

## Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению

М.М. ТАНАШЯН, О.В. ЛАГОДА, К.В. АНТОНОВА

Научный центр неврологии РАМН, Москва

### Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches

M.M. TANASHYAN, O.V. LAGODA, K.V. ANTONOVA

Neurology Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Метаболический синдром является фактором риска развития острых и хронических цереброваскулярных заболеваний. Развивающийся в этих условиях окислительный стресс способствует прогрессированию церебральной ишемии, что вызывает необходимость коррекции выявленных биохимических нарушений. Применение препаратов антиоксидантного действия у больных цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом способствует уменьшению таких основных проявлений последнего, как инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, гипергликемия. В статье представлены результаты клинического исследования препарата мексидол у 40 больных 50—70 лет с хронической цереброваскулярной патологией. Обсуждается перспектива применения этой группы препаратов в качестве универсального нейропротектора.

**Ключевые слова:** ишемические цереброваскулярные заболевания, антиоксидантная терапия, метаболический синдром, мексидол.

Metabolic syndrome is a risk factor for acute and chronic cerebrovascular diseases. The development of oxidative stress promotes the progression of cerebral ischemia and treatment of the biochemical disturbances is needed. Use of antioxidants in patients with cerebrovascular diseases and metabolic syndrome reduce such symptoms as insulin resistance, hyperglyceridemia, hyperglycemia. The authors present results of a clinical study of mexidol in 40 patients, aged from 50 to 70 years, with chronic cerebrovascular pathology. Perspectives of using this group of drugs as universal neuroprotectors are discussed.

**Key words:** ischemic cerebrovascular diseases, antioxidant treatment, metabolic syndrome, mexidol.

Известно, что наиболее частой причиной развития ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) является атеросклероз сосудов головного мозга, а при наличии метаболического синдрома риск их развития значительно возрастает. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение прогрессирования этих заболеваний и улучшение качества жизни таких больных является одной из важнейших задач неврологии.

Термином метаболический синдром (МС) обозначается сочетание различных физиологических аномалий метаболического генеза. В понятие МС входит набор факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: абдоминального ожирения, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений системы гемостаза и хронического субклинического воспаления, объединенных общей патогенетической составляющей — инсулинорезистентностью (ИР) [15]. ИР играет ведущую роль в патогенезе МС, причем частота и степень выраженности ее возрастают по мере увеличения массы тела и характера перераспределения жира с формированием абдоминального типа ожирения. До сих пор точно неизвестны причины возникновения ИР, в развитии которой большое

значение имеет сложное взаимодействие наследственных и средовых факторов [19].

Патогенетические механизмы МС реализуются на клеточно-молекулярном уровне и затрагивают в первую очередь нервную систему, функцией которой является управление и регуляция деятельности других органов. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с МС в 2—3 раза выше, чем у людей того же возраста, не обремененных этой патологией [18]. В связи с этим проблема МС требует мультидисциплинарного подхода.

В патогенезе как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии, важное значение играет дефицит кислорода, который приводит к ограничению аэробного образования энергии вследствие нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий. В результате происходит накопление активных форм кислорода, истощение запасов эндогенных антиоксидантов и активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, что может приводить к гибели клеток мозга [14, 16]. В ряде экспериментальных работ было показано существенное значение окислительного стресса в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения. Ишемия мозга инициирует

каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. Основные механизмы нейронального повреждения включают истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукцию активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса, который характеризуется повышенным образованием свободных радикалов и снижением активности антиоксидантной системы [1, 3]. При хронических формах цереброваскулярной патологии, как и при острых нарушениях мозгового кровообращения, также отмечается активизация процессов ПОЛ. В свою очередь окислительный стресс играет роль в развитии и нарастании ИР. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов при истощении или недостаточности системы антиоксидантной защиты, повышение активности полиолового пути метаболизма глюкозы и изменение синтеза простанойдов способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса [2].

