

УДК: 616.831:576.31-08- 052»313»

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ: АКЦЕНТ НА ФАКТОР РОСТУ НЕРВІВ

Т. С. Міщенко, В. В. Соколік, В. М. Міщенко, І. В. Дарій

**Міщенко  
Тамара Сергіївна**Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6,  
м. Харків, Україна, 61022  
mishchenko11@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-4086-890X**Соколік  
Вікторія Василівна**\*Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,  
61068, м. Харків, вулиця Академіка Павлова, 46, корпус 1  
sokolik67@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0001-6829-2300**Міщенко  
Владислав Миколайович\***1976mv@ukr.net  
ORCID ID: 0000-0003-0429-8572**Дарій  
Іван Володимирович\***Van.neuro@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-8204-6325

В роботі представлено результати проведених досліджень щодо ролі факторів росту нейронів у розвитку та прогресуванні когнітивних та психоемоційних порушень. Показано особливості впливу Бакопи Моньє та Гінкго Білоби на структурно-функціональні зміни головного мозку в експерименті та у окремих груп хворих. Описано результати лікування фітокомплексом (ФК) Мемостім® (фіксованої комбінації Бакопи Моньє – 150 мг та Гінкго Білоби – 120 мг) 30 хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) II ст., обумовлену атеросклерозом та артеріальною гіпертензією. Групу контролю склали 30 пацієнтів з ДЕ II ст., яким не призначався ФК Мемостім®. Після 3-х місяців лікування ФК Мемостім® у хворих спостерігалось зменшення частоти та ступеню вираженості цефалгічного, вестибуло-атактичного та астенічного синдромів. Відмічалось значне покращення когнітивних функцій (за шкалою MoCA) та психоемоційного стану хворих. Встановлено достовірне покращення обчислюваних операцій та уваги (на 22% по відношенню до вихідного рівня,  $p < 0,05$ ) та загального балу з тесту (+ 8%,  $p > 0,05$ ). Визначена загальна тенденція до покращення зорово-конструктивних функцій, пам'яті, мови, виконавчих функцій, абстрактного мислення та орієнтування. Подібні результати впливу ФК Мемостім® на когнітивні функції отримано і за опитувальником FAB. За результатами опитування пацієнтів за шкалою якості життя встановлено достовірну позитивну динаміку інтегративного індексу (статистично значуще зростання на 31%), індексу психологічного благополуччя (збільшення на 32%), рівня задоволеності собою (на 28%), показників фізичного благополуччя (на 18%) після 3-х місячного лікування ФК Мемостім®. Статистично значимо (на 67%) зріс рівень фактору росту нейронів ( $\beta$ -NGF). Аналіз отриманих даних свідчить про ефективність та безпеку ФК Мемостім® у лікуванні хворих на ДЕ. Таким чином, отримані дані демонструють глибинний вплив ФК Мемостім® на симптоми когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів з ДЕ, що пов'язано з підвищенням рівня NGF на тлі курсового прийому.

**Ключові слова:** фітокомплекс Мемостім®, дисциркуляторна енцефалопатія, когнітивні порушення, психоемоційний стан, фактор росту нейронів.

**Вступ.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, проблема судинних захворювань головного мозку (ГМ) є однією з найбільш актуальних питань клінічної медицини, що пов'язано з динамічним старінням населення планети та зростанням в популяції чинників ризику цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) [1].

Серед усіх форм судинної патології ГМ хронічні порушення кровообігу є найбільш поширеними та часто передують розвитку мозкового інсульту або деменцій. В Україні для позначення хронічної цереброваскулярної недостатності використовується термін «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ) [2]. Хоча цей термін з'явився ще в 60-х роках минулого століття, з огляду на його клінічну значущість, він використовується й дотепер. Іншими подібними визначеннями, що мають синдромальний або нозологічний зміст, є хронічна недостатність мозкового кровопостачання, хронічна судинно мозкова недостатність, повільно прогресуюча недостатність церебрального кровопостачання, цереброваскулярна хвороба, хронічна ішемія мозку, тощо. У деяких країнах аналогом поняття ДЕ послуговуються терміни: судинні когнітивні порушення, судинні нейрокогнітивні порушення, судинна деменція, лакунарний стан мозку та інші.

До факторів ризику хронічної судинної патології ГМ відносяться: похилий вік, негативні техногенні впливи, соціальні й особисті стресогенні навантаження, шкідливі звички (куріння, надлишкове вживання алкоголю), нераціональне харчування, ожиріння, гіподинамія, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, цукровий діабет, хвороби серця (аритмії, ураження клапанів, інфаркт міокарду, тощо) [3].

В основі розвитку ДЕ лежить патологія великих та малих судин ГМ [2,3]. Але найбільш частою причиною вважають ураження малих судин ГМ (мікроангіопатії) [3,4]. Ураження великих мозкових артерій можуть супроводжуватись мікроемболізацією дистального русла і можливим розвитком мікроінфарктів. Причиною ДЕ може бути кардіальна патологія з серцевою недостатністю і зниженням церебральної перфузії, ураження церебральних вен. Слід відмітити, що у значної кількості хворих, особливо похилого віку, цереброваскулярна патологія може ініціювати або посилювати нейродегенеративні процеси (частіше пов'язані з відкладенням  $\beta$ -амілоїдного білка ( $\beta$ -АБ)) [5].

Ядром клінічних проявів ДЕ поряд з неврологічними синдромами є когнітивні порушення, які суттєво впливають на якість життя пацієнтів [6,7]. Характерною особливістю нейрокогнітивних порушень (НКП) є домінування в структурі розладів регуляторних керуючих

функцій, які забезпечуються взаємодією кірково-підкіркових структур та лобової кори [3-7].

Якість когнітивних функцій безпосередньо пов'язана з активністю нейротрофічних факторів (НТФ). НТФ являють собою велику і неоднорідну групу поліпептидів (до 200 амінокислотних залишків), які продукуються тканиною мозку та відіграють ключову роль у розвитку та збереженні структур центральної та периферичної нервової системи. Вони беруть участь у регуляції росту, розвитку, диференціювання та виживання клітинних популяцій, процесах їх адаптації до зовнішніх впливів [8; 9].

