

Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта

© А.В. РОМАНЕНКО, И.П. АМЕЛИНА, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Атеротромботический инсульт — один из наиболее частых подтипов ишемического нарушения мозгового кровообращения, причиной которого является атеросклероз крупных артерий головного мозга или их ветвей. Результаты последних исследований показали, что в основе атеросклеротического процесса лежат воспалительные изменения в сосудистой стенке, приводящие к инициации атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, перераспределения различных белковых компонентов в составе гематоэнцефалического барьера. В итоге прогрессирование описанных состояний приводит к манифестации клинических симптомов и формированию острого сосудистого события. Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений церебральных сосудов, предоставляет ключ к современным стратегиям терапии, формируя фундамент для адекватной, патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции. У таких пациентов она должна быть направлена на нормализацию церебральной и центральной гемодинамики и учитывать механизмы нейропластичности. Препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) может рассматриваться как одно из патогенетически обоснованных средств в комплексной медикаментозной терапии при ишемии мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, атеросклероз, сосудистое воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Информация об авторах:

Романенко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1766-3068>

Амелина И.П. — <https://orcid.org/0000-0001-7434-1623>

Соловьева Э.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Автор, ответственный за переписку: Соловьева Э.Ю. — e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Как цитировать:

Романенко А.В., Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):16–23. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108216>

Vascular inflammation underlies the development of atherothrombotic stroke

© A.V. ROMANENKO, I.P. AMELINA, E.YU. SOLOVYEVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Atherothrombotic stroke is the one of the most common subtypes of ischemic cerebral circulatory disorders, the cause of which is atherosclerosis of the major arteries of the brain or their branches. The results of recent studies have shown that the atherosclerotic process is based on an inflammatory process in the vascular wall that leads to the initiation of atherosclerosis, endothelial dysfunction, oxidative stress, and the redistribution of various protein components in the blood-brain barrier. As a result, the progression of the described conditions leads to the manifestation of clinical symptoms and the formation of an acute vascular event. Understanding of the molecular components underlying functional disorders and damages of the cerebral vessels gives the key to modern therapy strategies. It is forming the foundation for the adequate, pathogenetically reasonable drug correction. For such patients, it should be aimed at the normalization of cerebral and central hemodynamics and incorporate the mechanisms of neuroplasticity. The drug 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine-succinate (mexidol) can be considered as one of the pathogenetically justified agents in complex drug therapy of brain ischemia.

Keywords: ischemic stroke, atherosclerosis, vascular inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Information about the authors:

Romanenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1766-3068>

Amelina I.P. — <https://orcid.org/0000-0001-7434-1623>

Solovyeva E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Corresponding author: Solovyeva E.Yu. — e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

To cite this article:

Romanenko AV, Amelina IP, Solovyeva EYu. Vascular inflammation underlies the development of atherothrombotic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108216>

С каждым годом эпидемиологические данные свидетельствуют о росте показателей заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в особенности таких, как инсульт и инфаркт миокарда [1]. Инсульт считается второй ведущей причиной смерти в мире, а также основной причиной стойкой инвалидизации [2]. Более 85% случаев среди всех нарушений мозгового кровообращения приходится на ишемический инсульт (ИИ), который чаще всего имеет атеротромботическое происхождение, развиваясь вследствие атеросклероза крупных артерий головного мозга или их ветвей [3]. Среди всех случаев ИИ на долю атеротромботического инсульта (АТИ) приходится 30–50% [4–6].

Исходя из современных представлений, атеросклероз является мультифакторным заболеванием с активным вовлечением как врожденных, так и адаптивных звеньев иммунитета. Этот процесс начинается в раннем детстве и постепенно прогрессирует в течение всей жизни [7]. Морфологическим и субстратами атеросклероза являются утолщение интимы/меди и атероматозные бляшки вследствие гиперплазии гладкомышечных клеток артериальной выстилки. Воспалительные процессы в сосудистой стенке играют центральную роль в патогенезе атеросклероза как на ранних, так и на поздних его стадиях.

Цель настоящего обзора — рассмотреть патогенез АТИ и основные способы лечения ИИ.

Патогенез

Атеросклеротический процесс представляет ряд последовательных взаимообусловленных изменений сосудистой стенки воспалительного характера, начинающийся с дисфункции и повреждения эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей и изменением расстояния между клетками [8, 9].

Более пятидесяти лет атеросклероз рассматривался как болезнь накопления холестерина, которая характеризуется пассивным отложением липидов в стенке артерий. Исходя из этой теории, продолжающееся накопление жировых отложений покрывает артерию, что в дальнейшем вызывает прогрессирующий стеноз, который в конечном итоге ведет к образованию окклюзионного тромбоза [10]. Однако данные, которые были получены в процессе последующих наблюдений, убедительно продемонстрировали, что степень обструкции просвета сосуда атеросклеротической бляшкой мало связана с вероятностью возникновения тромбоза. Развитие большинства ИИ и инфарктов миокарда происходит из-за бляшек, которые вызывают стеноз артерии менее 50% [11, 12]. Наряду с этим развитие острого сосудистого события у пациентов может быть связано с резко возникшим тромбозом коронарных, мозговых и периферических артерий из-за внезапно наступившего разрушения атеросклеротической бляшки, которое обусловлено повреждением покрывающего ее эндотелия и усиленного образования в этих участках агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов [13].