При МС ИР сопровождается воспалением и усилением свободнорадикального окисления. На фоне снижения чувствительности к инсулину возрастают сывороточные концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 и С-реактивного белка, другие проявления усиления свободнорадикального окисления и воспаления: повышенное образование активных форм кислорода, фактора транскрипции NFκB, матриксных металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов, способствуя атерогенезу, что сопряжено с возрастанием риска сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Дисфункция эндотелия, приводящая к нарушениям процессов регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости и активации тромбоцитов, характеризует уже ранние этапы развития сахарного диабета (СД), предшествуя развитию макро- и микроангиопатий. Под влиянием комплекса характерных для синдрома ИР гормонально-метаболических нарушений функция эндотелия претерпевает сложные изменения, что в итоге приводит к преобладанию вазоконстрикции и создает предпосылки для раннего развития атеросклеротических изменений.

Роль, которую играет окислительный стресс в развитии как хронических ЦВЗ, так и МС, вызывает необходимость поиска способов коррекции выявленных нарушений у таких пациентов. Для замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга у больных МС и СД 2-го типа очевидна необходимость применения мер, направленных на коррекцию метаболических нарушений (нарушений жирового и углеводного обмена), ИР, а также и на коррекцию изменений гемореологии и гомеостаза. Комплексное воздействие на основные звенья патогенеза ЦВЗ необходимо для улучшения прогноза и качества жизни пациента. Следует отметить, что больным с МС предлагают лишь модифицировать образ жизни и проводят медикаментозное лечение отдельных его составляющих. Единый подход к лечению МС не разработан. Помимо специфической терапии, у пациентов с ЦВЗ на фоне МС вдвойне оправдано назначение препаратов метаболического и антиоксидантного ряда, доказавших свою эффективность у пациентов с ЦВЗ, при этом с возможностью коррекции ИР. На сегодняшний день нако-

плен большой опыт использования в ангионеврологии производных 3-оксипиридина, обладающих хорошим антиоксидантным действием [9].

Как показали исследования, сосудисто-метаболическая терапия, направленная на улучшение кровоснабжения мозга, не всегда препятствует нарастанию окислительных повреждений в организме пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, что определило необходимость поиска препаратов, избирательно корригирующих эти процессы. В течение последних 20 лет в Научном центре неврологии РАМН разрабатываются принципы антиоксидантной терапии у пациентов как с острыми, так и хроническими формами сосудистой мозговой недостаточности — дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и последствиями нарушений мозгового кровообращения. В результате этих исследований была определена антиоксидантная активность ряда лекарственных препаратов при лечении ЦВЗ [10, 12, 13]. К числу таких препаратов относится мексидол.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. Действие мексидола заключается в антиоксидантном и мембрано-протекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий [4].

В клиническом исследовании И.Н. Смирновой и соавт. [11], включавшем пациентов с нарушением мозгового кровообращения, было показано, что применение мексидола у больных хроническими ЦВЗ приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии — астенического синдрома, аффективных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений. В ходе работы была установлена зависимость клинической эффективности препарата от исходного состояния процессов ПОЛ. Показано, что у больных (23 пациента), получавших лечение мексидолом, имеется статистически значимая зависимость между степенью регресса неврологических симптомов в баллах и исходным уровнем гидроперекисей липидов ( $r=0,41$ ;  $p=0,02$ ), в то время как в группе сравнения (20 пациентов) аналогичной зависимости выявлено не было ( $r=-0,08$ ,  $p>0,05$ ) (рис. 1). Отмечена также четкая тенденция к обратной корреляции между степенью клинического улучшения в результате лечения мексидолом и эндогенной антиоксидантной активностью ( $r=-0,35$ ;  $p=0,058$ ).

Максимальный терапевтический эффект мексидола наблюдался у больных с изначально повышенным содержанием продуктов ПОЛ и истощенной антиоксидантной защитой, что свидетельствует в пользу большой роли окислительного стресса в патогенезе хронических ЦВЗ. Таким образом, на основании проведенного исследования было показано, что биохимической основой терапевтического действия мексидола является его антиокси-

дантная активность: мексидол существенно уменьшает повреждение липопротеиновых структур, восстанавливая активность эндогенной антиоксидантной системы [11].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности мексидола у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне МС. В задачи исследования наряду с оценкой обшклинического статуса и неврологической симптоматики, входило определение динамики показателей ИР, а также состояния эндотелия сосудистой стенки, в том числе с определением ее атромогенных возможностей на фоне лечения мексидолом.

