

УДК 616.89-008.46:612.82-08

DOI: 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197330

Мищенко В.Н., Забродина Л.П.

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

## Нейропластичность и постинсультные когнитивные нарушения (терапевтические возможности)

**Резюме.** В статье представлена частота встречаемости, факторы риска, патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов, которые перенесли мозговой инсульт. Показана роль нейротрофических факторов в формировании когнитивного дефицита у постинсультных больных. На основании экспериментальных и клинических исследований показаны возможности влияния *Hericium erinaceus* на когнитивные функции у пациентов с цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями.

**Ключевые слова:** постинсультные когнитивные нарушения; нейропластичность; нейротрофические факторы

Мозговой инсульт (МИ) — глобальная медико-социальная проблема. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 17,3 млн случаев МИ [1]. На планете живет больше 62 млн человек с последствиями МИ [2]. В структуре всех МИ преобладают ишемические нарушения мозгового кровообращения. Каждый перенесенный ишемический инсульт повышает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [2–4]. По прогнозам экспертов, к 2030 году в мире будет насчитываться 77 млн людей, которые перенесли инсульт [5]. Для Украины данная ситуация также высокозначима, поскольку заболеваемость МИ за последние 10 лет составила от 260 до 299 случаев на 100 тыс. населения, что превысило средние показатели в странах Европы (200 случаев на 100 тыс. населения) [6].

К сожалению, 33–36 % из всех, кто перенес инсульт, это лица трудоспособного возраста [6]. К своей привычной жизни после перенесенного МИ возвращаются только 10–20 %, а у остальных качество жизни значительно ухудшается, причиной чего являются двигательные и сенсорные расстройства, афатические

нарушения, а также, что особенно существенно, формирование когнитивного дефицита от легкой и средней степени выраженности вплоть до уровня деменции [7–10]. По данным многочисленных исследований, частота возникновения постинсультных когнитивных нарушений варьирует в диапазоне от 12 до 71 %, из которых до 40 % случаев составляет риск развития деменции [11–14].

Согласно международным диагностическим критериям, к постинсультным когнитивным нарушениям относят любые клинически выраженные когнитивные расстройства, которые возникают в период от 3 месяцев до 1 года после МИ [15]. Отмечается, что уже в раннем восстановительном периоде, в первые 3–6 месяцев после инсульта, деменция диагностируется в 6–32 % случаев [16–22] с последующей стабилизацией состояния либо с незначительным регрессом в позднем восстановительном периоде. Несмотря на высокий риск развития деменции, ее доля — это только 1/3 среди всех постинсультных когнитивных расстройств, а остальные 2/3 занимают легкие и умеренные варианты когнитивного дефицита, имеющие прогредиентное течение [21, 23]. Смертность среди пациентов с постинсультными

когнитивными нарушениями увеличивается почти в 1,8 раза в сравнении с пациентами, перенесшими МИ, но без когнитивных нарушений [24].

В последние годы уделяется повышенное внимание изучению факторов риска формирования постинсультных когнитивных нарушений [15, 23, 25]. К ним относят пожилой возраст, низкий уровень образования, недостаточную интеллектуальную и социальную активность [21]. Снижение когнитивного функционирования после МИ возрастает экспоненциально после 65 лет, и в большей мере у лиц, занимающихся физическим трудом [21, 26, 27].

Риск постинсультных когнитивных нарушений повышается при наличии в анамнезе артериальной гипертензии, метаболического синдрома, и в частности сахарного диабета, гиперхолестеринемии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, синдрома обструктивного апноэ и др. [23, 28, 29]. При повторных МИ частота и тяжесть постинсультных когнитивных нарушений увеличиваются в 3 раза [30]. Что касается типа инсульта, отмечено статистическое преимущество в развитии когнитивной дисфункции при ишемическом инсульте в сравнении с геморрагическим, но данную тенденцию объясняют более высоким процентом выживаемости пациентов с ишемическим инсультом [31]. Риск постинсультной когнитивной недостаточности выше после атеротромботического инсульта, чем после кардиоэмболического или лакунарного инсульта [32]. К негативным факторам в развитии когнитивного дефицита относят также тяжесть инсульта и выраженность неврологической симптоматики [21]. Однако в некоторых исследованиях подчеркивается взаимосвязь между выраженностью двигательных нарушений и большей вероятностью развития умеренных когнитивных расстройств, а не деменции [15, 33]. Темпы прогрессирования когнитивного снижения значимо возрастают, если у пациентов наблюдались когнитивные проблемы до развития инсульта [34].

Рассматривается роль таких факторов, как объем и локализация ишемического очага в мозге [21, 35]. Когнитивные нарушения в сравнительно небольшом проценте случаев могут развиваться при моноочаговом поражении зон, связанных с регуляцией когнитивной деятельности. Это так называемые стратегические зоны, расположенные в бассейнах передней и задней мозговых артерий, к которым относятся фронтостриарная система; височно-теменная зона, и прежде всего структуры лимбической системы; таламус; теменно-затылочная экстрастриарная область, а также угловая извилина [36–38]. При поражении левого полушария мозга частота возникновения и выраженность когнитивного дефицита выше [22, 39]. Очаговый когнитивный статус определяется локализацией МИ и проявляется различными афатическими нарушениями, расстройствами гнозиса, праксиса, мнестических функций, нарушением управляющих функций (целенаправленность, планирование деятельности, контроль) [36, 41].

