyul eksper biol i med*. 2009; 148 (8): 170–173. [in Russian]
 17. Жавберт Е.С., Гурьянова Н.Н., Суркова Е.И., Дугина Ю.Л., Качаева Е.В., Эпштейн О.И., Мышкин В.А., Гурто Р.В. Исследование влияния дивазы на процессы перекисного окисления липидов. XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2014. –С. 242. / Zhavbert E.S., Gur'yanova N.N., Surkova E.I., Dugina Jyu.L., Kachaeva E.V., Epshtejn O.I., Myshkin V.A., Gurto R.V. Issledovanie vliyaniya divazy na protsessy perekisnogo oksleniya lipidov. XXI Rossijskij natsional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». 2014; 242. [in Russian]
 18. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – № 4. – С. 52–56. / Kamchatnov P.R., Vorob'eva O.V., Rachin A.P. Korrektsiya emotsional'nykh i kognitivnykh narushenij u patsientov s khronicheskoy ishemiej golovnoogo mozga. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 4: 52–56. [in Russian]
 19. Воробьева О.В., Камчатнов П.Р., Рачин А.П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга. Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 31. – С. 62–68. / Vorob'eva O.V., Kamchatnov P.R., Rachin A.P. Effektivnost' i bezopasnost' novogo nejrotropnogo lekarstvennogo preparata Divaza v kompleksnoj terapii khronicheskoy ishemii golovnoogo mozga. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; № 31: 62–68. [in Russian]
 20. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н., Чуканова А.С. Опыт применения препарата диваза в терапии цереброваскулярной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2015. – № 6. – С. 110–114. / Chukanova E.I., Bogolepova A.N., Chukanova A.S. Opyt primeneniya preparata divaza v terapii tserebrovaskulyarnoj nedostatocnosti. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2015; 6: 110–114. [in Russian]

Сведения об авторах:

Кузюкова Анна Александровна – к.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии», Москва

Разваляева Дарья Владимировна – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии», Москва

Рачин Андрей Петрович – д.м.н., профессор, научный руководитель, зам. директора по научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии», Москва