



Опыт рационального использования комбинации пептидных препаратов у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга

М.В. Путилина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В. Опыт рационального использования комбинации пептидных препаратов у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (4): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-4-36-42

Терапия хронической ишемии головного мозга у коморбидных пациентов является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Это связано прежде всего с многофакторной этиологией и сложным патогенезом данного состояния. В России часто применяются препараты пептидного ряда. Изолированное применение нейропептидов хорошо изучено и имеет большую доказательную базу. Однако данных о комбинированном применении указанных препаратов мало, поэтому опыт применения пептидного терапевтического ансамбля вызывает особенный научный и клинический интерес. Представленный клинический случай иллюстрирует рациональное, эффективное и безопасное применение комбинации препарата Цитохром С и нейропептида Ренобрейн у пациентки с диагнозом хронической ишемии мозга, принимающей статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, с длительным анамнезом курильщика, хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, хроническая обструктивная болезнь легких, курение, пептидные препараты, нейропептиды, Цитохром С, Ренобрейн

Введение

Терапия хронической ишемии головного мозга (ХИМ) у коморбидных пациентов является одной из самых актуальных проблем современной медицины [1, 2]. Это связано прежде всего с многофакторной этиологией и сложным патогенезом данного состояния [3]. Коморбидность, под которой понимается сочетание нескольких заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, последствий нейроинфекций, соматических заболеваний) у одного пациента, осложняет течение и прогноз ХИМ [4, 5]. Курильщики, пациенты с заболеваниями легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и последствия новой коронавирусной инфекции, – одна из наиболее сложных групп для эффективной фармакотерапии. У таких пациентов развивается системный провоспалительный процесс с активацией хронического воспаления и усилением окислительного стресса с прогрессирующим поражением органов-мишеней (сердце, головной мозг)

и вторичной гипоксией [6]. Нарушенная вентиляционная способность легких усиливает гиперкапнию, внося свой вклад в повреждение нейроваскулярной единицы. Дисфункция эндотелия, коррелируемая с повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), запускает процессы гибели нейронов и активации нейродегенеративных процессов [6]. Гипоксия и повреждение нейроваскулярной единицы становятся основными мишенями медикаментозных стратегий цереброваскулярных заболеваний, особенно хронических форм, поскольку до настоящего времени не разработаны единые стандарты, а рациональная терапия складывается из двух направлений – профилактического и нейропротекторного [7]. Монотерапевтическое вмешательство, даже воздействующее на несколько молекулярных мишеней, не всегда позволяет достигать лечебных целей [8]. В Российской Федерации часто применяют препараты пептидного ряда [9]. Истоки нейропептидной терапии относятся к 1973 г., когда сотрудники



Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон совместно со специалистами завода медицинских препаратов Ленинградского мясокомбината им. С.М. Кирова, впоследствии ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), начали разработку группы отечественных препаратов пептидной природы для повышения ресурса организма военнослужащих, находящихся в условиях воздействия неблагоприятных факторов. Сейчас изолированное применение нейропептидов хорошо изучено и имеет большую доказательную базу [9]. Эти биомолекулы обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эфektorными, ноотропными, антиоксидантными, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами. Нейропептиды отличаются высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах и характеризуются небольшим числом побочных реакций. В то же время самостоятельный антигипоксический эффект нейропептидов незначителен, что требует дополнительного использования препаратов других групп [10]. Перспективной считается комбинация нейропептидов и пептидов антигипоксантов-цитопротекторов. Любые представители пептидных препаратов селективно связываются с эндогенными белками, образуя структурные конформации в ответ на различные патологические стимулы, что делает возможным использование терапевтической комбинации пептидных ансамблей [11]. Однако использование комбинации двух или более препаратов, особенно биологических, может нести в себе риск развития нежелательных реакций. Доступные научные публикации содержат ограниченное количество данных, в таких работах отсутствуют четкие рекомендации по комбинированной терапии препаратов указанной группы [12].

Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует эффективность и безопасность комбинации препарата Цитохром С и полипептида коры головного мозга крупного рогатого скота Ренобрейн у пациентки с ХИМ, курением в анамнезе, ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ), длительно принимающей статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Клинический случай

Пациентка К. 63 лет обратилась к терапевту с жалобами на одышку, головную боль, раздражительность, головокружение, повышение артериального давления (АД), потливость, нарушение сна, снижение памяти, нарушение речи по типу «каши во рту», поперхивание при глотании.