В 60-х рр. XX століття Ритю Леві-Монтальчіні та Стенлі Коеном був відкритий фактор росту нейронів (NGF), який відноситься до нейротрофічних факторів. За відкриття цього фактору авторам була присуджена Нобелівська премія.

Нейротрофічна дія NGF полягає у стимулюванні росту, диференціюванні, розвитку та виживанні нейронів. Вона опосередкована взаємодією з рецепторами TrkA і p75(NTR). У головному мозку NGF утворюється в структурах, що іннервуються холінергічними нейронами базальних ядер переднього мозку [9] і ретроградно транспортується аксонами до нейрональної строми. NGF необхідний для нормальних пластичних перебудов в період розвитку і функціонування зрілих нейронів базальних холінергічних ядер переднього мозку. Трофічна підтримка NGF холінергічних нейронів сприяє збереженню їх достатньої кількості, стабілізує рівень активності ключових ферментів синтезу ацетилхоліну (АХ) і впливає на об'єм та якість кірково-підкіркових зв'язків. Ці процеси мають вагоме значення для навчання, пам'яті та інших когнітивних функцій [10].

Існує припущення про порушення трофічної підтримки NGF холінергічних нейронів базальних ядер переднього мозку при хворобі Альцгеймера і хронічній ішемії мозку, та можливість використання цього фактору як потенційного терапевтичного агенту. Проте, терапевтичне використання самого NGF обмежується його низькою здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр, можливістю виникнення імунної реакції, наявністю побічних ефектів за рахунок його плейотропності. Ймовірно тому експериментальні та клінічні спроби використання NGF для корекції патологічних процесів, викликаних травмою головного мозку або хворобою Альцгеймера, не дали певних позитивних результатів. Актуальним підходом до регуляції трофічних факторів в центральній нервовій системі є створення міметиків NGF, які стимулюють його вивільнення (рилізинг), або самі взаємодіють з відповідними рецепторами.

Є багато засобів, що застосовуються для покращення когнітивних функцій, шляхом впливу на рилізінг NGF. Серед них привертає увагу екстракт Бакопи Моньє (*Bacopa monnieri*) та Гінкго Білоба (*Ginkgo biloba*) [11-15].

Проведено багато досліджень, які довели ефективність екстракту Гінкго Білоба в поліпшенні пам'яті, концентрації та стійкості уваги, асоціативних процесах та психомоторних функціях. На тлі прийому Гінкго Білоба спостерігається поліпшення самопочуття (зменшення частоти та вираженості цефалгій, запаморочення, шуму в голові), відновлення структури сну [11-15]. Згідно з результатами досліджень, ефективна корекція когнітивних порушень досягається курсовим застосуванням екстракту Гінкго Білоба в добовій дозі 240 мг (120 мг два рази на день) [16]. Але застосування Гінкго Білоби не завжди ефективно впливає на когнітивні порушення та психоемоційний стан хворих [18]. Тому додавання Бакопи Моньє до Гінкго Білоби може в більшій мірі впливати на ці процеси та є перспективним засобом у лікуванні хворих з нейрокогнітивними порушеннями, в тому числі, у хворих з хронічною ішемією мозку.

Було проведено достатню кількість експериментальних та клінічних досліджень які підтвердили ефективність Бакопи Моньє в корекції когнітивних порушень. Так, в експериментальних дослідженнях продемонстровано здатність Бакопи Моньє підвищувати рівень NGF у різних структурах мозку: на 47,5% в гіпокампі, та на 108,7% - в префронтальній корі [16-23]. Також в дослідженнях за участю пацієнтів встановлено здатність Бакопи Моньє збільшувати концентрацію NGF у плазмі крові та цереброспинальній рідині, що, вочевидь, є наслідком зростання експресії цього нейротрофіну в тканинах ГМ. Оскільки NGF є своєрідним пусковим фактором відновлення нейрональної тканини, зростання його рівня за умов прийому екстракту Бакопи Моньє супроводжувалось також підвищенням рилізінгу інших нейротрофінів, зокрема, BDNF [23]. Таке зростання активності нейротрофічних факторів на тлі прийому Бакопи Моньє було асоційовано з посиленням нейрогенезу у субвентрикулярній зоні гіпокампа, що супроводжувалось значним ослабленням симптомів деменції [19-23]. Це вказує на здатність Бакопи Моньє посилювати регенеративні процеси в ГМ.

Крім впливу на рівень НТФ, перш за все NGF, для екстракту Бакопи Моньє характерними є додаткові механізми нейропротекторної дії: підвищення активності системи антиоксидантного захисту (як ферментної, так і неферментної ланок), нормалізація рівня нейротрансмітерів (глутамату, 5-гідрокситриптаміну, допаміну, норепінефрину) у різних структурах ГМ, посилення

кровозабезпечення ГМ шляхом NO-опосередкованої дилатації церебральних судин [22; 23]. Важливим компонентом позитивного впливу Бакопи Моньє на нейрокогнітивні функції є здатність пригнічувати активність ацетилхолінестерази (АХЕ) та співставна за силою зі специфічними інгібіторами цього ферменту (донепезилом та ривастигміном). Як наслідок, Бакопа Моньє сприяє накопиченню у гіпокампі головного нейромедіатора пам'яті – ацетилхоліну, підвищенню експресії М1-холінорецепторів та зниженню рівня  $\beta$ -АБ. Подібний вплив екстракту Бакопи Моньє може бути обумовлений не лише прямою взаємодією з АХЕ (її пригнічення), а, скоріше, бути наслідком підвищеного рилізінгу НТФ (в першу чергу NGF), що має позитивний реципрокний (зворотній) вплив на холінергічну систему гіпокампа.