С применением современных методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии появилась

возможность не только визуализировать очаг повреждения при мозговом инсульте, но и выявить дополнительные структурные повреждения вещества мозга, увеличивающие риск развития когнитивной недостаточности, — это диффузное поражение белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз), церебральная атрофия, атрофия гиппокампа, множественные «немые» инфаркты мозга, микрокровоизлияния [22, 23, 41–45].

Доказано, что «немые» инфаркты более чем в 2 раза увеличивают риск повторного МИ, являются предикторами когнитивных расстройств, вероятность которых у пациентов значительно повышается с возрастом [46, 47].

По нашим собственным наблюдениям, при «немых» инфарктах мозга в клинической картине пациентов доминируют экстрапирамидные, пирамидные, мозжечковые, псевдобульбарный синдромы, нарушения акта ходьбы и их сочетания, а также когнитивные нарушения различной степени выраженности. В когнитивном статусе отмечаются замедленность психической деятельности, снижение внимания, речевой активности, нарушение планирования, организации и контроля деятельности [47, 48]. Патогенез когнитивных нарушений у этих пациентов обусловлен мультиинфарктным характером изменений мозга с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев и глубоких отделов, что приводит к разобщению фронтосубкортикальных связей и вторичной дисфункции лобных отделов головного мозга [42, 47, 49].

По данным целого ряда исследований, одним из ключевых факторов формирования постинсультных когнитивных нарушений является церебральная атрофия и непосредственно атрофия в медиальных височных отделах с вовлечением гиппокампа, которая может быть следствием сочетания цереброваскулярного и нейродегенеративного процессов [50, 51]. В 10–30 % случаев когнитивные расстройства после МИ гетерогенны по своему происхождению [51], а у пациентов с постинсультной деменцией в 50 % случаев отмечается сочетание цереброваскулярной патологии и болезни Альцгеймера [52].

Формирование когнитивного дефицита в постинсультном периоде значительно препятствует продуктивному проведению реабилитационных мероприятий, усиливает инвалидизацию пациентов, приводит к зависимости пациентов в повседневной жизни [9, 53, 54].

Основной задачей терапии в восстановительном периоде после ишемического инсульта является активация репаративных процессов, направленных на улучшение нейропластичности и межнейронного взаимодействия [9, 55–57].

Нейропластичность — это базисный биологический процесс, обеспечивающий постоянную структурно-функциональную реорганизацию нервной и глиальной ткани вследствие естественного или патологического повреждения, что позволяет нервной системе адаптироваться к новым функциональным условиям в течение всей жизни человека. В основе этого процесса лежит

активация в коре головного мозга не задействованных ранее горизонтальных связей, а также модуляция синаптической передачи, опосредованная ингибированием тормозных ГАМК-рецепторов и активацией глутаматергических NMDA-рецепторов [57–59].

На экспериментальной модели инсульта было показано, что после повреждения в субвентрикулярной зоне мозга усиливается нейрогенез, образующиеся нейробласты мигрируют в перинфрактные зоны полосатого тела и коры больших полушарий, где дифференцируются во взрослые нейроны [60, 61]. Активный нейрогенез происходит преимущественно в гиппокампе, обонятельной луковице, зубчатой борозде, неокортексе и мозжечке у людей разного возраста, в том числе пожилого и старческого [58, 62–66]. Следует подчеркнуть, что потенциал нейрональной структурно-функциональной перестройки наиболее высокий в раннем восстановительном периоде с последующим его снижением в позднем восстановительном периоде инсульта [67, 68].

Однако последствия нейропластичности не всегда имеют только положительное значение, и в ряде случаев может наблюдаться негативная пластичность. Примерами негативной пластичности являются постинсультная эпилепсия, обусловленная циркуляцией возбуждения по вновь сформированным кольцевым сетям; чрезмерный ускоренный рост нейронов, приводящий к формированию спастичности; избыточный выброс нейромедиаторов, запускающий апоптоз неповрежденных нейронов, а также развитие постинсультных психоэмоциональных расстройств [58, 59, 69].

Процессы нейропластичности регулируются нейротрофическими факторами, среди которых особый интерес представляет фактор роста нейронов (Nerve Growth Factor — NGF) [58, 59, 71–73]. NGF — наиболее известный фактор из группы нейротрофинов, был открыт в 1951 г. Ритой Леви-Монтальчини и Стэнли Коэном, а в 1986 г. авторы получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине [74]. Это открытие стало триггером в изучении механизмов действия NGF и возможностей его применения в клинике. Молекула NGF представляет собой высокомолекулярный пептид, состоящий из 118 аминокислотных остатков, структурированных в две идентичные полипептидные цепи с молекулярной массой 13 кДа с N-концевым серином и COOH-терминальным аргинином [74, 75].