Исходя из вышесказанного, появилось современное понимание патогенеза атеросклероза, которое связано с разделением его на периоды стабильного и нестабильного течения. Было установлено, что клиническая манифестация атеросклероза и переход в нестабильное течение непосредственно связаны с активацией воспалительного процесса и повышенным риском тромбоэмболии и инфаркта органов вследствие нарушения эндотелия, распада бляшек, повышенной адгезивной и агрегационной активностью тромбоцитов и лейкоцитов. Так, увеличение в крови пациентов с атеросклерозом концентрации провоспалительных медиаторов (интерлейкин (IL) — 6, С-реактивный белок (СРБ) и другие) и маркеров повреждения эндотелия (фактор фон Виллебранда (ФВ), эндотелин-1 (ЭТ-1)) — это проявление единого патологического процесса, при котором важным звеном является сосудистая воспалительная реакция, сопряженная с активацией системы гемостаза и увеличением риска тромбообразования [14].

В большом количестве исследований указано, что при нестабильной стадии течения атеросклероза отмечается повышенная активация иммунных клеток, таких как CD4 + Т-клетки, моноциты или макрофаги, нейтрофилы, а также системное повышение провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП), тканевого фактора (ТФ), фактора некроза опухоли α (TNF- α) [15] и других маркеров системного воспалительного процесса. Главными элементами нейровоспаления являются микроглия (тканевые макрофаги ЦНС) и астроциты, а также ряд периферических кровяных и иммунных клеток (тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты) [16, 17]. Микроглиальные клетки являются врожденными иммунными макрофагами ЦНС и так же, как и астроциты, активируются после инсульта. Активированная микроглия и воспалительные факторы, такие как TNF- α , способствуют развитию нейродегенеративных нарушений [18]. Выделение цитокинов приводит к постинфарктному воспалению и усугубляет первичное повреждение головного мозга. Они включают IL-1b, IL-6, СРБ и TNF- α , а также другие потенциальные цитотоксические молекулы, включая NO, активные формы кислорода и простаноиды [19, 20]. В дополнение к цитокинам, которые экспрессируются в резидентных клетках мозга, существуют цитокины, которые продуцируются и секретируются из Т-лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, NK-клеток и полиморфноядерных лейкоцитов, участвующие в ишемическом воспалении [21].

Все эти изменения способствуют трансэндотелиальной миграции периферических иммунных клеток, включая макрофаги и нейтрофилы, в ишемическую область, которая потенцирует воспаление путем дальнейшего высвобождения провоспалительных молекул и активных форм кислорода.

Считается, что одними из главных клеток, вовлеченных в развитие атеросклеротического процесса, являются моноциты. Дифференцировка моноцитов в макрофаги способствует модифицированным (окисленным) липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и дисфункция эндотелия.

Выявлены различные подтипы макрофагов (M2 и M1) в зависимости от стадии развития атеросклероза [22]. На ранних этапах образования атеросклеротической бляшки макрофаги накапливают липиды в цитозоле, превращаясь в «пенистые клетки» [23], которые со временем погибают в результате апоптоза, высвобождая накопленные липиды и цитокины, привлекая новые макрофаги или моноциты в данный очаг. После гибели пенистых клеток, благодаря деятельности фибробластов, происходит формирование соединительнотканного каркаса («фиброзной покрышки») атеросклеротической бляшки [24, 25]. Многие из этих нагруженных липидами макрофагов подвергаются апоптозу на ранних стадиях развития атеросклероза и быстро удаляются макрофагами M2. Этот процесс называется эфферцитозом (фагоцитоз мертвых и умирающих клеток) [26].

До недавнего времени нейтрофилам не уделялось должного внимания как клеткам, играющим важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза. Однако в нескольких клинических исследованиях, проведенных в последние годы, можно найти прямую корреляцию между количеством нейтрофилов в крови и наличием ССЗ, а также связь нейтрофилов с летальным исходом [27]. В первом контрольном эпидемиологическом исследовании Национального исследования здоровья и питания США количество нейтрофилов у здоровых людей было независимо связано с повышенным риском смерти от ССЗ [28].

В другом исследовании была обнаружена связь между количеством нейтрофилов в крови (соотношением нейтрофилов и лимфоцитов) и неблагоприятными исходами у пациентов с инфарктом миокарда [29]. Эндотелиальная дисфункция индуцирует молекулы адгезии, такие как Р-селектин, Е-селектин [30] и специфические хемокины, которые позволяют нейтрофилам проникать из кровотока в артериальную стенку [31, 32]. В дополнении к описанному способу трансудации из кровотока, последние данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы могут достичь атеросклеротических бляшек через микрососудистую сеть, которая создается с помощью неангиогенеза [33, 34].