Для Бакопи Моньє доведена значна ноотропна дія, яка виявляється поліпшенням пам'яті (довгострокової, короткострокової, логічної) та уваги. Мультиmodalний вплив Бакопи на процеси пам'яті базується на здатності біологічно активних речовин рослини оптимізувати процеси моноамінового потенціювання (серотонін і дофамін), синтезу і рецепторної взаємодії ацетилхоліну і ГАМК, що дозволяє гармонізувати процеси короткострокової та довгострокової пам'яті, швидкість реакції, концентрацію уваги, пізнавальний процес, асоціативне мислення, здатність до навчання, запам'ятовування, концентрацію і швидкість перемикання уваги. Низка досліджень продемонструвала, що екстракт Бакопи Моньє захищає пірамідальні клітини гіпокампа від церебральної ішемії, нормалізує функції АТФ-залежних ферментів, завдяки чому покращує когнітивні функції та стимулює утворення нових нейрональних зв'язків (нейропластичність) і збільшення нейрональної щільності в гіпокампі. Відповідно до результатів досліджень, ефективна корекція когнітивних порушень досягається курсовим застосуванням екстракту Бакопи Моньє в дозі 300 мг/добу (150 мг два рази на добу) [19].

Окрім захисту тканини ГМ від дії патогенних чинників (нейропротекція), паралельно з активізацією утворення нових нервових клітин (нейрогенез), Бакопа Моньє стимулює пластичні перетворення у ГМ, що сприяє утворенню нових нейрональних зв'язків. Остання властивість Бакопи Моньє обумовлена, зокрема, її позитивним впливом на транскрипторний фактор CREB (cAMP response element-binding protein), що є наслідком посилення експресії рецепторів, з якими взаємодіє NGF, – тирозинкінази А (TrkA). Таким чином, на відміну від багатьох міметиків НТФ, Бакопа Моньє здатна не лише стимулювати утворення власне NGF, але й підвищувати кількість специфічних рецепторів, з якими

взаємодіє цей нейротрофін. Ця обставина має важливе клінічне значення, адже для реалізації нейротрофічної дії NGF недостатньо виключно підвищити його рівень, проте необхідно забезпечити взаємодію з мембранними рецепторами TrkA та запуск внутрішньоклітинних метаболічних реакцій, що і матиме наслідком підтримку нормальної функції нейронів (нейропротекція), стимуляцію їх утворення (нейрогенез) та адекватну міжнейрональну взаємодію (нейропластичність). Станом на сьогодні, позитивний вплив екстракту Бакопи Моньє на когнітивні функції пацієнтів доведений з позицій доказової медицини. Зокрема, за результатами мета-аналізу подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, екстракт Бакопи Моньє суттєво покращує когнітивні функції пацієнтів.

На фармацевтичному ринку України комбінація екстрактів Бакопи Моньє та Гінкго Білоби представлена у вигляді фітоноотропного комплексу (ФК) Мемостім<sup>®</sup>, який містить стандартизовані екстракти Бакопи Моньє – 150 мг та Гінкго Білоби – 120 мг. У фармакодинаміці ФК Мемостім<sup>®</sup> нейротрофічні ефекти Бакопи Моньє вдало доповнюється позитивним впливом екстракту Гінкго Білоби на церебральну мікроциркуляцію, яка запобігає розвитку мікроангіопатій.

Таким чином оцінка клінічної ефективності ФК Мемостім<sup>®</sup> у хворих на ДЕ II ст., обумовлену атеросклерозом та артеріальною гіпертензією (АГ), є вельми актуальним та перспективним.

**Мета дослідження:** вивчити динаміку клініко-неврологічних, емоційних та когнітивних порушень, а також рівень нейротрофічних факторів у хворих на ДЕ II ст. на тлі прийому ФК Мемостім<sup>®</sup>.

Відповідно до мети проведено відкрите клінічне дослідження ефективності ФК Мемостім<sup>®</sup> у хворих на ДЕ II ст., обумовлену атеросклерозом та АГ.

#### **Критерії включення:**

– Хворі (чоловіки та жінки) з клінічною картиною ДЕ II ступеню.

– Вік хворих 45-75 років.

– Відсутність медичних протипоказань до застосування фітокомпозиції на основі Бакопи Моньє та Гінкго Білоба.

У дослідження залучено 60 хворих з ознаками ДЕ II ступеня, обумовлену АГ і атеросклерозом. Середній вік хворих склав  $53,2 \pm 5,7$  років. Основну групу склали 30 пацієнтів з ДЕ II ст., які додатково до базової терапії застосовували ФК Мемостім<sup>®</sup>. В групу контролю увійшли 30 хворих з ДЕ II ст., які отримували базову терапію без ФК Мемостім<sup>®</sup>. Хворі були співставні за віком та статтю. Базова терапія в обох групах складала: антигіпертензивну та гіполіпідемічну терапію. Під час досліджен-

ня уникали призначення інших препаратів, які мають вплив на метаболізм та кровообіг у ГМ (ноотропні, нейротрофічні, вазоактивні лікарські засоби, тощо).

ФК Мемостім<sup>®</sup> призначали у наступному режимі дозування: протягом першого місяця (базовий курс) – по 1 капсулі двічі на день після їжі, протягом наступних 2 місяців (підтримуючий курс) – 1 капсула одноразово після їжі. Загальна тривалість спостереження склала три місяці. Обстеження хворих проводилось до та після курсу прийому ФК Мемостім<sup>®</sup> на базі відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків.

Для виконання поставленої мети дослідження були використані наступні методи: клініко-неврологічні, психодіагностичні, біохімічні, імуноферментні та статистичні.

Клінічні дослідження включали детальний аналіз суб'єктивних та об'єктивних неврологічних проявів захворювання.

Стан когнітивних та психоемоційних функцій пацієнтів визначали за психодіагностичними методиками: Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA), батареєю лобної дисфункції (FAB), тестом Спілбергера, шкалою депресії Бека (BDI), опитувальником якості життя (ЯЖ) ВООЗ (WHOQOL-BREF).

Визначення рівня  $\beta$ -NGF у сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням спеціалізованого набору реактивів (Beta-NGF; RayBiotech, Inc., США). У пацієнтів основної та контрольної групи вимірювали рівень  $\beta$ -NGF на початку дослідження та через 3 місяці після початку терапії.

Статистичний аналіз результатів виконано за допомогою t-критерію Стьюдента (достовірність розбіжностей при  $p \leq 0,05$ ).