Биологические эффекты NGF и его белка-предшественника — проNGF — реализуются при взаимодействии с трансмембранными тирозинкиназными рецепторами TrkA (Tyrosine kinase A) и рецепторами p75 (p75 neurotrophin receptor) из семейства рецепторов фактора некроза опухоли [74, 75]. Показано, что TrkA-рецепторы взаимодействуют только со зрелыми формами, а рецептор p75 связывает как зрелые, так и проформы нейротрофических факторов [76]. NGF через активацию TrkA-рецепторов запускает многоступенчатый каскад молекулярных взаимодействий, инициирующих в ядре нейрона экспрессию генов с кодированием синтеза структурных и регуляторных белков, что приво-

дит к росту аксонов, созреванию дендритов, повышению синаптической пластичности [77–79]. В отношении рецептора p75 предполагается, что в комплексе с Trk-рецептором происходит усиление позитивных нейротрофических эффектов, но в отсутствие Trk-рецепторов взаимодействие p75 с нейротрофинами ингибирует спраутинг аксонов, уменьшает размеры нейронов и запускает процессы апоптоза. В ряде исследований установлена патогенетическая взаимосвязь рецептора p75 с нейродегенеративными заболеваниями и непосредственно с болезнью Альцгеймера [78]. Исследования *in vitro* показали, что одновременная экспрессия рецепторов TrkA и p75 повышает чувствительность нейронов к более низким концентрациям NGF [80–81].

Образуется NGF из белка-предшественника проNGF, который в виде мономера секретируется во внеклеточное пространство или может расщепляться внутри клетки до зрелого NGF. Нарушение процесса внеклеточного метаболизма NGF наблюдается при болезни Альцгеймера [82, 83]. В мозге наибольшее содержание NGF обнаружено в базальных ядрах, гиппокампе, обонятельной луковице и неокортексе [84]. В неокортексе и гиппокампе обнаружено также повышенное количество мРНК NGF [85]. При разрушении структур, являющихся мишенями иннервации базальных холинергических нейронов переднего мозга, и при нарушении аксонального транспорта NGF в базальных ядрах развивается нейродегенеративный процесс [78].

Установлено, что NGF синтезируется непосредственно в структурах мозга, иннервируемых холинергическими нейронами, которые играют определяющую роль в нормальном функционировании когнитивных процессов [73, 75, 86]. Экспериментальное блокирование NGF в гиппокампе взрослых крыс с помощью антител вызывает развитие тормозных процессов и ослабление пространственной памяти у животных [87].

Активация NGF индуцирует антиапоптотические механизмы после инсульта, повышает устойчивость нейронов к воздействию оксидативного стресса, уменьшает размер инфаркта и вторичную гибель нервных клеток [78, 83, 88, 89], стимулирует регенерацию нейронов, ускоряет синаптогенез и повышает плотность нейронных связей, увеличивает арборизацию дендритов и аксональный спраутинг [68, 73, 83, 89]. Отмечено, что спраутинг и арборизация продолжают в разные восстановительные периоды после инсульта, однако наиболее активны эти процессы в течение первого месяца [90, 91].

На модели ишемического инсульта показано, что введение NGF непосредственно в структуры головного мозга животных приводит к снижению неврологического дефицита, уменьшению очага повреждения, снижению проявлений апоптоза и уровня экспрессии каспазы-3 [92]. Экспериментально доказано, что при введении NGF возрастает суммарная длина аксонов и дендритов холинергических нейронов септума [93]. Применение NGF в животных моделях нейродегенеративных заболеваний предотвращает дегенерацию нейронов [94, 95].

Клинические исследования показали, что применение NGF у пациентов с болезнью Альцгеймера приводит к улучшению показателей биоэлектрической активности мозга и повышению когнитивных функций [74, 78, 96]. В 2013 г. исследовательская группа С. Fantacci из католического университета Рима провела клиническое наблюдение за несколькими младенцами в возрасте 8 и 13 месяцев с тетрапарезом из-за ишемического повреждения мозга, которым был введен NGF в желудочковую систему мозга. Получена позитивная динамика когнитивных и моторных функций, улучшение показателей церебрального электрогенеза, а также повышение скорости кровотока в височной и затылочной коре головного мозга по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [73, 83].

У пациентов, перенесших инсульт, снижение уровня NGF сопровождается повышением риска развития депрессии, но если в течение первых 2 месяцев после инсульта показатели NGF находятся в пределах нормы, то в дальнейшем депрессия не диагностируется [97]. Достоверно высокие показатели NGF зарегистрированы у студентов на раннем этапе любовных романтических переживаний, что позволило предположить, взаимосвязь NGF с механизмами реализации поведенческих паттернов [98].

Клиническое применение NGF, к сожалению, крайне затруднено, поскольку молекула NGF не проходит через гематоэнцефалический барьер, а ее внутриглазное, интраназальное или интратекальное введение сопровождается выраженными побочными эффектами системного характера [75, 83, 91, 96]. На сегодняшний день в клинической практике широко используются лекарственные препараты с действующим веществом — гидролизатом мозга, которые по своим свойствам сходны с NGF. Это группа препаратов нейропротекторного и нейротрофического действия с подтвержденной клинической эффективностью и безопасностью в коррекции постинсультных неврологических и когнитивных нарушений [99, 100]. Альтернативой применению веществ, напоминающих по механизму действия NGF, стал поиск способов стимуляции синтеза эндогенного NGF в головном мозге.