Анамнез заболевания. Длительное время отмечает подъем уровня АД до 200/100 мм рт. ст., адаптирована к уровню 140/90 мм рт. ст. Постоянно принимает эналаприл 10 мг (утро/вечер), аторвастатин 40 мг, Кардиомагнил 75 мг. Год назад перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. Лечилась амбулаторно. Вакцинирована. Курит свыше 30 лет.

Обследована терапевтом: АД – 160/90 мм рт. ст., частота дыхания – 22 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 уд/мин. С учетом длительного анамнеза курения, наличия одышки рекомендовано проведение спирометрии и электрокардиографии (ЭКГ).

Заключение исследования функции внешнего дыхания (спирометрии): бронходилатационный тест положительный. Объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких < 0,7 (70%).

Данные ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 82 уд/мин. Электрическая ось сердца нормальная.

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь стадии II, АГ 2-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Дислипидемия. Абдоминальное ожирение 1-й степени.

Сопутствующий: ХОБЛ, стадия II, стабильное течение, с редкими обострениями. ХИМ.

Рекомендована консультация невролога.

Консультация невролога. Пациентка К. 63 лет обратилась с жалобами на постоянную головную боль без четкой локализации, раздражительность, плаксивость, головокружение, потливость, нарушение сна,

Результаты лабораторных исследований

Параметр	Значение	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	155	135–160
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	15	< 0
Креатинин, мкмоль/л	95	44–97
Скорость клубочковой фильтрации (по EPI)/КлКр по Кокрофту – Голту, мл/мин/1,73 м ²	70,3/72	>60
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	52	20–60
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	36	8–40
Общий холестерин, ммоль/л	8,2	2,8–5,2
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,6	Для лиц группы низкого и умеренного риска желательные значения < 3,0 ммоль/л, для лиц группы высокого риска < 2,6 ммоль/л, для лиц группы очень высокого риска < 1,8 ммоль/л > 0,75
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	0,7	При оценке кардиологического риска уровень холестерина ЛПВП > 1,0 ммоль/л у мужчин и > 1,2 ммоль/л у женщин указывает на низкий риск. Низкий уровень холестерина ЛПВП ассоциируется с более высоким сердечно-сосудистым риском
Триглицериды, ммоль/л	5,2	0–2,25
NT-proBNP, пг/мл	100	< 125

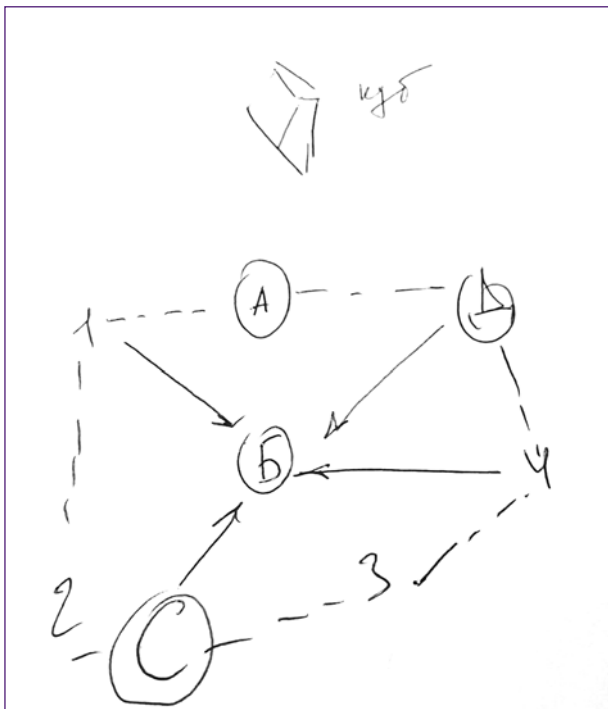
Примечание. Кл/Кр – клиренс креатинина, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.



снижение памяти, нарушение речи по типу «каши во рту», поперхивание при глотании. Объективно: контактна, сконцентрирована на своих жалобах, эмоционально лабильна. Когнитивные функции снижены. Инструкции выполняет с трудом, на вопросы отвечает. Менингеальных знаков

нет. Глазные щели, зрачки S = D. Фотореакции и корнеальные рефлексы сохранены. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицевая мускулатура симметрична. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс сохранен. Парезов нет. Мышечный тонус D = S, не изменен. Сухожильные рефлексы D = S, низкие, рефлекс Бабинского отрицательный с двух сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

При проведении скрининга когнитивных нарушений по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) выявлено снижение концентрации внимания, нарушение зрительно-конструктивных навыков (куб), создания альтернирующих путей, незначительное нарушение беглости речи и памяти. Общий балл тестирования – 25 (рис. 1).



Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентки К. 63 лет (рис. 2): множественные очаги размером от 3 до 6 мм с повышенным МР-сигналом в T2-В/И и в последовательности FLAIR, имеют сосудистый генез. Расширение пространств Вирхова.

Заключение невролога: ХИМ, стадия II, синдром умеренных когнитивных расстройств с сопутствующей патологией АГ, ХОБЛ.

Пациентке рекомендованы:

- Цитохром С по схеме 10 мг внутримышечно утром в течение десяти дней с проведением кожной биопробы до введения;
- Ренобрейн 10 мг внутримышечно днем в течение десяти дней;
- продолжение терапии сопутствующих заболеваний;
- телефонный контроль через два дня после начала терапии для оценки возможных побочных реакций;
- повторная консультация через 14 дней после начала терапии и через месяц по завершении курса.

После 14 дней терапии пациентка почувствовала значительное улучшение в виде уменьшения выраженности одышки, общей слабости, улучшилась концентрация внимания, нормализовались сон и настроение. Пациентка за время терапии не наблюдала побочных эффектов лекарственных препаратов, аллергических реакций.

Через месяц на повторном приеме у невролога отмечала улучшение состояния, полное физическое восстановление (нет слабости, ощущает «прилив сил»), стала лучше усваивать новую информацию, появилась концентрация внимания). При объективной оценке не выявлено отрицательной динамики в неврологическом статусе, значительно улучшились показатели по шкале MoCA, особенно по пунктам, где фиксировалось наименьшее количество баллов (нарушения зрительно-конструктивных навыков (куб), создания альтернирующих путей, нарушение беглости речи и памяти). Общий балл возрос до 27 (рис. 3).

Рекомендованы повторный курс пептидной терапии через шесть месяцев и контроль факторов риска.

