

## ЛЕКЦИЯ

## Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления

И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов

ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Для корреспонденции:**  
И.Н.Самарцев. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. alpinaiigor@mail.ru

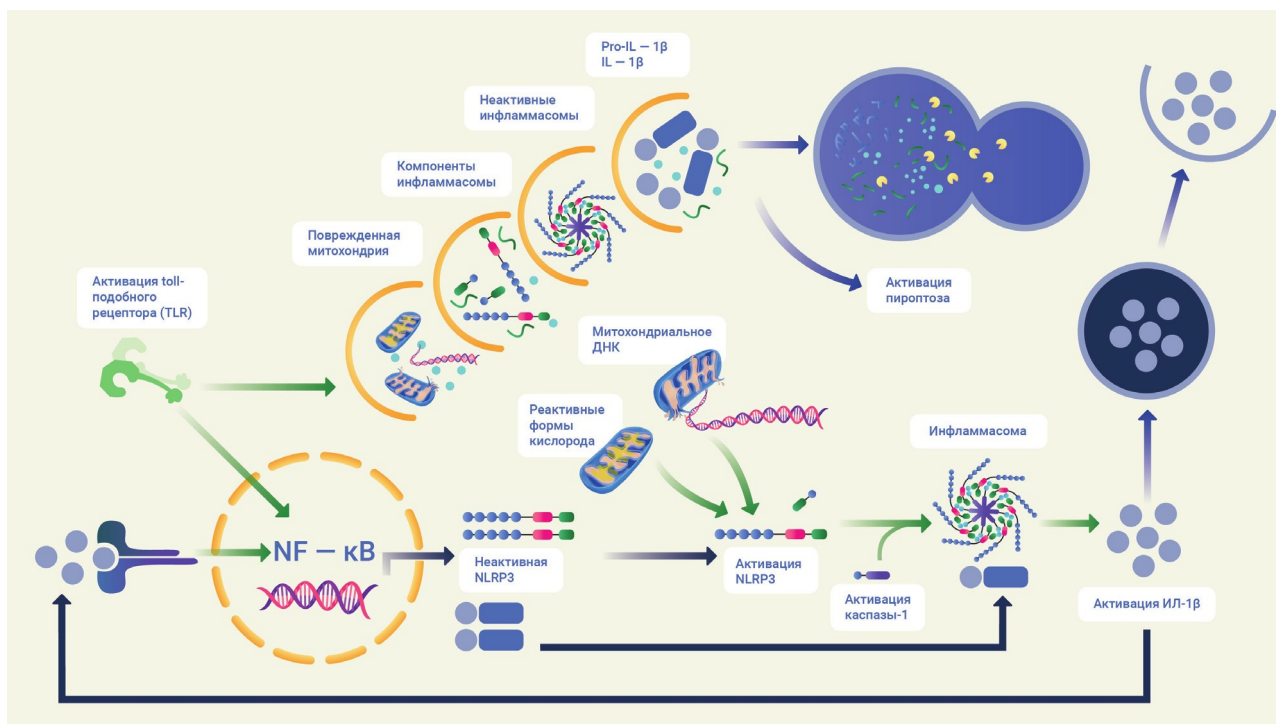
**Для цитирования:**  
Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления. *Клинический фармакологический журнал* 2022;31(3):4-8 [Samartsev IN, Zhivolupov SA. New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):4-8 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-4-8.

Высокая частота инсульта во всем мире требует пересмотра современной доктрины ведения больных с цереброваскулярной патологией. В частности, очевидно, что только агрессивная коррекция факторов риска сосудистой патологии не позволяет гарантированно предотвратить острое нарушение мозгового кровообращения, которое является промежуточной или конечной стадией цереброваскулярной патологии. В связи с этим применение в клинической практике нейропротекторов, к которым относится винпоцетин, является аргументированным решением проблемы повышения толерантности мозговой ткани к гипоксии. Винпоцетин, производное алкалоида винкамина, широко используется во многих странах для лечения цереброваскулярных заболеваний, в том числе хронической ишемии головного мозга (ХИМ). Основным механизмом действия препарата традиционно связывают с ингибированием фосфодиэстеразы и потенциалзависимых  $Na^+$ -каналов. Недавние исследования показали ряд новых терапевтических эффектов винпоцетина, в том числе стимуляцию нейропластичности за счет влияния на мозговой нейротрофический фактор и ингибирования нейровоспаления. Последний механизм реализуется путем воздействия на NF- $\kappa$ B, что подавляет экспрессию NF- $\kappa$ B-зависимых провоспалительных молекул и препятствует формированию NLRP3 инфламмосомы. Эти данные позволяют по-новому оценить эффективность нейропротекторов, используемых для профилактики и лечения цереброваскулярных расстройств.