В этом направлении удалось добиться позитивных результатов благодаря современным биотехнологиям, позволяющим получать новые вещества растительного происхождения, обладающие широкими биосинтетическими возможностями. Внимание исследователей привлекли базидиомицеты и непосредственно ксилотрофный гриб *Hericium erinaceus* — гериций решетчатовидный (ежевик гребенчатый, львиная грива, ямабушитакэ), из мицелиального экстракта которого был выделен дитерпеноид эриноцин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер, стимулировать синтез белка NGF в головном мозге и улучшать когнитивные функции [101–103].

В последние годы интерес к исследованию медико-биологических эффектов *Hericium erinaceus* значительно вырос, но по-прежнему лидирующее место занимают исследовательские группы из Японии. Это связано с

тем, что в Японии этот съедобный базидиомицет известен с давних времен и, благодаря своим антигипертензивным, гиполипидемическим, нейропротекторным и нейротрофическим свойствам, с успехом применяется в лечебной практике [104–105]. Из всех эриноцинов, идентифицированных в мицелии *Hericium erinaceus*, только для эриноцина А получены прямые корреляции результатов исследований *in vitro* с результатами исследований *in vivo*, в которых доказана его способность повышать уровень катехоламинов и стимулировать синтез NGF [101, 102].

Исследования экстракта *Hericium erinaceus* или непосредственно эриноцина А продемонстрировали их способность снижать бета-амилоид-индуцированную нейротоксичность, ингибировать ацетилхолинэстеразу, повышать спраунтинг аксонов, потенцировать синтез фактора роста нейронов NGF, проявлять нейропротекторную, антиоксидантную и противовоспалительную активность [103, 105]. В экспериментальной модели инсульта показано, что введение эриноцина А в первые 90 минут после развития острого нарушения мозгового кровообращения приводило к ослаблению экспрессии провоспалительных цитокинов, снижению проявлений апоптоза и уменьшению объема инфаркта мозга [106]. Предварительный прием в течение 14 дней экстракта *Hericium erinaceus* до развития инсульта, смоделированного путем контролируемой окклюзии средней мозговой артерии, способствовал достоверному возрастанию синтеза NGF и регрессу неврологических симптомов [107].

*Hericium erinaceus* индуцирует экспрессию мРНК NGF в гиппокампе [108]. Важно отметить, что пероральное введение эриноцина А способствует снижению риска развития возрастной деменции путем повышения уровня NGF в *Locus coeruleus* ретикулярной формации, обонятельной луковице и гиппокампе [101, 108, 109]. Подтверждено позитивное влияние экстракта *Hericium erinaceus* на процессы регенерации аксонов и восстановление нервно-мышечного соединения [110].

Клинические испытания *Hericium erinaceus* немногочисленные, все они проводились в Японии. В 2008 г. было проведено исследование эффективности *Hericium erinaceus* у пациентов с когнитивными нарушениями в структуре цереброваскулярных и нейродегенеративных расстройств. Пациенты принимали препарат, который добавляли в пищу, в дозировке 5 г в день. На фоне лечения у пациентов улучшалось общее самочувствие, показатели памяти, внимания, мыслительных операций, возрастала коммуникативная потребность [111]. В 2009 г. опубликованы результаты еще одного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования группы профессора Мори (Koichiro Mori), проведенного в клиниках Isogo. В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет обоих полов с когнитивными нарушениями различного генеза. Прием фитокомплекса в виде сухого порошка с 96% содержанием *Hericium erinaceus* осуществлялся по 1 г три раза в день (3 г в день) в течение 16 недель. На восьмой, двенадцатой и шестнадцатой неделях исследования на



фоне приєма фітокомплексу відзначалася достовірний когнітивний прогрес порівняно з групою плацебо. Побочні ефекти не спостерігалися [112].

*Hericium erinaceus*, стимулюючи синтез NGF, впливає на організм системно, і, щоб уникнути небажаних побічних дій при його використанні, дозування повинні бути мінімальними. Опіраючись на доказову базу дослідження професора Мори з Японії, фармацевтична компанія Silvestrini створила фітокомплекс Цеб्रोфит, основним діючим речовиною якого став екстракт *Hericium erinaceus*. Цеб्रोфит випускається в капсулах по 150 мг екстракту *Hericium erinaceus*, суточна дозування становить 3 г, розділених на два приєми. Цеб्रोфит може бути використаний в лікуванні когнітивних порушень, розвинутих внаслідок гострої і/або хронічної недостаточності мозкового кровообігу, а також при нейродегенеративних захворюваннях.

Підводячи підсумок сказаному, слід ще раз підкреслити, що при проведенні реабілітаційних заходів на етапах відновлення після мозкового інсульту, супроводжуваного формуванням когнітивних порушень, необхідно в повному обсязі застосовувати базисні ендogenous нейротрофічні процеси, регульовані активністю фактора росту нейронів — NGF. В якості альтернативи широко використовуваним в судинній неврології нейропротекторними засобами лікування пацієнтів, перенесених інсульт, пропонується Цеб्रोфит на основі екстракту *Hericium erinaceus*, посилюючий синтез ендogenous фактора росту нейронів в мозку і надає нейротрофічний і нейропротекторний ефекти. Необхідно проведення досліджень з залученням більшої кількості центрів і пацієнтів для визначення клінічної ефективності Цеб्रोфита в корекції когнітивних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією мозку і після перенесеного мозкового інсульту.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлено.