#### *Результати дослідження*

Курсове застосування ФК Мемостім<sup>®</sup> чинило позитивний та статистично достовірний вплив на динаміку суб'єктивних скарг у пацієнтів хворих на ДЕ II ступеня, обумовлену АГ і атеросклерозом. Найбільш виразно знизилась інтенсивність головного болю, запаморочення, проблеми із запам'ятовуванням нової інформації, відмічалось зменшення кількості скарг на розлади пам'яті, астенію та зниження уважності. Відповідно до опитувальника самопочуття, позитивну дію ФК Мемостім<sup>®</sup> відзначено у 28 (93,3 %,  $p \leq 0,05$ ) пацієнтів. У жодного із залучених до дослідження хворих ускладнень чи побічних реакцій не виявлено.

У пацієнтів групи контролю, які не отримували ФК Мемостім<sup>®</sup>, наприкінці 3-го місяця дослідження не

спостерігалось покращення суб'єктивної симптоматики характерної, для хворих на ДЕ.

Разом з тим, динаміка об'єктивних клінічних симптомів на тлі курсового прийому ФК Мемостім® набула виразних змін. Найбільш суттєве зниження відмічено для астеничного синдрому (– 66% від числа пацієнтів, у яких був наявним цей симптомокомплекс на початку дослідження,  $p \leq 0,05$ ) та синдрому когнітивних порушень (– 70% відповідно,  $p \leq 0,05$ ). Разом з тим курсовий прийом ФК Мемостім® дозволив знизити кількість пацієнтів із цефалгічним синдромом (– 56%,  $p \leq 0,05$ ), вестибуло-атактичним та лікворно-гіпертензійним синдромами (по – 43% для кожного синдрому,  $p \leq 0,05$ ). Таким чином, найбільш виразним позитивний вплив ФК Мемостім® був саме на астеничний синдром та порушені когнітивні функції пацієнтів із ДЕ.

У групі контролю динаміка об'єктивних клінічних симптомів була менш виражена та спостерігалась лише у редукції вестибуло-атактичного (–4%,  $p \leq 0,05$ ), та астеничного (– 5%,  $p \leq 0,05$ ) синдромів. Більш того, у хворих групи контролю наприкінці дослідження реєстрували збільшення частоти цефалгічного (+7%,  $p \leq 0,05$ ) та лікворно-гіпертензійного (+16%,  $p \leq 0,05$ ) синдромів.

За результатами тестування когнітивних функцій (шкала МоСА) у пацієнтів основної групи по проходженню 3-місячного курсу прийому ФК Мемостім® встановлено достовірне покращення обчислюваних операцій та уваги (на 22% та 26% по відношенню до вихідного рівня,  $p < 0,05$ ) та загального балу з тесту (+ 8%,  $p > 0,05$ ). За даними тесту встановлено загальну тенденцію до покращення зорово-конструктивних функцій, пам'яті, мови, виконавчих функцій, абстрактного мислення та орієнтування. Подібні результати впливу ФК Мемостім® на когнітивні функції отримано і за опитувальником FAB. Тримісячний курсовий прийом ФК Мемостім® достовірно покращував процеси концептуалізації (+27%,  $p > 0,05$ ), швидкість мовлення (+24%,  $p > 0,05$ ), та хапальний рефлекс (+22%,  $p > 0,05$ ).

Навпаки, у групі контролю не спостерігалась значної динаміки щодо покращення нейрокогнітивних функцій за результатами тестування шкалами МоСА та FAB.

За даними моніторингу психоемоційного стану за шкалою Бека на тлі прийому ФК Мемостім® встановлено позитивну динаміку когнітивно-афективної та соматичної складової у хворих на ДЕ. Соматичні прояви депресії мали позитивну динаміку практично у всіх пацієнтів основної групи (серед яких у 40% дані нормалізувались,  $p > 0,05$ ; а у 56% трансформувалися в легку форму,  $p > 0,05$ ). Протягом 3 місяців

застосування ФК Мемостім® у хворих основної групи значно зменшився стан емоційної напруженості, показники особистої та реактивної тривожності за опитувальником Спілберга (зниження на 20% та 19% відповідно,  $p > 0,05$ ). Таким чином, у обстежених пацієнтів спостерігалась помірна антидепресивна та протитривожна дія ФК Мемостім®, очевидно за рахунок Бакопи Моньє. Ці результати корелюють з даними наукової літератури, відповідно до яких вміст NGF в плазмі крові знижується у пацієнтів з тривожно-депресивними розладами, і повертається до норми після курсу лікування [30].

У групі контролю достовірних позитивних змін емоційної сфери протягом 3-х місяців дослідження не відбувалось.

Динаміка зменшення суб'єктивних скарг психоневрологічних симптомів у пацієнтів, які брали участь у дослідженні, корелювала з підвищенням НТФ –  $\beta$ -NGF. Так, в результаті дослідження встановлено, що на тлі прийому ФК Мемостім® протягом 3 місяців рівень  $\beta$ -NGF у крові пацієнтів основної групи статистично значущо зріс на 67% у порівнянні з початком дослідження ( $p < 0,05$ , рис.1) та на 68% ( $p < 0,05$ , рис.1) у порівнянні з контрольною групою наприкінці дослідження. На нашу думку, це свідчить про здатність ФК Мемостім® посилювати репаративні процеси у ГМ при курсовому вживанні у пацієнтів з ДЕ II ст.

Слід зазначити, що в групі пацієнтів, які додатково до базової терапії отримували ФК Мемостім®, підвищення  $\beta$ -NGF було однаковим між підгрупами чоловіків та жінок.

У групі контролю (як у чоловіків, так і жінок) достовірних змін показнику  $\beta$ -NGF у сироватці крові до початку та наприкінці дослідження не відбувалось.