## Материалы и методы

Исследование было проведено в 2010 г. в Научном центре неврологии РАМН. Всего в исследование были включены 40 пациентов (29 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст —  $61,25 \pm 5,15$  года), страдающих ДЭ I—II стадии или имеющих последствия острого нарушения мозгового кровообращения ишемического характера с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой на фоне МС с нарушениями углеводного обмена.

Исследование закончили 39 пациентов, 1 выбыл в связи с невяжкой на финальный визит.

Все пациенты на момент включения в исследование находились вне острого периода ишемического инсульта (не менее полугода после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения — ОНМК). При этом минимальная оценка по краткой шкале оценки психиатрического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) составляла 26 баллов. Не включались в исследование пациенты с грубыми двигательными и речевыми нарушениями, которые могли затруднить проведение нейропсихологического и электрофизиологического исследования, а также пациенты с нестабильной соматической патологией. У всех больных имелись признаки хронической цереброваскулярной патологии, причем у большинства — 31 (78%) пациентов отмечено ее постепенное прогрессирование и лишь у 9 (22%) в анамнезе был перенесенный ишемический инсульт. Из основных сосудистых заболеваний у подавляющего большинства пациентов — 39 (97%) была артериальная гипертензия, у 29 (72%) были выявлены признаки атеросклероза магистральных артерий головы (МАГ) без значимого стенозирования (до 50% просвета).

С целью диагностирования МС всем больным производилось измерение антропологических параметров — роста, массы тела, окружности живота и бедер. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{масса, кг} / (\text{рост, м})^2$ . На основании этих критериев, у всех пациентов было установлено наличие МС.

Средний ИМТ по обследованной группе пациентов был  $33,83 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>. Подтвержденный диагноз СД 2-го типа был у 32 пациентов. Все они получали сахароснижающую терапию в течение исследования, причем у пациентов с СД, получавших метформин, доза последнего в ходе исследования не изменялась. У остальных 8 пациентов было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе.

Курс лечения был двухэтапным: I этап — внутривенные инфузии мексидола в течение 14 дней; II этап — 3-месячный курс перорального приема мексидола. Пациенты

получали мексидол в суточной дозировке 500 мг в сут (утром по 10,0 мл 5% раствора на 250,0 мл физиологического раствора) внутривенно капельно в течение 14 дней. Затем пациенты получали поддерживающую терапию в виде перорального приема препарата в дозировке 125 мг 3 раза в день. На протяжении всего курса не назначались вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты. Сопутствующая терапия включала гипотензивные, кардиальные и антидиабетические препараты, антитромботические препараты по показаниям.

Всем пациентам до и после полного курса лечения проводились следующие исследования: обследование соматического и неврологического статусов; контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений; ЭКГ по стандартной методике; общий анализ крови; основные биохимические тесты (включая глюкозу крови натощак и через 2 ч после еды, липидный спектр, мочевую кислоту, печеночные ферменты); пациентам с диагностированным СД проводилось исследование сахарной кривой по 3 точкам (натощак, через 2 и 4 ч после еды), для уточнения нарушения толерантности к глюкозе — оральный глюкозотолерантный тест; исследование С-пептида с последующим расчетом индекса ИР (IR) по формуле НОМА-2.

Для оценки эффективности терапии до начала лечения и после его окончания определяли выраженность основных субъективных проявлений заболевания (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости, снижения памяти и настроения, эмоциональной лабильности), а также показателей неврологического статуса (вестибуло-мозжечковых, двигательных, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств) с помощью балльной рейтинговой шкалы со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого симптома (0 — симптом отсутствует, 1 — легкие проявления, 2 — умеренные, 3 — значительные, 4 — грубые). Общая эффективность лечения оценивалась исследователем и пациентом по 5-ступенчатой шкале: 0 — ухудшение, 1 — без динамики, 2 — удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 — хорошо (заметное улучшение), 4 — отлично (исчезновение симптомов).