## Список литературы

1. Feigin V.L. Anthology of stroke epidemiology in the 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *International journal of Stroke*. 2019. № 14 (3). P. 223-237.
2. Heart and Stroke Foundation. Together against a rising tide: advancing stroke systems of care. *Stroke Month Report*. 2014. Ottawa. On, Heart and Stroke Foundation, [www.heartandstroke.com](http://www.heartandstroke.com).
3. Mohan K.M., Wolfe C.D., Rudd A.D. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011. № 42. P. 1489-1494. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA>
4. Мищенко Т.С., Дмитрієва Е.В. Комбінована терапія препаратами Корвітин і Аксотилін в лікуванні хворих з ішемічним інсультом. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 1 (95). С. 31-36.
5. Romero J.R., Wolf P.A. Epidemiology of Stroke: legacy of the Framingham Heart Study. *Glob. Heart*. 2013. 8. 67-75.
6. Мищенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1 (90). С. 22-24.
7. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ішемічний інсульт. М.: МІА, 2012. 298.
8. Crescentini C., Seyed-Allaei S., Vallesi A., Shallice T. Two networks involved in producing and realizing plans. *Neuropsychologia*. 2012. № 50. P. 1521-1535.
9. Мищенко В.Н., Лапішина І.А. Гліатилін в лікуванні хворих в відновлювальному періоді мозкового інсульту. *Обзор психіатрії і медичної психології*. 2017. № 3. С. 81-88.
10. Saa J.P., Tse T., Baum C., Cumming T., Josman N., Rose M., Carey L. Longitudinal evaluation of cognition after stroke: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2019. 14 (8): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221735>.
11. Patel M.D., Coshall C., Rudd A.G. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its association with long-term stroke outcomes. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. № 50. P. 700-706.
12. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F. Frequency and clinical determinants of post-stroke cognitive impairment in nondemented stroke patients. *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* 2006. № 19. P. 65-71.
13. Захаров В.В., Вахніна Н.В., Громов Д.О., Тарановська А.А. Діагностика і лікування когнітивних порушень після інсульту. *Міжнародний журнал*. 2015. № 10. С. 14-20.
14. Tang E.Y., Amiesimaka O., Harrison S.L., Green E., Price C., Robinson L. Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. № 7: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006443> PMID: 29335318
15. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультні когнітивні порушення: механізми розвитку і підходи до лікування. *Трудний пацієнт*. 2007. № 5 (8). С. 29-36.
16. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology*. 2000. № 56. P. 1124-1131.
17. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001. № 57. P. 1216-1222.
18. Zhou D.H., Wang J.Y., Li J. Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. *J. Neurol.* 2004. № 251. P. 421-427.
19. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. *Stroke*. 2004. № 35. P. 930-935.
20. Nys G.M., Van Zandvoort M.J., De Kort P.L. Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2005. № 20. P. 623-629.
21. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005. P. 752-759.
22. Leys D., Pasquier F. Post-stroke dementia. *VASCOG, San Antonio*, 2007. 21.
23. Мищенко В.Н., Реминяк-Борзова Ю.К., Коц Н.С. Постинсультні когнітивні порушення: фактори ризику, механізми розвитку, лікування. *Здоров'я України. Неврологія*. 2018. № 11-12. С. 432-433.
24. Sui R., Zhang L. Cerebellar dysfunction may play an important role in vascular dementia. *Med. Hypotheses*. 2012. № 78. P. 162-165.
25. Бойко Е.А., Кулішова Т.В. Роль фізических вправ в покращенні когнітивних функцій у хворих, перенесених інсульт,

в раннем восстановительном периоде. *Вопр. курортол., физиотер. и лечебной физкультуры*. 2008. № 6. С. 9-12.

26. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011. № 42. P. 2672-26713.

27. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*. 2013. № 44. P. 138-145.

28. Pasi M., Poggesi A., Salvadori E., Pantoni L. Post-stroke dementia and cognitive impairment. *Front. Neurol. Neurosci.* 2012. № 30. P. 65-69.

29. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P., Malik R., Paul N.L., Jackson C., Farrall M., Rothwell P.M., Sudlow C., Dichgans M., Markus H.S. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke*. 2012. № 43. P. 3161-3167.

30. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009. № 8. P. 1006-1018.

31. Onyike C.U. Cerebrovascular disease and dementia. *Int. Rev. Psychiatry*. 2006. № 8. P. 423-431.

32. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение Инсульт)*. 2008. № 22. С. 16-21.

33. Tham W., Auchus A.P., Thong M. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J. Neurol. Sci.* 2002. Vol. 203-204. P. 49-52.

34. Serrano S., Domingo J., Rodriguez-Garcia E. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke*. 2007. Vol. 38. № 1. P. 105-110.