Рис. 1. Результаты по MoCA до лечения

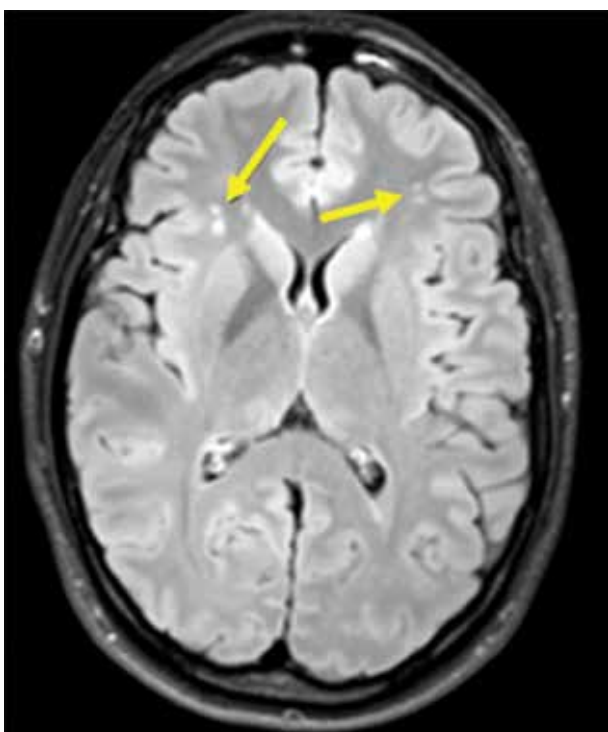


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки



Обсуждение

Выбрать рациональную стратегию медикаментозной терапии коморбидных пациентов – сложная задача реальной клинической практики [13]. Это связано со сложными патогенетическими корреляциями нарушения мозгового кровообращения и патогенезом сопутствующих заболеваний [4]. Пациентка К. 63 лет имела длительный анамнез курильщика (свыше 30 лет), ХОБЛ, АГ. Каждое состояние само по себе провоцирует развитие митохондриальной дисфункции, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока с развитием гипоксии, системного воспаления и окислительного стресса [14]. У курильщиков происходит системная утрата, деградация митохондрий, мутации митохондриальной ДНК [15, 16]. Дефекты в митохондриальных белках приводят к увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), снижению митохондриального дыхания с изменениями клеточного метаболизма, усилением клеточной гибели и апоптоза, что способствует развитию патологических системных повреждений [6]. Системное воспаление инициирует и/или ухудшает сопутствующие состояния, такие как ХОБЛ, АГ, атеросклероз [17]. Сигаретный дым активизирует процессы окислительного стресса, которые характеризуются большим количеством долгоживущих свободных радикалов и АФК. АФК-генерирующие НАДФН-оксидазы относятся к ключевым факторам повреждения головного мозга и сосудов при церебральной ишемии [18]. Наличие у пациентки длительной вторичной гипоксии курильщика и АГ запустило процессы апоптоза со снижением эндогенной защитной системы и активации ядерного редокс-чувствительного транскрипционного фактора (Nrf2) [20]. Таким образом сформировался порочный круг: курение – ХОБЛ – гипоксия – ишемия – ХИМ. Учитывая одну из главных ролей в патогенезе окислительного стресса, в схемы терапии ХИМ обычно включают антиоксиданты. Применение традиционных антиоксидантов у коморбидных пациентов может быть незначительно эффективно из-за избирательного действия (коррекции повреждающего действия АФК, ослабления ингибирования реакций цикла Кребса, повышения использования митохондриями кислорода для предупреждения разобщения окисления/фосфорилирования и стабилизации мембран, стимуляции нейротрансмиттеров) [21, 22]. При длительно протекающих гипоксических состояниях с выраженной клинической картиной (одышка, астения, когнитивные нарушения, инсультподобные состояния), приеме ряда лекарственных препаратов (статины, бета-блокаторы) митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов, происходит истощение системы коферментов. Следовательно, дополнительно необходимо снизить экспрессию цитохрома С как сигнального маркера апоптоза при повреждении мембранных структур клетки для восстановления активного клеточного дыхания. В тканях цитохром С выполняет функцию заместительной терапии компонентов митохондрий. Одна-

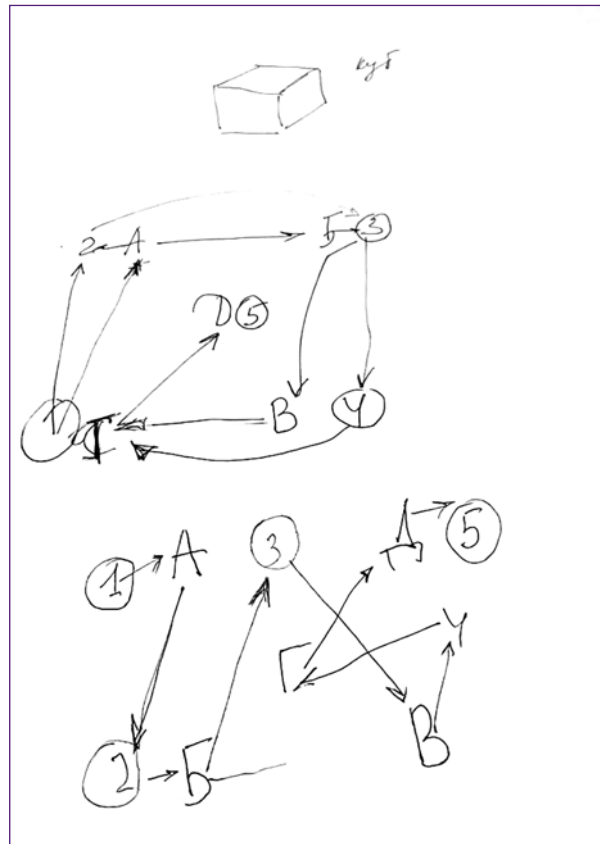


Рис. 3. Результаты по MoCA после лечения

ко в условиях патологического стресса (гипоксии, ишемии, вирусной инфекции) организм не может в полной мере обеспечить себя эндогенными пептидами [23]. Цитохром С активизирует переход железа в составе гема из окисленного состояния Fe (III) в восстановленное Fe (II), усиливая перенос электронов между комплексами кофермента Q – цитохрома С-редуктазы и цитохрома С-оксидазы, не связывая кислород и участвуя в тканевом дыхании [24].