## Результаты

При общей оценке эффекта лечения было выявлено четкое превалирование положительных результатов при использовании мексидола. В этих случаях улучшение состояния с уменьшением или исчезновением симптомов отметили 89% пациентов. Положительная оценка терапии была дана и врачом-исследователем — в 90% случаев.

В неврологическом статусе при включении в исследование у многих больных превалировала негрубая вестибулярно-мозжечковая симптоматика — в 95% случаев; также определялась пирамидная симптоматика (в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, появления односторонних пирамидных знаков, легких парезов конечностей) — у 45% пациентов; нарушение чувствительности по полиневротическому типу, в виде перчаток и носков. При этом у 8% пациентов они носили выраженный характер: вегетативные симптомы (тремор рук, гипергидроз ладоней и стоп, вазомоторные реакции, эмоциональная лабильность) — в 57% случаев. Результаты терапии мексидолом этих нарушений приводятся на рис. 2.

У пациентов преобладала легкая и умеренная выраженность симптомов. На фоне лечения мексидолом отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе, с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и астено-эмоциональных проявлений. Также следует отметить факт уменьшения выраженности полиневротического синдрома, несмотря на отсутствие патогенетически направленного лечения. Ни у одного из включенных в исследование пациентов осложнений отмечено не было.

При оценке таких субъективных проявлений ДЭ, как головная боль, головокружение, шум в ушах, нарушения сна и памяти, а также утомляемости был получен положительный эффект на фоне проведенного лечения (рис. 2). Основной положительный эффект был отмечен в отношении цефалгического синдрома и головокружения, улучшение на фоне лечения отметили более 50% пациентов, при этом у некоторых было отмечено полное исчезновение симптомов.

В единичных случаях (2%) на фоне лечения препаратом не было отмечено эффекта ни по одному из оцениваемых показателей.

При рассмотрении показателей соматического состояния (артериальное давление, частота пульса, ЭКГ) можно отметить, что, несмотря на наличие у большинства пациентов патологии со стороны сердца (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца), применение мексидола не вызвало побочных реакций кардиального характера (аритмия, тахикардия), а в 89% случаев была отмечена стабилизация исходно повышенных цифр артериального давления (в том числе и с учетом проводимой гипотензивной терапии).

В целом на фоне лечения мексидолом в подавляющем большинстве случаев отмечено улучшение как субъективных, так и объективных данных.

При оценке лабораторных данных, на фоне проведенного лечения получен четкий положительный эффект в отношении основных биохимических проявлений МС: ИР, нарушений углеводного и липидного обмена. При исследовании базальной гликемии отмечена тенденция к улучшению компенсации углеводного обмена. Так, из 32 больных СД 2-го типа 4 находились в состоянии компенсации в течение всего исследования, у 20 больных отмечено улучшение гликемических показателей и лишь у 8 па-