35. Raj N., Kalaria R., Ufus Akinyemi, Masafumi Ihara. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2016. Vol. 1862 (5). P. 915-925. <https://doi.org/10.1016/j.bba-dis.2016.01.015>

36. Allan L.M., Rowan E.N., Firbank M.J., Thomas A.J., Parry S.W., Polvikoski T.M., O'Brien J.T., Kalaria R.N. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors. *Brain J. Neurol.* 2012. № 134. P. 3716-3727.

37. D'Aes T., Marien P. Cognitive and affective disturbances following focal brainstem lesions: a review and report of three cases. *Cerebellum*. 2015. № 14. P. 317-340. doi: 10.1007/s12311-014-0626-8

38. Liu J., Wang Q., Liu F., Sjng H., Liang X., Lin Z., Hong W., Yang S., Huang J., Zheg G., Tao J. Chen L-D Altered functional connectivity in patients with post-stroke memory impairment: A resting fMRI study. *Exp. Ther. Med.* 2017. № 14 (3). P. 1919-1928.

39. Kandiah N., Wiriyasaputra L., Narasimhalu K., Karandikar A., Marmin M., Chua E.V., Sitoh Y.Y. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.* 2011. № 309. P. 92-95.

40. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. *Эффективная фармакология. Неврология и психиатрия*. 2014. № 1. С. 14-20.

41. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E., Pondal M. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000. № 31. P. 1494-1501.

42. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ. 2013. 180 с.

43. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. № 9 (3). С. 68-75.

44. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007. № 6. P. 611-619.

45. Prabhakaran S., Wright C.B., Yoshita M., Delapaz R., Brown T., DeCarli C. Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008. № 70. P. 425-430.

46. Putaala J., Haapaniemi E. *Neurology*. 2011. Vol. 76. № 20. P. 1742-1749.

47. Мищенко В.Н. Немые инфаркты мозга (клинико-неврологические и структурно-функциональные особенности). Медицина неотложных состояний. 2014. № 1 (56). С. 92-97.

48. Мищенко В.Н., Бовт Ю.В., Забродина Л.П., Мищенко В.К. Особенности нарушения структуры ночного сна у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26. Вип. 4 (97). С. 32-38.

49. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Медицинский совет. 2018. № 18. С. 10-15.

50. Jokinen H., Kalska H., Ylikoski R. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease: the LADIS Study. *Cerebrovasc. Dis.* 2009. Vol. 27. № 4. P. 384-391.

51. Гришина Д.А., Захаров В.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Эффективная фармакология*. 2019. Т. 15. № 19. С. 16-23.

52. Jellinger K.A. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers. Dement.* 2007. Vol. 3. № 1. P. 40-53.

53. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W., Winkens I., Jolles J., Verhey F.R. Cognitive functioning after stroke: A one-year follow-up study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004. № 18. P. 138-144.

54. Zhou D., Meng R., Li S.-J. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency CNS. *Neurosci. Ther.* 2018. № 24. P. 5-17.

55. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev. Neurosci.* 2009. № 10. P. 861-872. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2735>.

55. Korner-Bitensky N. When does stroke rehabilitation end? *Int. J. Stroke*. 2013. № 8 (1). P. 8-10.

56. Bernhardt J., Indredavik B., Langhorne P. When should rehabilitation begin after stroke. *Int. J. Stroke*. 2013. № 8 (1). P. 5-7.

57. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke*. 2000. № 31 (1). P. 223-230.

58. Butefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neurosci.* 2004. Vol. 10. P. 163-173.

58. Григорова И.А. Нейропластичность и возможности терапевтической коррекции при ишемическом инсульте. Современные стратегии и тактика в неврологии: материалы XVI Международной конференции. Киев, 2014. С. 94-100.

59. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности. *Медицинский совет*. 2014. № 18. С. 12-19.

60. Arvidsson A., Collin T., Kirik D. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature medicine*. 2002. № 8 (9). P. 963-970.