У той же час, у групі хворих на ДЕ з АГ встановлено, що на тлі прийому ФК Мемостім® протягом 3 місяців рівень

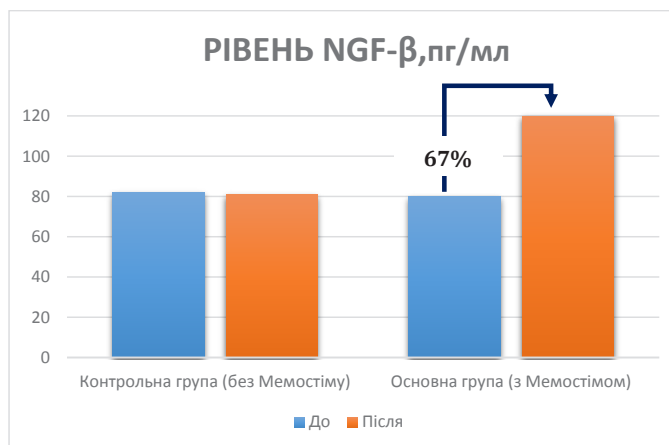


Рисунок 1. Рівень  $\beta$ -NGF (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів до та після дослідження

$\beta$ -NGF у крові пацієнтів основної групи статистично значущо зріс на 56% у порівнянні з початком дослідження ( $p < 0,05$ , рис.2) та на 51% ( $p < 0,05$ , рис.2) у порівнянні з контрольною групою наприкінці дослідження. На нашу думку, це свідчить про здатність ФК Мемостім® забезпечувати нейропротекцію при курсовому вживанні у пацієнтів з ДЕ II ст. та супутньою АГ.

У групі контролю достовірних змін показника  $\beta$ -NGF у сироватці крові до початку та наприкінці дослідження не відбувалось.

На тлі прийому ФК Мемостім® протягом 3 місяців, у підгрупі хворих на ДЕ, обумовлену атеросклерозом, встановлено, що рівень  $\beta$ -NGF у крові пацієнтів основної групи достовірно зріс на 61% у порівнянні з початком дослідження ( $p < 0,05$ , рис.3) та на 57% ( $p < 0,05$ , рис.3) у порівнянні з контрольною групою наприкінці дослідження.

На нашу думку, це вказує на здатність ФК Мемостім®, перш за все, за рахунок екстракту Бакопи Моньє, чинити нейропротекторну дію, нормалізацію рівнів ней-

тротрансмітерів у різних структурах ГМ, посилення кровозабезпечення ГМ шляхом NO-опосередкованої дилатації церебральних судин, що корелює з даними наукової літератури [27, 29]

У групі контролю достовірних змін показника  $\beta$ -NGF у сироватці крові до початку та наприкінці дослідження не відбувалось.

В ході дослідження встановлена залежність між зростанням рівню  $\beta$ -NGF у сироватці крові хворих на ДЕ різного віку. Так, у групі хворих на ДЕ II ст. віком 45-60 років, які приймали ФК Мемостім® протягом 3 місяців, вміст NGF у сироватці крові збільшився на 57% ( $p < 0,05$ ) від вихідного рівня.

Відповідно, у групі хворих на ДЕ II ст. віком 60-75 років, які приймали ФК Мемостім® в аналогічному режимі, вміст NGF у сироватці крові збільшився на 50% ( $p < 0,05$ ) від вихідного рівня. Таким чином, стимуляція нейротрофічних процесів ФК Мемостім® максимально виражена в середній віковій групі пацієнтів, що демонструє більш швидку активацію відновлювальних процесів у нервовій системі саме у хворих працездатного віку та має важливе соціальне значення. Це створює передумови для застосування ФК Мемостім® з метою зменшення прогресування ДЕ з віком.

У групі контролю достовірних змін показника  $\beta$ -NGF у сироватці крові у хворих на ДЕ різного віку до початку та наприкінці дослідження не відбувалось.

Отримані дані демонструють комплексний вплив ФК Мемостім® на симптоми когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів з ДЕ, патогенетичні основи яких тісно пов'язані з нормалізацією  $\beta$ -NGF на тлі прийому ФК Мемостім®. Отримані результати можуть опосередковуватися впливом компонентів ФК Мемостім® на НТФ, зокрема, екстракту Бакопи Моньє. Так, само за даними літератури, екстракт Бакопи Моньє за рахунок модуляції дії НТФ, у тому числі й NGF, забезпечує повноцінну нейропротекцію, нейротрансмісію, нормалізує процеси нейрогенезу та нейропластичності [32-35].

За результатами опитування пацієнтів, які отримували ФК Мемостім®, щодо показників ЯЖ, встановлено достовірну позитивну динаміку інтегративного індексу (+31%,  $p < 0,05$ ), індексу психологічного благополуччя (+32%,  $p < 0,05$ ), рівня задоволеності собою (+28%,  $p < 0,05$ ), показників фізичного благополуччя

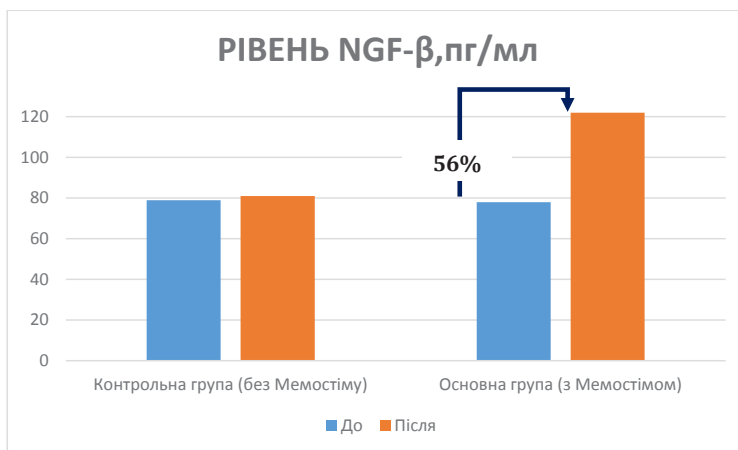


Рисунок 2. Рівень  $\beta$ -NGF (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів з ДЕ та АГ до та після дослідження

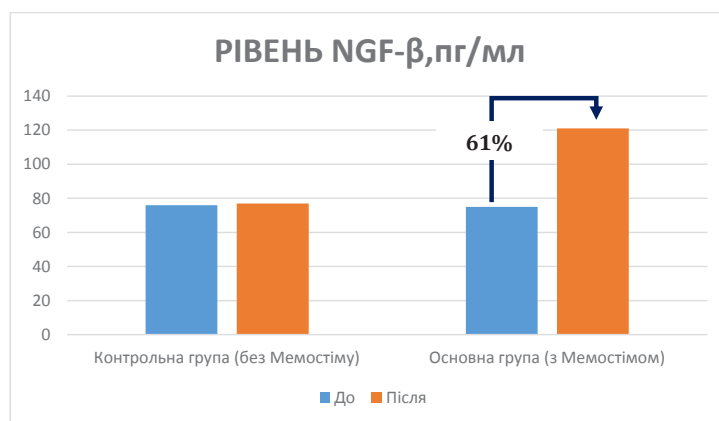


Рисунок 3. Рівень  $\beta$ -NGF (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів з ДЕ та атеросклерозом до та після дослідження

(+18%,  $p < 0,05$ ). Суб'єктивно висока оцінка ЯЖ пацієнтами на тлі прийому ФК Мемостім® може бути трактована як позитивний предиктор дотримання хворими високого комплаєнсу щодо лікарських рекомендацій.