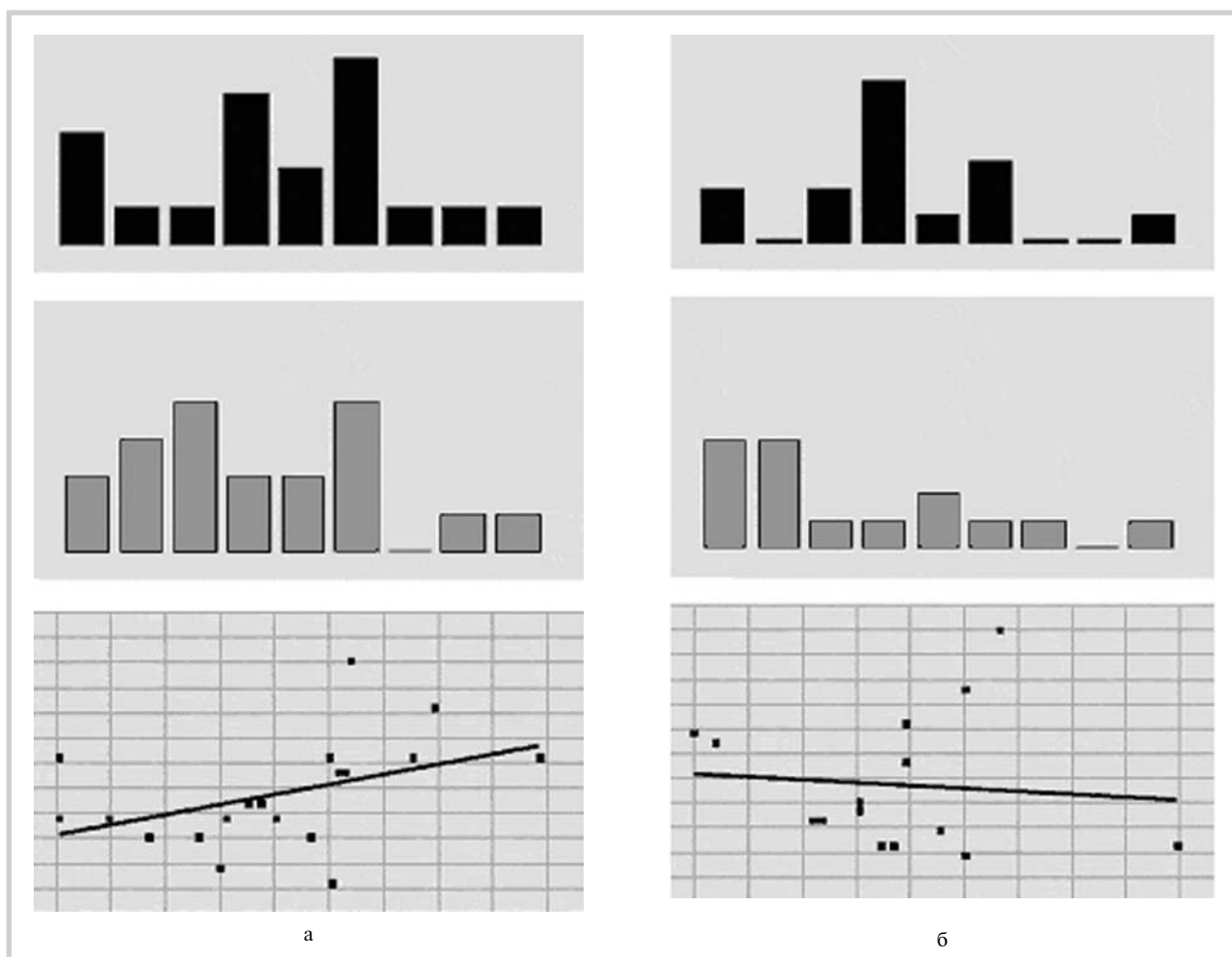


Рис. 1. Корреляция между исходным уровнем гидроперекисей липидов (темные гистограммы) и динамикой неврологических симптомов (светлые гистограммы) в баллах под действием мексидола.

а — группа терапии мексидолом; б — контрольная группа, корреляция отсутствует.