**Ключевые слова.** *Хроническая ишемия головного мозга, винпоцетин, нейровоспаление, NF- $\kappa$ B, инфламмосома.*

**Х**роническая ишемия головного мозга (ХИМ), или дисциркуляторная энцефалопатия, является одной из наиболее обсуждаемых в профессиональных кругах неврологических проблем. Это связано, прежде всего, с широкой распространенностью данной патологии. По данным Министерства Здравоохранения РФ [1], в нашей стране в 2017 г. количество пациентов с диагнозом “Другие цереброваскулярные заболевания” составило более 5500 человек на 100 тыс взрослого населения. До настоящего времени точные патофизиологические механизмы поражения вещества головного мозга при данном заболевании остаются неизвестными. Доминировавшая ранее концепция о персистирующей церебральной гипоперфузии вследствие локальных стенозов магистральных артерий уступила место концепции микроангиопатии (так называемой “болезни малых сосудов”). Предполагается, что при данной патологии под воздействием внешних факторов риска, а также вследствие генетически детерминированной толерантности мозговой ткани к гипоксии возникает многоочаговое или диффузное поражение головного мозга с формированием триады ведущих симптомов – когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости и аффективных расстройств.

Одним из наименее исследованных механизмов развития клинических проявлений ХИМ является нейровоспаление – персистирующий субклинический воспалительный процесс в веществе головного мозга, возникающий в ответ на разрушение цитоскелета нейронов. Ранее предполагалось, что нейровоспаление реализуется через цитоток-



**Рис.1. Схематическое описание процесса образования инфламмосомы.** Лиганды toll-подобного рецептора (TLR) выступают в качестве инициирующего сигнала для увеличения концентрации в мозговой ткани ряда известных цитокинов. Эти молекулы индуцируют активацию сигнального пути через NF-κB, который мигрирует в ядро клетки и активирует экспрессию NLRP3. Олигомеризация NLRP3 и молекул ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain – белка-адаптера с доменом активации каспазы) завершает процесс образования инфламмосомы NLRP3. Внутри нее образуется активная каспаза-1, которая, в свою очередь, запускает программу пироптоза (более подробное описание в тексте).

сический ответ клеток микроглии и окислительный стресс, однако в настоящее время фокус большинства исследований в этой области сместился на изучение астроглиальной активации, сопровождающейся локальной гиперпродукцией цитокинов и формированием внутриклеточных комплексов (инфламмасом). Традиционно “визитной карточкой” нейровоспаления считают экспонентное интракраниальное увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), хемокинов (CCL2, CCL5, CXCL1), индукцию экспрессии молекул адгезии, активацию ряда ферментов (индуцибельной NO-синтазы, циклооксигеназы, миелопероксидазы и др.), а также образование низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксида азота, реактивных форм кислорода, эйкозаноидов и др.). Этот патофизиологический каскад приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем индуцирует нейрональный апоптоз и глиоз [2].

Более сложным представляется процесс образования инфламмасомы. Ряд клеток микроглии и астроцитов несут на своей поверхности специализированные “паттернраспознающие рецепторы” (pattern-recognizing receptors – PRR). К семейству PRR принадлежат в том числе особые рецепторы – NLR – nucleotide-binding