61. Thored P., Arvidsson A., Cacci E. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem cells*. 2006. № 24 (3). P. 739-747.
62. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. *Рус. мед. журнал*. 2003. № 11 (25). С. 1390-1394.
63. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age. *J. Neural. Transm.* 2005. № 112. P. 3-27.
64. Jin K., Wang X., Xie L. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006. № 103 (35). P. 13198-13202.
65. Macas J., Nern C., Plate K.H., Momma S. Increased generation of neuronal progenitors after ischemic injury in the aged adult human forebrain. *The Journal of Neuroscience*. 2006. № 26 (50). P. 13114-13119.
66. Minger S.L., Ekonomou A., Carta E.M. Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction. *Regenerative medicine*. 2007. № 2 (1). P. 69-74.
67. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev. Neurosci.* 2009. № 10. P. 861-72.
68. Widodo J., Asadul A., Wijaya A., Lawrence G. Correlation between nerve Growth Factor (NGF) with Brain Derived neurotropic Factor. *Bali Medical Journal*. 2016. Vol. 5. № 2. P. 10-13.
69. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2002. № 11. P. 330-335.
70. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. СПб.: Наука, 2005. 157 с.
71. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity: a holistic approach and perspective. *J. Neurol. Sci.* 2007. № 257. P. 38-43.
72. Gan R., Lambert C., Lianting J. Danqi Piantan Jiaonang does not modify hemostasis, hematology, and biochemistry in normal subjects and stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.* 2008. № 25. P. 450-456.
73. Fantacci C., Capozzi D., Ferrara P., Chiaretti A. Neuroprotective Role of Nerve Growth Factor in Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Brain Sci.* 2013. № 3. P. 1013-1022.
74. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: ИКАР, 2011. 92 с.
75. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е. Роль фактора роста нервов в пластических перестройках холинергических нейронов. *Биохимия*. 2017. Т. 82. Вып. 3. С. 429-440.
76. Esposito D., Patel P., Stephens R.M., Perez P., Chao M.V., Kaplan D.R., Hempstead B.L. The cytoplasmic and transmembrane domains of the p75 and Trk A receptors regulate high affinity binding to nerve growth factor. *J. Biol. Chem.* 2001. № 276. P. 32687-32695.
77. Kalb R. The protean actions of neurotrophins and their receptors on the life and death of neurons. *TRENDS in Neurosciences*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 5-11.
78. Гомазков А.О. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Москва, 2014. 85 с.
79. Bracci-Laudiero L., De Stefano M.E. NGF in Early Embryogenesis, Differentiation and Pathology in the Nervous and Immune Systems. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2016. № 29. P. 125-152.
80. Verbeke S., Meignan S., Lagadec C. Overexpression of p75nTR increases survival of breast cancer cells through p21waf1. *Cell. Signal*. 2010. Vol. 22. P. 1864-1873.
81. Bai Y., Dergham P., Nedev H. Chronic and acute models of retinal neurodegeneration TrkA activity are neuroprotective whereas p75nTR activity is neurotoxic through a paracrine mechanism. *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285, № 50. P. 39392-39400.
82. Wiesmann C., De Vos A.M. Nerve growth factor: structure and function. *Cell Mol. Life Sci.* 2001. № 58. P. 748-759.
83. Aloe L., Rocco M.L., Balzamino B.O., Micera A. Nerve Growth Factor: A Focus on neuroscience and Therapy. *Current Neuroparmacology*. 2015. № 13. P. 294-303.
84. Korsching S., Auburger G., Heumann R., Scott J., Thoenen H. Levels of nerve growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat correlate with cholinergic innervation. *EMBO J.* 1985. № 4. P. 1389-1393.
85. Larkfors L., Ebendal T., Whittemore S.R., Persson H., Hoffer B., Olson L. Decreased level of nerve growth factor (NGF) and its messenger RNA in the aged rat brain. *Brain Res.* 1987. № 427. P. 55-60.
86. Dunnett S.B., Fibiger H.C. Role of forebrain cholinergic systems in learning and memory: relevance to the cognitive deficits of aging and Alzheimer's dementia. *Prog. Brain Res.* 1993. № 98. P. 413-420.
87. Conner J.M., Franks K.M., Titterness A.K., Russell K., Merrill D.A., Christie B.R., Sejnowski T.J., Tuszynski M.H. NGF is essential for hippocampal plasticity and learning. *J. Neurosci.* 2009. № 29. P. 10883-10889.
88. Villoslada P., Genain C.P. Role of nerve growth factor and other trophic factors in brain inflammation. *Prog. Brain. Res.* 2004. № 146. P. 403-414.
89. Dalise S., Ambrosio F., Mado M. Adaptive plasticity and recovery in preclinical models of stroke. *Archives Italiennes de Biologie*. 2014. № 152. P. 190-215.
90. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke*. 2000. № 31. P. 223-230.
91. Сидякина И.В., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В. Механизмы нейропластичности и реабилитация в острейшем периоде инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. Т. 7. № 1. С. 52-56.
92. Yang, J.P., Liu, H.J., Yang, H., Feng, P.Y. Therapeutic time window for the neuroprotective effects of NGF when administered after focal cerebral ischemia. *Neurol. Sci.* 2011. № 32. P. 433-441.
93. Hartikka J., Hefti F. Development of septal cholinergic neurons in culture: plating density and glial cells modulate effects of NGF on survival, fiber growth, and expression of transmitter specific enzymes. *J. Neurosci.* 1988. № 8. P. 2967-2985.
94. Li L.-Y., Li J.-T., Wu Q.-Y. Transplantation of NGF-gene-modified bone marrow stromal cells into a rat model of Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.* 2008. Vol. 34. P. 157-163.
95. Borlongan C.V. Recent preclinical evidence advancing cell therapy for Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 2012. Vol. 237. № 1. P. 142-146.
96. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Гаврилова Н.А., Сабурова И.Н., Тонаева Х.Д. Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии. *Офтальмохирургия*. 2016. № 1. С. 78-84.
97. Zhu Z., Wu C., Liu Z., Wang Q., Zhao K., Luan X., Cai Y., He J. Association between Serum Nerve Growth Factor Levels and Depression in Stroke Patients. *Neuropsychiatry London*. 2017. № 7 (6). P. 1061-1068.
98. Emanuele E. NGF and romantic love. *Archives Italiennes de Biologie*. 2011. № 149. P. 265-268.
99. Мищенко Т.С., Дзяк Л.А., Кузнецова С.М., Смоленка В.И., Шевага В.М., Яворская В.А., Бондарь О.Б., Москвитина Е.В. Нейротрофический фактор роста нервов (NGF) и его роль в регуляции процессов нейрогенеза и регенерации нервной ткани. *Вестник Российской академии наук. Серия биологическая*. 2018. № 3. С. 305-315.