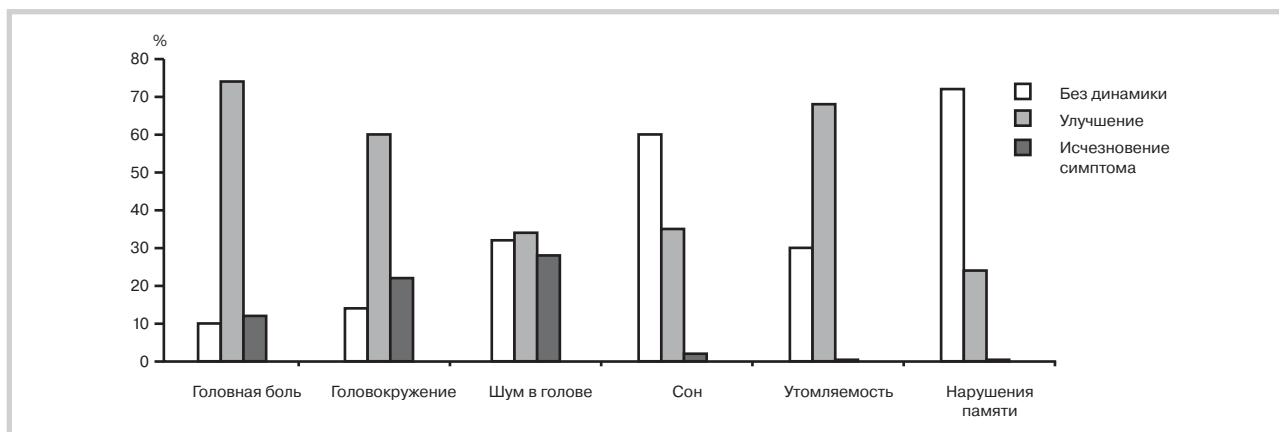


Рис. 2. Динамика основных субъективных симптомов на фоне лечения мексидолом.

циентов улучшения гликемии не было. У 1 пациента уменьшилась потребность в сахароснижающей терапии, уменьшена доза сульфаниламочевина в 2 раза. На фоне проведенного лечения мексидолом отмечено существенное уменьшение явлений гиперинсулинизма и ИР. Так, ИР достоверно снизился с  $3,43 \pm 2,1$  до  $2,27 \pm 0,96$  ( $p < 0,002$ ). Этому сопутствовало также достоверное снижение уровня С-пептида с  $4,03 \pm 2,52$  до  $2,7 \pm 1,09$  ( $p < 0,003$ ).

При изучении липидограммы, несмотря на отсутствие статистически значимого ( $p > 0,05$ ) изменения уровня общего холестерина (исходно —  $6,5 \pm 1,23$ , после лечения —  $6,27 \pm 1,08$ ), выявлено достоверное снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Так, ЛПНП до лечения составляли  $3,05 \pm 0,84$ , после лечения  $2,77 \pm 0,67$  ( $p < 0,01$ ). Триглицериды снизились с исходного значения  $2,3 \pm 0,94$  до  $1,9 \pm 0,77$  ( $p < 0,001$ ). Следует отметить тот факт, что у пациентов, которые изначально получали статины, доза препаратов в процессе исследования не изменялась, а тем пациентам, которые не применяли статинов до включения в исследование, они дополнительно не назначались. Таким образом, изменение показателей триглицеридов как одного из основных компонентов МС обосновывает включение антиоксидантной терапии в комплекс лечебных мероприятий.

В работе Л.Д. Смирнова [9] было показано влияние мексидола на реологические свойства крови у больных ЦВЗ. Препарат проявлял модулирующий эффект в отношении антитромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки при нарушениях гемореологических параметров. Поэтому в нашем исследовании был сделан акцент на изучение атромбогенных возможностей эндотелия, которое проводилось с помощью функциональной «манжеточной» пробы (биохимической и ультразвуковой) с созданием кратковременной ишемии плеча манжетой сфигмоманометра.

Установлено, что у пациентов (39% от всех включенных в исследование) с исходно повышенными цифрами АДФ-агрегации (АДФ-АТ) на фоне лечения отмечалось некоторое улучшение базового показателя АДФ-АТ, в то время как у лиц с нормальными значениями (38%) лечение мексидолом не влияло на показатели АДФ-АТ. Кроме того, отмечено улучшение или появление адекватной реакции в виде уменьшения АДФ-АТ после пробы, свиде-

тельствующей о нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки.

Аналогичная тенденция улучшения функции эндотелия отмечена и по результатам ультразвукового исследования эндотелий-зависимой вазодилатации, также свидетельствующая об улучшении атромбогенных свойств сосудистой стенки на фоне лечения мексидолом.

Таким образом, использование мексидола у больных хроническими ЦВЗ приводит к улучшению клинического состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся проявлений данной патологии. В особенности оно показано пациентам с сопутствующим СД 2-го типа, поскольку способствует нормализации углеводного обмена без увеличения дозы сахароснижающих препаратов. Получены новые данные, свидетельствующие о том, что применение мексидола в терапии сопутствующего МС способствует уменьшению таких его основных проявлений, как ИР, гипертриглицеридемия, гипергликемия.