leucine-rich repeat containing (связывающие нуклеотид и содержащие обогащенные лейцином повторы). Основной функцией NLR является распознавание микробных белков или молекулярных структур, образующихся при повреждении компонентов цитоскелета. Термином “инфламмосома” обозначают макромолекулярные образования, формирующиеся после активации различных видов NLR (рис. 1). Их именуют по типу белка NLR, входящего в их состав (например, NLRP1, NLRP3, NLRC4, NLRC5 и др.). Наиболее изучена NLRP3 инфламмосома, ответственная за развитие нейровоспаления при ряде нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга [3]. Для активации “сборки” NLRP3 инфламмосомы необходимы два сигнала. В качестве первого сигнала (“инициирующего”) выступает увеличение концентрации в мозговой ткани ряда известных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1α и ИЛ-1β, лигандов toll-подобного рецептора (TLR) и др., что наблюдается, например, при менингоэнцефалите, черепно-мозговой травме, инсульте, рассеянном склерозе. Эти молекулы индуцируют активацию сигнального пути через NF-κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза, а также клеточного цикла. В неактивном состоянии NF-κB находится в цитоплазме и образует мультибелковый комплекс с ингибитор-

ной субъединицей – IκB (inhibitor of κB). При стимуляции внешними раздражителями происходит активация ряда киназ IκB, которые объединяются в единый комплекс – IKK (κB kinase complex). Активированный комплекс IKK высвобождает NF-κB, который затем мигрирует в ядро клетки, взаимодействует с κB в промоторной зоне различных генов воспалительного ответа и активирует их транскрипцию [4]. Среди прочих усиливается экспрессия NLRP3. Этот процесс получил название “priming” инфламмосомы (от англ. “*вставленные запала*”). Второй сигнал обеспечивают внеклеточные молекулы АТФ, порοобразующие токсины, а также кристаллы различных веществ (например, холестерина). Они вызывают олигомеризацию NLRP3 и молекулы ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain – белка-адаптера с доменом активации каспазы), что в итоге завершает процесс образования NLRP3 инфламмосомы [5]. Внутри ее аутопротеолиз прокаспазы-1 приводит к образованию активной каспазы-1, которая, в свою очередь, запускает программу пироптоза – особой формы гибели клетки в очаге воспаления.

Для пироптоза характерны быстрое разрушение плазматической мембраны, фрагментация ДНК и выделение флогогенного содержимого цитозоля клетки во внешнюю среду. По своим морфологическим признакам и механизмам развития пироптоз резко отличается от апоптоза, некроза и других форм гибели клетки. Он наблюдается как в клетках глии, так и в нейронах [6]. Таким образом, бесконтрольная или персистирующая активация инфламмосом представляет собой важный механизм нейровоспаления, возникающего при ишемическом поражении головного мозга в случае инсульта или ХИМ.

Современная стратегия лечения пациентов с ХИМ заключается в воздействии на модифицируемые факторы риска развития цереброваскулярной патологии (отказ от курения, снижение массы тела, увеличение двигательной активности и т.д.) и поиске нейропротекторов, позволяющих активизировать церебральный кровоток и/или метаболические процессы в головном мозге, повысить толерантность мозговой ткани к гипоксии, усилить нейропластические изменения в нейронных центрах, активно подавить нейровоспаление.

Среди нейропротекторов, представленных на фармацевтическом рынке, особое место занимает Кавинтон (винпоцетин). Согласно традиционному представлению, основной механизм действия винпоцетина связан с ингибированием фосфодиэстеразы (фермента, регулирующего содержание циклических нуклеотидов в тканях организма человека) и потенциалзависимых Na<sup>+</sup>-каналов, что позволяет ему непосредственно действовать на глутаматные рецепторы, ингибировать перекисное окисление липидов и тормозить агрегацию тромбоцитов [7,8]. Препарат, взаимодействуя с мембранами эритроцитов, увеличивает их деформируемость и в дозе 10 мг превосходит по эффективности ницерголин в дозе 20 мг и пентоксифиллин в дозе 300 мг [9].