ко С.П., Желиба Л.Н. Исследование переносимости, безопасности и эффективности терапии церебролизином у больных первым полушарным ишемическим инсультом в остром периоде. *Международный неврологический журнал*. 2009. № 2 (24).

100. Мищенко В.Н. К вопросу об эффективности препарата церебролизин у больных с «немыми» инфарктами мозга. *Международный неврологический журнал*. 2015. № 3 (73). С. 15-20.

101. Shimbo M., Kawagishi H., Yokogoshi H. Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutrition Research*. 2005. № 25 (6). P. 617-623.

102. Ma B.-J., Shen J.-W., Yu H.-Y., Ruan Y., Wu T.-T., Zhao X. Hericenones and erinacines: stimulators of nerve growth factor (NGF) biosynthesis in *Herichium erinaceus*. *Mycology*. 2010. № 1-2. P. 92-98.

103. Phan C.W., David P., Naidu M., Wong K.H., Sabaratnam V. Therapeutic potential of culinary-medicinal mushrooms for the management of neurodegenerative diseases: diversity, metabolite, and mechanism. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2015. № 35 (3). P. 355-68.

104. Khan M.A., Tania M., Liu R., Rahman M.M. *Herichium erinaceus*: an edible mushroom with medicinal values. *J. Complement. Integr. Med.* 2013; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735479>

105. Li C., Lee L.-Y., Chen C.-C. Neurohealth Properties of *Herichium erinaceus* Mycelia Enriched with Erinacines. *Behav. Neurol.* 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/5802634>.

106. Lee K.F., Chen J.H., Teng C.C. Protective effects of *Herichium erinaceus* mycelium and its isolated erinacine A against ischemia-injury-induced neuronal cell death via the inhibition of *inOS/p38 MAPK* and nitrotyrosine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. № 15 (9). P. 15073-15089.

107. Hazekawa M., Kataoka A., Hayakawa K., Uchimasu T. Neuroprotective effect of repeated treatment with *Herichium erinaceus* in mice subjected to middle cerebral artery occlusion. *J. Health Sci.* 2010. № 56. P. 296-303.

108. Mori K., Inatomi S., Ouchi K. Improving Effects of the Mushroom Yamabushitake (*Herichium erinaceus*) on Mild Cognitive Impairment: A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* 2009. № 23. P. 367-372.

109. Nagano M., Shimizu K., Kondo R., Hayashi C., Sato D., Kitagawa K., Ohnuki K. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Herichium erinaceus* intake. *Biomed. Res.* 2010. № 31. P. 231-237.

110. Wong K.H., Naidu M., David R.P., Bakar R., Sabaratnam V. Neuroregenerative potential of lion's mane mushroom, *Herichium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. (Higher Basidiomycetes), in the treatment of peripheral nerve injury (review). *Int. J. Med. Mushrooms*. 2012. № 14 (5). P. 427-46.

111. Kawagishi H., Zhuang C. Compounds for dementia from *Herichium erinaceus*. *Drugs of the Future*. 2008. № 33 (2). P. 149-155.

112. Mori K., Inatomi S., Ouchi K., Azumi Y., Tachida T. Improving Effects of the Mushroom Yamabushitake (*Herichium erinaceus*) on Mild Cognitive Impairment: A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* 2009. № 23. P. 367-372.

Получено/Received 06.01.2020

Рецензировано/Revised 15.01.2020

Принято в печать/Accepted 16.01.2020 ■

Мищенко В.М., Забродіна Л.П.

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

### Нейропластичність та постінсультні когнітивні порушення (терапевтичні можливості)

**Резюме.** У статті наведена поширеність, фактори ризику, патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, що перенесли мозковий інсульт. Показана роль нейротрофічних факторів у формуванні когнітивного дефіциту в постінсультних хворих. На підставі експериментальних і

клінічних досліджень показано можливості впливу *Herichium erinaceus* на когнітивні функції в пацієнтів із цереброваскулярними і нейродегенеративними захворюваннями.

**Ключові слова:** постінсультні когнітивні порушення; нейропластичність; нейротрофічні фактори

V.M. Mishchenko. L.P. Zabrodina

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

### Neuroplasticity and post-stroke cognitive impairment (therapeutic possibilities)

**Abstract.** In the article, prevalence, risk factors, pathogenetic mechanisms for the formation of cognitive impairment in post-stroke patients were described. The role of neurotrophic factors was demonstrated in the formation of a cognitive deficit in post-stroke patients. On the basis of experimental and clinical investigations,

possibilities of the influence of *Herichium erinaceus* on cognitive functions were shown in patients with cerebrovascular and neurodegenerative diseases.

**Keywords:** post-stroke cognitive impairment; neuroplasticity; neurotrophic factors