Препарат Цитохром С – биопептид, полученный из сердец крупного рогатого скота. Как любой неспецифический пептид, он способен к селективному связыванию с эндогенными белками [10, 24]. Это классический цитопротектор с выраженным метаболическим эффектом, что позволяет применять его при различных состояниях. Профилактическое введение препарата Цитохром С в клинических и экспериментальных исследованиях ассоциировалось с церебропротективным эффектом при гипоксии мозга, предотвращением или уменьшением патологических процессов (развитие внутриклеточного и внеклеточного отека ткани мозга). При экспериментальном инфаркте головного мозга Цитохром С снижал уровень белка S100b – основного маркера повреждения нервных клеток [24, 25]. Антиоксиданты компенсируют повреждающий эффект окислительного стресса, активируя внутрикле-



точную систему антиоксидантной защиты. Однако стратегии купирования пагубного воздействия только АФК недостаточно для восстановления трофики нейрональной единицы, особенно мозгового нейротрофического фактора, поэтому необходимо регенерировать поврежденные структуры нейронов [26]. Активация нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) происходит путем стимуляции тирозинкиназного рецептора В (TrkB), который является важным сигнальным путем для выживания и нормального функционирования зрелых нейронов. Передача сигналов TrkB и антиоксидантная система дополняют друг друга, одновременная активация этих путей обеспечивает дополнительную многофакторную нейропротекцию, клинически улучшая когнитивные функции и снижая/замедляя выраженность нейродегенерации [27]. Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, обладающих разным сродством к отдельным клеточным рецепторам и обуславливающих в связи с этим разнообразие вызываемых ими эффектов [9]. Небольшие нейропептиды специфически взаимодействуют с соответствующими рецепторами, стимулируют синтез релизинг-активных факторов в соответствующих регионах мозга [26]. Они легко проникают через ГЭБ, активируются в экспрессированных различными патогенами эндотелиальных клетках. Препараты группы нейропептидов характеризуются выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными, ноотропными, антиоксидантными, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами [12].

Препарат Ренобрейн – комплекс водорастворимых нейрополипептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота, является полным аналогом препарата Кортек-

син [28], имеющего большую доказательную базу в терапии ХИМ, когнитивных и астенических расстройств [25]. Ренобрейн, как и Кортексин, «минипептид», способен селективно связываться с нейротрофическими Trk-рецепторами, повышая нейротрофическую активность, может легко проходить через ГЭБ. Основные механизмы подобного феномена, вероятно, связаны с изменением экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, BDNF и фактора роста нервов (NGF). Пептиды Ренобрейна оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое влияние на клетки, стимулируя рост нейритов или снижая гибель нейронов, клинически улучшая когнитивные функции и уменьшая проявления астении. Дополнительным положительным свойством пептидов является то, что, вероятно, проходя через ГЭБ, препараты данной группы обеспечивают более быструю доставку других лекарственных средств [29]. Комбинация пептидных препаратов Цитохрома С и Ренобрейна позволила суммировать лечебные эффекты неселективных цитопротекторов с выраженными антигипоксическими свойствами и нейропротекторов, воздействующих на нейропластичность и нейротрофику, и соответственно добиться значимого клинического результата у пациентки К., что особенно актуально у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [30].

Заключение

В реальной клинической практике использование комбинации пептидов при любой неврологической патологии на начальных или более поздних стадиях позволит уменьшить риск развития полипрагмазии у коморбидных пациентов и повысит эффективность нейропротекции [31]. В то же время необходимо дальнейшее изучение совместного применения препаратов этой группы для выработки оптимальных схем терапии. *

Литература

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (10): 795–820.
2. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. Росстат. М., 2021 // rosstat.gov.ru/folder/12781 (дата обращения – 22.07.2022).
3. Tong X., Yang Q., Ritchey M.D., et al. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev. Chronic Dis.* 2019; 16: 180411.
4. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 71–79.
5. Portegies M.L., Lahousse L., Joos G.F., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: The Rotterdam Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (3): 251–258.
6. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (10): 122–130.
7. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии головного мозга. *Врач.* 2008; 8: 27–32.
8. Golanov E.V., Regnier-Golanov A.S., Britz G.V. Conditioning medicine multifactorial neuroprotection: does the brain have an answer? *Conditioning Medicine.* 2019; 2 (2): 75–89.
9. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина.* 2020; 98 (3): 165–177.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (8): 42–50.
11. Zhou X., Smith Q.R., Liu X. Brain-penetrating peptides and peptide-drug conjugates for overcoming the blood-brain barrier and combating diseases of the central nervous system. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2021; 13 (4): e1695.