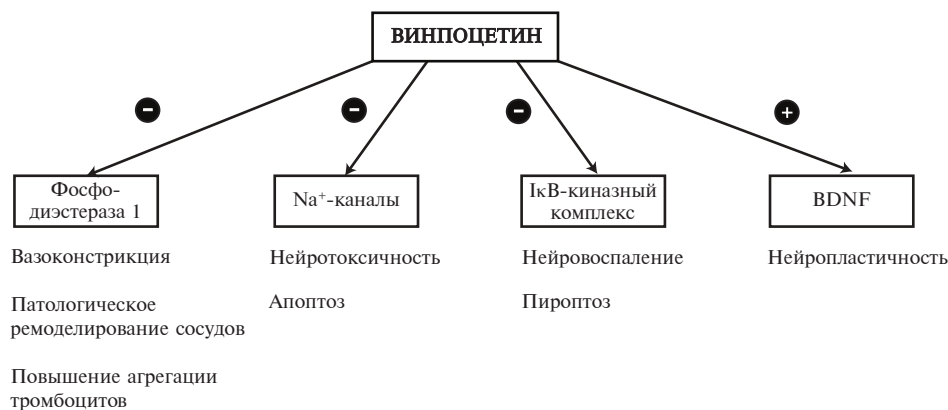
Винпоцетин вызывает “управляемую” вазодилатацию спазмированных сосудов, действуя на артерии головного мозга как с повышенным, так и пониженным тонусом, восстанавливая способность к ауторегуляции церебрального кровообращения и предотвращая развитие вазоконстрикторных реакций, а также феномена “no-reflow” [10]. Применение винпоцетина значительно замедляло утолщение стенки сосудов и образование неointимы в сонных артериях мышей после их повреждения лигированием, а также значимо подавляло спонтанное ремоделирование эксплантатов подкожной вены человека в модели *ex vivo* [11]. У крыс с экспериментально индуцированным сахарным диабетом использование винпоцетина позволяло предотвратить гиперплазию неointимы сонных артерий после их повреждения методом баллонной дилатации [12]. Ингибирующее действие винпоцетина на рост гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудов, по-видимому, связано со специфическим подавлением активности фосфодиэстеразы 1A или фосфодиэстеразы 1C [13].

Анализ результатов исследований последних лет позволил значительно расширить горизонт представлений о механизмах саногенетического действия винпоцетина, в том числе за счет его влияния на нейропластичность. Так, в ряде работ было показано, что препарат препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и увеличивает рост дендритных шипиков [14,15]. Кроме того, винпоцетин индуцирует экспрессию мозгового нейротрофического фактора – BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Эти данные послужили убедительным доказательством терапевтической эффективности препарата за счет модуляции нейропластичности головного мозга (изменения активности нервных клеток и образования новых нейрональных связей и ассоциаций) [16,17].

И, наконец, еще одной мишенью терапевтического действия винпоцетина является нейровоспаление. Эффект винпоцетина в этом отношении реализуется через ингибирование NF-κB-зависимого воспалительного ответа. Препарат прямо взаимодействует с IKK, что было доказано в исследованиях *in vitro*, проведенных на культуре эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, макрофагов и моноцитов, [18], нейтрофилов [19], эпителиальных клеток [20], клеток микроглии головного мозга [21], а также плазматоидных дендритных клеток [22]. Винпоцетин ослабляет IKK-опосредованное фосфорилирование IκB, что повышает ее стабильность и приводит к связыванию IκB с NF-κB с последующим подавлением экспрессии NF-κB-зависимых провоспалительных молекул, в том числе препятствует формированию NLRP3 инфламмосомы [20].

Следует отметить, что влияние винпоцетина на торможение NF-κB-зависимой транскрипционной активности опосредовано за счет отдельного механизма, независимого от подавления фосфодиэстеразы и потен-

## ЛЕКЦИЯ



**Рис. 2. Мультимодальное действие винпоцетина и его фармакологические мишени.** Фосфодиэстераза 1 (регуляция вазоконстрикции, ремоделирования сосудистой стенки, агрегации тромбоцитов); 2. Потенциалзависимые  $\text{Na}^+$ -каналы (нейротоксичность и клеточная гибель); 3.  $\text{I}\kappa\text{B}$ -киназный комплекс (регуляция клеточного воспалительного ответа); 4. Мозговой нейротрофический фактор (модуляция нейропластичности). BDNF - мозговой нейротрофический фактор.