Таким чином, курсове застосування ФК Мемостім®, завдяки наявності в його складі екстрактів Бакопи Моньє та Гінкого Білоби, позитивно впливає на психоемоційний стан хворих, пам'ять, увагу, мовлення та інші когнітивні функції.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування ФК Мемостім® на тлі базової терапії продемонструвало ефективність у хворих на ДЕ II ст. Це проявилось, зокрема, статистично значущим зростанням рівня  $\beta$ -NGF у сироватці крові на 67% у хворих основної групи. У хворих групи контролю не відбувалося позитивної динаміки.

2. Використання ФК Мемостім® впродовж 3-х місяців проявилось статистично значущим зростанням рівня  $\beta$ -NGF у сироватці крові у підгрупах хворих на ДЕ з АГ на 56%, та ДЕ з атеросклерозом – 61%. Аналогічної динаміки не відбувалося у хворих групи контролю.

3. Прийом ФК Мемостім® впродовж 3-х місяців сприяв істотному зменшенню суб'єктивних та об'єктивних проявів ДЕ. У більшості пацієнтів інтенсивність скарг знизилась від 4 до 1-2 балів, а у значній кількості хворих відзначена повна редуція інтенсивності клінічних симптомів та підвищення суб'єктивної оцінки окремих параметрів ЯЖ.

4. Курсовий прийом ФК Мемостім® у хворих на ДЕ II ст. характеризувався позитивною динамікою в когнітивній сфері, а саме покращенням мнестичних показників, характеристики довільної уваги та підвищення ефективності психічної діяльності в цілому.

5. Встановлено позитивний вплив ФК Мемостім® на психоемоційний стан хворих, зменшення емоційно-афективних порушень у вигляді стабілізації настрою, послаблення тривожно-депресивного компоненту та астенізації.

6. Аналіз отриманих даних дозволяє вважати, що ФК Мемостім® є ефективним та безпечним засобом у хворих на ДЕ II ст., та може бути рекомендований до широкого застосування з метою корекції когнітивної дисфункції внаслідок хронічних церебро-васкулярних порушень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Valery L. Feigin. 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 // *J of Stroke*. – 2019. – №14(3). – P. 223-237.

2. Мищенко Т. С. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Т.С. Мищенко, И.В. Здесенко, В.Н. Мищенко // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2015. – №5(75). – С. 55-64.

3. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения // *Consilium medicum*. – 2007. № 8. – С. 72–79.

4. Galluzzi S. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease / S. Galluzzi, C.-F. Sheu, O. Zanetti [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2005. – V. 19. – P. 196–203.

5. Яхно Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // *Неврол. журн.* – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 10–19.

6. Преображенская И. С. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение / И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно // *Неврол. журн.* – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 45–50.

7. Локшина А. Б. Легкие и умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / А.Б. Локшина, В.В. Захаров // *Неврол. журн.* – 2005. – Т. 11, прил. № 1. – С. 57–63.

8. Гомазков О. А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза / О.А. Гомазков // *Нейрохимия*. – 2007. – №24. – С. 101–112.

9. Попова Н.К. Нейротрофический фактор мозга: влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения / Н.К. Попова, М.М. Морозова // *Рос. физиол. журн. им. Сеченова*. – 2013. – №99. – С. 1125–1137.

10. Lejri I. Ginkgo biloba extract increases neurite outgrowth and activates the Akt/mTOR pathway / I. Lejri, A. Grimm, A. Eckert // *PLoS One*. – 2019. – № 12. – e 0225761.

11. Xu S.L. Isorhamnetin, A Flavonol Aglycone from Ginkgo biloba L., Induces Neuronal Differentiation of Cultured PC12 Cells: Potentiating the Effect of Nerve Growth Factor / S.L. Xu // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2012. – P. 273-278.

12. Priyanka H.P. Bacopa monnieri and L-deprenyl differentially enhance the

activities of antioxidant enzymes and the expression of tyrosine hydroxylase and nerve growth factor via ERK 1/2 and NF- $\kappa$ B pathways in the spleen of female wistar rats // *Neurochem Res*. – 2013. – № 1. – P. 141–152.

13. Захаров В.В. Биобил интенс – нейропротективный препарат растительного происхождения: спектр применения в неврологии / В.В. Захаров, И.С. Бакулин // *Нервные болезни* – 2017. – №1. – С. 15-20.

14. Koilmani Emmanuvel Rajan et al. Molecular and Functional Characterization of Bacopa monniera: A Retrospective Review // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015. Published online 2015 Aug 27. DOI: 10.1155/2015/945217.

15. Ramesh Kumar R. Bacopa monniera a potent neuroprotector against transient global cerebral ischemia induced hippocampal damage and memory function / R. Ramesh Kumar [et al.] // *International Journal of Anatomical Sciences*. – 2012. – № 2. – P. 26–32.

16. Yellamma K. Neuroprotective effect of Bacopa monniera on memory deficits and ATPase system in Alzheimer's disease (AD) induced mice / K. Yellamma [et al.] // *J. of Scientific and Innov. Research*. – 2013. – № 4. – P. 719–735.

17. Sebastian A. Neuropharmacological Review of the Nootropic Herb Bacopa monnieri / A. Sebastian [et al.] // *Rejuvenation Res*. – 2013. – № 4. – P. 313–326. DOI: 10.1089/rej.2013.1431.