Цитохром С

Оригинальный антигипоксанта с двойным механизмом действия



ЭНЕРГИЯ КЛЕТКИ



БЫСТРОЕ

развитие эффекта и снятие неврологической симптоматики¹



БЕЗОПАСНОЕ

комбинирование с базовыми препаратами^{1,2}



ОПТИМАЛЬНОЕ

курсовое лечение (10 инъекций)²

¹ Отчет о научно-исследовательской работе к договору № 0108-ДФ/2018 от 15 октября 2018 года. Изучение специфической фармакологической активности лекарственного препарата цитохром С, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс. В.А Кашкин, 2019.
² Инструкция по медицинскому применению.

РУ ЛСР-008117/08

Ренобрейн®

Полипептид для активации и защиты нейронов



НОВИНКА 2022

ЖНВЛП

ВХОДИТ В КР МЗ РФ¹



ПОВЫШАЕТ

выживаемость нейронов и активирует их метаболизм²



ЗАЩИЩАЕТ

нейроны от поражения различными факторами²



УВЕЛИЧИВАЕТ

доступность терапии³

¹ Входит в клинические рекомендации МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 г.
² В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Ренобрейн®СМ
³ В соответствии с зарегистрированной ценой ЖНВЛП

РУ ЛП-008298 от 24.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



12. Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg. Med. Chem.* 2018; 26 (10): 2700–2707.
13. Путилина М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт. Две стороны одного процесса: хроническое воспаление и окислительный стресс. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 30–34.
14. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Особенности развития митохондриальной дисфункции при гипоксических состояниях. *International Scientific Review.* 2016; 12 (2): 249–251.
15. Kaisari S., Rom O., Aizenbud D., Reznick A.Z. Involvement of NF-kappaB and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 7–17.
16. Thyagarajan D. *Mitochondrial disease / Neurological Therapeutics Principles and Practice.* Ed. J.H. Noseworthy. 2nd ed. Abingdon: Informa Healthcare. 2006; 152: 1743–1758.
17. Zhunina O.A., Yabbarov N.G., Grechko A.V., et al. The role of mitochondrial dysfunction in vascular disease, tumorigenesis, and diabetes. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 671908.
18. Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci. (Lond.)* 2016; 130 (13): 1039–1050.
19. He F., Ru X., Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (13): 4777.
20. Mick D., Fox T., Rehling P. Inventory control: cytochrome c oxidase assembly regulates mitochondrial translation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011; 12 (1): 14–20.
21. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 4 (5): 905–912.
22. Chertkova R.V., Brazhe N.A., Bryantseva T.V., et al. New insight into the mechanism of mitochondrial cytochrome c function. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0178280.
23. Путилина М.В. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (23): 28–32.
24. Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение специфической фармакологической активности препарата Цитохром С, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс». Ленинградская область, 2019.
25. Hannan M.A., Dash R., Sohag A.A.M., et al. Neuroprotection against oxidative stress: phytochemicals targeting TrkB signaling and the Nrf2-ARE antioxidant system. *Front. Mol. Neurosci.* 2020; 13: 116.
26. Путилина М.В., Мутовина З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (1): 84–90.
27. Soudy R., Kimura R., Patel A. Short amylin receptor antagonist peptides improve memory deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Sci. Rep.* 2019; 9: 10942
28. [grls.rosminzdrav.ru/ForumTopic.aspx?idTopic=11928](https://rosminzdrav.ru/ForumTopic.aspx?idTopic=11928).
29. Lee J., Kim C. Peptide materials for smart therapeutic applications. *Macromol. Res.* 2021; 29: 2–14.
30. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020; 120 (8): 58–64. HYPERLINK "<https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258%5b>" <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
31. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 71–79.

Experience in the Rational Use of a Combination of Peptide Drugs in Comorbid Patients with Chronic Cerebral Ischemia

M.V. Putilina, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina V. Putilina, profput@mail.ru

Therapy of chronic cerebral ischemia in comorbid patients is one of the most urgent problems of modern medicine. This is due primarily to the multifactorial etiology and complex pathogenesis of this condition. In the Russian Federation, peptide preparations are often used. The isolated use of neuropeptides is well studied and has a large evidence base. However, there is little data on the combined use of these drugs, therefore, the experience of using a peptide therapeutic ensemble is of particular scientific and clinical interest. The presented clinical case illustrates the rational, effective and safe use of the combination of Cytochrome C with the neuropeptide Renobrain in a patient diagnosed with CCI, a long history of smoking, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension in a patient taking statins, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors.

Key words: chronic cerebral ischemia, chronic obstructive pulmonary disease, smoking, peptide drugs, neuropeptides, Cytochrome C, Renobrain