Для замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга у больных с МС (или СД 2-го типа) очевидна необходимость мер метаболической «реабилитации», направленных на коррекцию комплекса нарушений гомеостаза, жирового и углеводного обмена, ИР. При лечении больных с МС лечебные мероприятия организуются таким образом, чтобы они синергически взаимодействовали друг с другом и не вызывали побочных эффектов, затрудняющих лечение синдрома в целом. Так, например, нормализация гликемии не должна, по возможности, осуществляться за счет наращивания гиперинсулинизма, а гипотензивная и гиполипидемическая терапия не должны обладать диабетогенным действием. Сочетание подобного подхода гемокоррекции наряду с персонализированным патогенетическим лечением может улучшить прогноз и качество жизни пациента с цереброваскулярной патологией, отягощенной МС.

Комплексное воздействие (антитромботическое, антиагрегантное, гипогликемическое, гиполипидемическое и, возможно, антиатерогенное) на основные патогенетические звенья ЦВЗ, протекающих на фоне сосудистой патологии — артериальной гипертензии и атеросклероза, в том числе и на фоне сопутствующего МС, демонстрируют перспективу применения препарата мексидол в качестве универсального нейропротектора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Биленко М.В.* Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. // В кн: Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. М 1982: 195—213.
2. *Бирюкова Е.В.* Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М 2009.
3. *Болдырев А.А.* Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал 2001, № 7: 21—27.
4. *Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горайнова И.И.* Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. М 2000.
5. *Кучеряну В.Г.* Мексидол усиливает противопаркинсоническое действие L-ДОФА на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма. Эксп. и клин. фармакология. 2001; 1: 22—25.
6. *Незнамов Г.Г., Бочкарёв В.К., Лыгалов С.И.* Клинико-фармакологический анализ транквилизирующего действия мексидола. Бюл. ВНЦ по безопасности биологически активных веществ. М 1992: 47—54.
7. *Пятницкий А.Н., Телешова Е.С., Яковлева О.Б.* Использование мексидола в лечении осложнений психофармакотерапии у больных позднего возраста. Бюл. ВНЦ по безопасности биологически активных веществ. М 1992: 58—60.
8. *Сариев А.К., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г. и др.* Взаимосвязь глюкуроноконъюгации мексидола и особенностей его терапевтического действия у больных с органическим поражением ЦНС. Эксп. и клин. фармакология 2001;3:17—21.
9. *Смирнов Л.Д.* Антиоксиданты гетероароматического ряда. Структура, активность, медицинское применение/ Сбор. тезисов 2-го Съезда Росс. науч. общ. фармакологов. М 2003: 171.
10. *Смирнова И.Н., Суслина З.А., Танашиан М.М. и др.* Антиоксидантное и нейротрофическое действие цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Вестник Санкт-Петербургской Гос. мед. академии им. И.И. Мечникова. 2002; 3: 110—114.
11. *Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиан М.М., Суслина З.А.* Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Журнал «Атмосфера. Нервные болезни» 2006: 1: 33—36.
12. *Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др.* Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2000 : 10: 34—38.
13. *Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К.* Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Экспер. и клин. фармакол. 2003; 3: 32—35.
14. *Фёдорова Т.Н.* Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений). Дис. ... докт. биол. наук. М 2004.
15. *Alberti, R. Eckel, Scott M. et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120: 1640—1645.
16. *Ceriello A., Motz E.* Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease. The Common Soil Hypothesis Revisited. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2004; V. 24: 816 — 823.
17. *Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome Circulation. 2005; 112: 2735—2752.
18. *Ткач I.* Metabolic syndrome in relationship to type 2 diabetes and atherosclerosis. Diabetes Res Clin Pract. 2005; Suppl 1: 2—9.
19. *Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage PJ, Saad MF.* The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. Ann Epidemiol. 1995 Nov; 5(6): 464—72.