18. Ramachandran C. Improved Neuroprotective Effects by Combining Bacopa monnieri and Rosmarinus officinalis Supercritical CO2 Extracts / C. Ramachandran, K.W. Quirin, E. Escalon [et al.] // *J. Evid. Based Complementary Altern. Med*. – 2014. – №19(2). – P. 119-127.

19. Priyanka H. Bacopa Monnieri and L-Deprenyl Differentially Enhance the Activity of Antioxidant Enzymes and Expression of Tyrosine Hydroxylase and Nerve Growth Factor via ERK 1/2 and NF $\kappa$ B Pathways in the Spleen of Female Wistar Rats / H. Priyanka, P. Bala // *Neurochem. Res*. – 2013. – P. 141–152.

20. Pandareesh M.D. Cognition Enhancing and Neuromodulatory Propensity of Bacopa Monniera Extract against Scopolamine Induced Cognitive Impairments in Rat Hippocampus / M.D. Pandareesh, T. Anand, F. Khanum // *Neurochem Res*. – 2016. – № 5. – P. 985–999.

21. Kumar S. Neuroprotective, Neurotrophic and Anti-Oxidative Role of Bacopa monnieri on CUS Induced Model of Depression in Rat / S. Kumar, A.C. Mondal // *Neurochem Res*. – 2016. – № 11. – P. 3083–3094.

22. Bilgiç A Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents / A. Bilgiç, S.C. Çelikkol, I. Kılınç [et al.]// Int. J. Psychiatry Clin Pract. – 2020. – P. 1–8.

23. Chaudhari K.S. Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (Bacopa monnieri) in Alzheimer's Disease / K. S. Chaudhari, N. R. Tiwari, R. R. Tiwari [et al.] // Annals of Neuroscience. – 2017. – P. 111–122.

## REFERENCES

1. Valery L Feigin. 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. *J. of Stroke*. 2019, vol. 14, no. 3, pp. 223-237.

2. Mishchenko T.S., Zdesenko I.V., Mishchenko V.N. New opportunities in the treatment of patients with discirculatory encephalopathy. *International Journal of Neurology*. 2015, no. 5(75), pp. 55-64. [In Russ.]

3. Levin O.S. Discirculatory encephalopathy: modern ideas about the mechanisms of development and treatment. *Consilium medicum*. 2007, no. 8, pp. 72–79. [In Russ.]

4. Galluzzi S., Sheu C.-F., Zanetti O. [et al.] Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005, vol. 19, pp. 196–203.

5. Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. *Message 2: cognitive impairment. Nevrol. journal*. 2001, vol. 6, no 3, pp. 10–19. [In Russ.]

6. Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Nevrol. journal*. 2007, vol. 12, no. 5, pp. 45–50. [In Russ.]

7. Lokshina A. B. Zakharov V. V. Mild and moderate cognitive impairment in discirculatory encephalopathy. *Nevrol. journal*. 2005, vol. 11, no. 1, pp. 57–63. [In Russ.]

8. Gomazkov O.A. Growth and neurotrophic factors in the regulation of stem cell transformation and neurogenesis. *Neurochemistry*. 2007, no. 24, pp. 101–112. [In Russ.]

9. Popova N.K., Morozova M. Neurotrophic factor of the brain: effect on genetically and epigenetically determined behavioral disorders, *Sechenov russ. fiziol. journal*. 2013, no. 99, pp. 1125–1137. [In Russ.]

10. Lejri I. [et al.] Ginkgo biloba extract increases neurite outgrowth and activates the Akt/mTOR pathway. *PLoS One*. 2019, vol. 14, no. 12: e0225761.

11. Xu S.L. Isorhamnetin, A Flavonol Aglycone from Ginkgo biloba L., Induces Neuronal Differentiation of Cultured PC12 Cells: Potentiating the Effect of Nerve Growth Factor. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012, vol. 2012, pp. 273-278.

12. Priyanka H.P. Bacopa monnieri and L-deprenyl differentially enhance the activities of antioxidant enzymes and the expression of tyrosine hydroxylase and nerve growth factor via ERK 1/2 and NF-κB pathways in the spleen of female wistar rats. *Neurochem Res*. 2013, vol. 38, no. 1, pp. 141-152.

13. Zakharov V.V., Bakulin I.S. Bilobil Intens - a neuroprotective drug of plant origin: a range of applications in neurology. *Journal of Nervous Diseases*. 2017, no. 1, pp. 15-20. [In Russ.]

14. Koilmani Emmanuvel Rajan et al. Molecular and Functional Characterization of Bacopa monniera: A Retrospective Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015. DOI: 10.1155/2015/945217.

15. Ramesh Kumar R. [et al.] Bacopa monniera a Potent Neuroprotector Against Transient Global Cerebral Ischemia Induced Hippocampal Damage and Memory Function. *International Journal of Anatomical Sciences*. 2012, no. 3(2), pp. 26-32.

16. Yellamma Kuna [et al.] Neuroprotective effect of Bacopa monniera on memory deficits and ATPase system in Alzheimer's disease (AD) induced mice. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2013, no. 2(4), pp. 719-735.

17. Sebastian Aguiar [et al.] Neuropharmacological Review of the Nootropic Herb Bacopa monnieri. *Rejuvenation Res*. 2013, no. 16(4), pp. 313–326. DOI: 10.1089/rej.2013.1431.

18. Ramachandran C., Quirin K.W., Escalon E. [et al.] Improved Neuroprotective Effects by Combining Bacopa monnieri and Rosmarinus officinalis Supercritical CO<sub>2</sub> Extracts. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2014, vol. 19, no. 2, pp. 119-127.

19. Priyanka H., Bala P. Bacopa Monnieri and L-Deprenyl Differentially Enhance the Activity of Antioxidant Enzymes and Expression of Tyrosine Hydroxylase and Nerve Growth Factor via ERK 1/2 and NFκB Pathways in the Spleen of Female Wistar Rats. *Neurochem Res*. 2013, vol. 38, pp. 141-152.

20. Pandareesh M. [et al.] Cognition Enhancing and Neuromodulatory Propensity of Bacopa Monniera Extract against Scopolamine Induced Cognitive Impairments in Rat Hippocampus. *Neurochem Res*. 2016, no. 5, pp. 985–999.