циалзависимых  $\text{Na}^+$ -каналов. Это было доказано в экспериментальном исследовании, предполагавшем последовательное применение IC86340 и тетродотоксина – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы и  $\text{Na}^+$ -каналов, соответственно, которые, как оказалось, не оказывают влияния на NF- $\kappa\text{B}$ -опосредованную транскрипционную активность [18]. Противовоспалительные эффекты винпоцетина также были установлены в ходе различных исследований *in vivo*. В модели церебральной ишемии-реперфузии у крыс было обнаружено, что уровни NF- $\kappa\text{B}$  и ФНО- $\alpha$  связаны с изменениями степени отека головного мозга и объема зоны церебрального инфаркта [23]. Авторы продемонстрировали ингибирование экспрессии NF- $\kappa\text{B}$  и ФНО- $\alpha$ , а также уменьшение воспалительной реакции после церебральной ишемии-реперфузии на фоне применения винпоцетина. Еще важнее, что противовоспалительный эффект винпоцетина был подтвержден в многоцентровом исследовании с участием 60 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (рандомизированное клиническое исследование CAVIN) [24]. В группе пациентов, получавших винпоцетин, было установлено не только значительно лучшее восстановление неврологических функций, но и снижение активности NF- $\kappa\text{B}$  и экспрессии провоспалительных медиаторов. Кроме того, винпоцетин оказался эффективным и в других моделях воспалительных реакций у животных, таких как липополисахарид-индуцированная гипералгезия [19], средний отит у мышей [25] и острое повреждение почек [26].

### Заключение

Воспалительные механизмы играют важную роль в развитии различных заболеваний нервной системы, в том числе цереброваскулярной патологии. Данное обстоятельство открывает новые перспективы в поиске эффективных нейропротекторов для совершенствова-

ния подходов к профилактике и лечению цереброваскулярных заболеваний. Винпоцетин является лекарственным препаратом с мультимодальным действием, направленным на различные патофизиологические мишени (рис. 2). Его терапевтические эффекты, включая сосудорасширяющий, антиоксидантный, противовоспалительный, антитромботический и стимуляцию нейропластичности, реализуются одновременно, вызывая синергетическое воздействие на головной мозг, что крайне актуально в лечении ХИМ как многофакторного цереброваскулярного заболевания. Молекулярные механизмы, лежащие в основе некоторых фармакологических эффектов винпоцетина, требуют дальнейшего изучения. Успешная разработка линий генетически модифицированных животных, включая knock-out мышей с избирательной инактивацией генов, кодирующих ряд изоформ фосфодиэстеразы (например, семейства PDE1),  $\text{I}\kappa\text{B}$ , BDNF и натриевых каналов, будет способствовать уточнению механизмов действия препарата.

### Конфликт интересов: нет.

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. М.: 2018. 13 с. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.
2. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem* 2016;139 (Suppl 2):136-53.
3. Davis BK, Wen H, Ting JP-Y. The Inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Ann Rev Immunol* 2011;29:707-35.
4. Rothwarf DM, Karin M. The NF- $\kappa\text{B}$  activation pathway: A paradigm in information transfer from membrane to nucleus. *Sci STKE* 1999;1999(5):RE1.
5. Embry CA, Franchi L, Nunez G, Mitchell TC. Mechanism of impaired NLRP3 inflammasome priming by monophosphoryl lipid A. *Sci Signal* 2011;4:ra28.
6. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:99-109.
7. Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology (Berlin)* 1990;101:147-59.
8. Kuzuya F. Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Thromb Haemostasis* 1985;33(1):22-34.
9. Hayakawa M. Comparative efficacy of vinpocetine, pentoxifylline and nicergoline on red blood cell deformability. *Arzneimittelforschung* 1992;42:108-10.
10. King GA. Protective effects of vinpocetine and structurally related drugs on the lethal consequences of hypoxia in mice. *Arch Int Pharmacodyn* 1987;286:299-307.
11. Cai Y, Knight WE, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular



- remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J. Pharmacol Exp Ther* 2012;343:479–88.
12. Wang K, Wen L, Peng W, et al. Vinpocetine attenuates neointimal hyperplasia in diabetic rat carotid arteries after balloon injury. *PLoS One* 2014;9:e96894.
  13. Nagel DJ, Aizawa T, Jeon K-I, et al. Role of nuclear  $Ca^{2+}$ /calmodulin-stimulated phosphodiesterase 1A in vascular smooth muscle cell growth and survival. *Circ Res* 2006;98:777–84.
  14. Gulyás B, Tóth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [ $^{11}C$ ] vinpocetine. *J Neurol Sci* 2012;320:110–17.
  15. Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В. и др. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(4):18–24 [Skoromets AA, Aliev KT, Lala - yan TV, et al. Cognitive functions and treatment of their impairment in elderly patients with the vertebrobasilar insufficiency *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2013;113(4):18–24 (In Russ.)].
  16. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорт) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и его влияние на концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме. *Клин фармакол тер* 2016;1:48–53 [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. The effectiveness of Vinpocetine (Cavinton Comfort) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy and its effect on the concentration of brain neurotrophic factor (BDNF) in plasma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2016;1:48–53 (In Russ.)].
  17. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬ-ВЕИС). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(1):36–47 [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Butakova YS, et al. Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study). *Neurology Neuropsychiatry Psychosomatics* 2019;11(1):36–47 (In Russ.)].
  18. Jeon K-I, Xu X, Aizawa T, et al. Vinpocetine inhibits NF-kappaB-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:9795–800.
  19. Ruiz-Miyazawa KW, Pinho-Ribeiro FA, Zarpelon AC, et al. Vinpocetine reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory pain and neutrophil recruitment in mice by targeting oxidative stress, cytokines and NF-kappaB. *Chem-Biol Interact* 2015;237:9–17.
  20. Liu RT, Wang A, To E, et al. Vinpocetine inhibits amyloid-beta induced activation of NF-kappaB, NLRP3 inflammasome and cytokine production in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2014;127:49–58.
  21. Zhao YY, Yu JZ, Li QY, et al. TSPO-specific ligand vinpocetine exerts a neuroprotective effect by suppressing microglial inflammation. *Neuron Glia Biol* 2011;7:187–97.
  22. Feng X, Wang Y, Hao Y, et al. Vinpocetine inhibited the CpG oligodeoxynucleotide-induced immune response in plasmacytoid dendritic cells. *Immunol Investig* 2017;46:263–73.
  23. Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett* 2014;566:247–51.
  24. Zhang W, Huang Y, Li Y, et al. Efficacy and safety of vinpocetine as part of treatment for acute cerebral infarction: a randomized, open-label, controlled, multi-center CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) trial. *Clin Drug Investig* 2016;36:697–704.
  25. Lee JY, Komatsu K, Lee BC, et al. Vinpocetine inhibits Streptococcus pneumoniae-induced upregulation of mucin MUC5AC expression via induction of MKP-1 phosphatase in the pathogenesis of otitis media. *J Immunol* 2015;194:5990–8.
  26. Fattori V, Borghi SM, Guazelli CFS, et al. Vinpocetine reduces diclofenac-induced acute kidney injury through inhibition of oxidative stress, apoptosis,

cytokine production, and NF-kappaB activation in mice. *Pharmacol Res* 2017;120:10–22.

## New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov

Neurology Department of Military Medical Academy, St-Petersburg, Russia

The high prevalence of stroke worldwide requires a revision of the modern doctrine of the management of patients with cerebrovascular disease. It is obvious that only aggressive modification of risk factors for vascular pathology does not guarantee the prevention of acute cerebrovascular accident, which is an intermediate or final stage of cerebrovascular disease. In this regard, the use of neuroprotectors, including vinpocetine, can increase the tolerance of brain tissue to hypoxia. Vinpocetine, a derivative of the alkaloid vincamine, inhibiting phosphodiesterase and voltage-dependent  $Na^{+}$ -channels is widely used in many countries for the treatment of cerebrovascular diseases, including chronic cerebral ischemia. Recent studies have identified a number of new therapeutic effects of vinpocetine, including stimulation of neuroplasticity via brain-derived neurotrophic factor and inhibition of neuroinflammation. The latter mechanism is mediated by the effect on NF- $\kappa$ B that suppresses the expression of NF- $\kappa$ B-dependent pro-inflammatory molecules and prevents the formation of NLRP3 inflammasome. New data allow to reconsider the place of vinpocetine in the prevention and treatment of cerebrovascular disorders, and to recommend its use in a wide range of patients with chronic cerebral ischemia.

**Key words.** *Chronic cerebral ischemia, vinpocetine, neuroinflammation, NF- $\kappa$ B, inflammasomes.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.N. Samartsev. Acad. Lebedev, 6, St-Petersburg, 194044, Russia. alpinaigor@mail.ru.

**To cite:** Samartsev IN, Zhivolupov SA. New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):4-8 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-4-8.