21. Kumar S. [et al.] Neuroprotective, Neurotrophic and Anti-Oxidative Role of Bacopa monnieri on CUS Induced Model of Depression in Rat. *Neurochem Res*. 2016, no. 11, pp. 3083–3094.

22. Bilgiç A. [et al.] Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020, vol 6, pp. 1-8.

23. Chaudhari K. [et al.] Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (Bacopa monnieri) in Alzheimer's Disease. *Annals of Neuroscience*. 2017, vol. 24, pp. 111-122

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ: АКЦЕНТ НА ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ

**Мищенко  
Тамара Сергеевна**

Харьковский национальный университет им.В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6,  
г. Харьков, Украина, 61022  
mishchenko11@ukr.net; ORCID ID: 0000-0002-4086-890X

**Соколик  
Виктория Васильевна**

\*Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
НАМН Украины», 61068, г. Харьков, ул. Академика Павлова, 46\*  
sokolik67@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0001-6829-2300



**Мищенко  
Владислав Николаевич\*** 1976mv@ukr.net  
ORCID ID: 0000-0003-0429-8572

**Дарий  
Иван Владимирович\*** Van.neuro@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-8204-6325

---

В работе представлены результаты исследования о роли факторов роста нейронов в развитии и прогрессировании когнитивных и психоэмоциональных нарушений. Показаны особенности влияния Бакопы Монье и Гинкго Билобы на структурно-функциональные изменения головного мозга в эксперименте и у отдельных групп больных. Описаны результаты лечения фитокомплексом (ФК) Мемостим® (фиксированной комбинации Бакопы Монье – 150 мг и Гинкго Билобы – 120 мг) 30 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II ст., обусловленную атеросклерозом и артериальной гипертензией. Группу контроля составили 30 пациентов с ДЭ II ст., которым не назначался ФК Мемостим®. После 3-х месяцев лечения ФК Мемостим® у больных наблюдалось уменьшение частоты и степени выраженности цефалгического, вестибуло-атактического и астенического синдромов. Отмечалось значительное улучшение когнитивных функций (по шкале MoCA) и психоэмоционального состояния больных. Установлено достоверное улучшение вычисляемых операций и внимания (на 22% по отношению к исходному уровню,  $p < 0,05$ ) и общего балла по тесту (+ 8%,  $p > 0,05$ ). Выявлена общая тенденция к улучшению зрительно-конструктивных функций, памяти, речи, исполнительных функций, абстрактного мышления и ориентировки. Подобные результаты влияния ФК Мемостим® на когнитивные функции получены и по опроснику FAB. По результатам опроса пациентов по шкале качества жизни установлено достоверную положительную динамику интегративного индекса (статистически значимый рост на 31%), индекса психологического благополучия (увеличение на 32%), уровня удовлетворенности собой (на 28%), показателей физического благополучия (на 18%) после 3-х месячного лечения ФК Мемостим®. Статистически значимо (на 67%) вырос уровень фактора роста нейронов ( $\beta$ -NGF). Анализ полученных данных свидетельствует об эффективности и безопасности ФК Мемостим® в лечении больных ДЭ. Таким образом, полученные данные демонстрируют глубинное влияние ФК Мемостим® на симптомы когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ДЭ, что связано с повышением уровня NGF на фоне курсового приема.

**Ключевые слова:** фитокомплекс Мемостим®, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, психоэмоциональное состояние, фактор роста нейронов.

## NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY: EMPHASIS ON NERVOUS GROWTH FACTOR

---

**Mishchenko Tamara** V. N. Karazin Kharkiv National University, Maidan Svobody, 6, Kharkiv, 61022, Ukraine  
mishchenko11@ukr.net  
ORCID ID: 0000-0002-4086-890X

**Sokolik Viktoriya** \*State institution "The Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Akademika Pavlova st., 61068\*  
sokolik67@rambler.ru; ORCID ID: 0000-0001-6829-2300

**Mishchenko Vladislav \*** 1976mv@ukr.net  
ORCID ID: 0000-0003-0429-8572

**Darii Ivan\*** Van.neuro@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-8204-6325

---

The paper presents the results of research on the role of neuronal growth factors in the development and progression of cognitive and psychoemotional disorders. Peculiarities of Bacopa Monier and Ginkgo Biloba influence on structural and functional changes of the brain in the experiment and in certain groups of patients are shown. The results of treatment with

phytoextract (FC) Memostim® (fixed combination of Bacopa Monier - 150 mg and Ginkgo Biloba - 120 mg) of 30 patients with discirculatory encephalopathy (DE) II grade due to atherosclerosis and hypertension are described. The control group consisted of 30 patients with grade II DE who were not prescribed FC Memostim®. After 3 months of treatment with FC Memostim®, a decrease in the frequency and severity of cephalic, vestibulo-atactic and asthenic syndromes was observed in patients. There was a significant improvement in cognitive functions (on the MoSA scale) and psycho-emotional state of patients. There was a significant improvement in the calculated operations and attention (by 22% relative to baseline,  $p < 0.05$ ) and the overall score on the test (+ 8%,  $p > 0.05$ ). The general tendency to improve visual-constructive functions, memory, speech, executive functions, abstract thinking and orientation has been identified. Similar results of the effect of FC Memostim® on cognitive functions were obtained from the FAB questionnaire. According to the results of the survey of patients on the scale of quality of life, a significant positive dynamics of the integrative index (statistically significant increase by 31%), index of psychological well-being (increase by 32%), self-satisfaction (by 28%), indicators of physical well-being (by 18%) after 3 months of treatment with FC Memostim®. The level of neuronal growth factor ( $\beta$ -NGF) increased statistically significantly (by 67%). The analysis of the obtained data testifies to the effectiveness and safety of FC Memostim® in the treatment of patients with DE. Thus, the obtained data demonstrate the profound effect of FC Memostim® on the symptoms of cognitive and psychoemotional disorders in patients with DE, which is associated with an increase in NGF levels on the background of the course.

**Key words:** Memostim® phytoextract, discirculatory encephalopathy, cognitive impairment, psychoemotional state, neuron growth factor.