Доказано, что основной мишенью воспалительного процесса при развитии атеросклероза является сосудистый эндотелий. Одним из основных механизмов эндотелиальной дисфункции является окислительный стресс, который поддерживается активированными нейтрофилами за счет высвобождения окислительных ферментов [32, 35—38]. Образование свободных радикалов является одним из универсальных механизмов жизнедеятельности клеток и процессов, происходящих в межклеточном пространстве [39, 40]. Свободнорадикальное окисление представляет собой процесс непосредственного переноса атомов кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, которые индуцируют реакции перекисного окисления с участием активных форм кислорода — супероксида, перекиси водорода, гидроксильного радикала [41]. Для нормального функционирования организма в физиологических условиях необходимо свободнорадикальное окисление. Однако при патологическом усилении свободнорадикального окисления развивается окислительный стресс, в результате чего повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, повреждается дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, наблюдается потеря эластических свойств, вплоть до гибели клеток.

Окислительный стресс — главный механизм нейронального повреждения в результате ишемии-реперфузии ткани головного мозга [42, 43]. Увеличение интенсивности образования свободных радикалов активирует целый ряд патологических процессов, которые усиливают повреждение мозгового вещества за счет образования высокореактивных липидных перекисей, высвобождения ионов кальция из внутриклеточных хранилищ и поступления их в цитоплазму из внеклеточной жидкости, денатурации белков, нуклеиновых кислот и ДНК [43]. Следствием этих процессов является разрушение цитоскелета и деструкция клеточных мембран. Также действие избыточного количества свободных радикалов ведет к дисфункции эндотелия в виде стойкой вазодилатации и нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и дальнейшему нарушению церебральной гемодинамики.

Было определено, что нарушение структуры ГЭБ является характерной чертой разных воспалительных заболеваний ЦНС (инсульта, травматических повреждений, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, инфекций), при которых в нервную ткань проникают различные клеточные структуры. Увеличение проницаемости ГЭБ сопровождается экстравазацией компонентов плазмы непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), развитием периваскулярного отека прилегающей области мозга (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также процессами асептического воспаления [44].

Большую роль в повреждении сосудов играют факторы воспаления, такие как СРБ, IL-6 и IL-17. С ними связана нестабильность и разрушение атеросклеротической бляшки. В итоге происходит активация тромбоцитов и образуется тромб. Это ведет к сужению и окклюзии сосудов, причем имеет значение нарушение проходимости как крупных, так и мелких мозговых артерий. Это в дальнейшем приводит к резкому снижению кровотока и ишемии [45].

Таким образом, воспаление сосудистой стенки и окислительный стресс у пациентов с атеротромботическим повреждением сосудов являются одним из ведущих механизмов клеточного повреждения. Их последствия приводят к появлению и дальнейшему прогрессированию клинической симптоматики. Учитывая, насколько сложным с точки зрения патофизиологии является процесс гибели клеток, включающий самые разные биохимические механизмы, есть основания полагать, что своевременная, максимально ранняя патогенетическая терапия таких состояний может дополнительно повлиять на выживаемость нейронов, уменьшить повреждение мозговой ткани.

Лечение

Лечение ИИ в настоящее время проходит в несколько этапов (неотложная помощь, стационарное лечение, реабилитация), включает реперфузию, нейропротекцию, предотвращение реокклюзии, лечение осложнений и зависит от вида и степени тяжести заболевания [46]. Специальная терапия инсульта проводится целенаправленно с учетом его этиологии и патогенеза. Она обязательно должна предшествовать, а в оптимальном варианте — проводиться одновременно с системой лечебных мероприятий по коррекции оксигенации, артериального давления, сердечной деятельности, гомеостаза, отека мозга, вазоспазма и судорог. Без достижения контроля над жизненно важными

функциями организма лечение инсульта может быть неэффективно [47].

Специфической терапией ИИ является реперфузия, при которой происходит улучшение кровоснабжения в области ишемического повреждения вещества головного мозга за счет восстановления проходимости сосудов. Тромболитическая терапия (ТЛТ) является стандартом лечения острого ИИ, имеющего атеротромботическое или кардиоэмболическое происхождение, однако ее проведение возможно только у тщательно отобранных пациентов в первые 4–5 ч с момента развития неврологической симптоматики [48]. Введение тромболитика должно быть начато как можно раньше. Рекомендуемая доза альтеплазы — 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза — 90 мг); 10% дозы вводится в виде болюса внутривенно струйно в течение одной минуты, а оставшаяся часть (90%) — внутривенно капельно в течение 1 ч [49]. Хотя ТЛТ увеличивает вероятность хорошего функционального исхода у больных с острым ИИ, у значительной части таких пациентов не всегда наблюдается стабильная положительная динамика [50]. Таким образом, вопросы повышения эффективности ТЛТ до сих пор стоят довольно остро и в этой связи применение нейропротекторов у пациентов с ИИ может иметь значительную клиническую значимость.

Так, в исследовании эффективности применения Мексидола в сочетании с ТЛТ у пациентов с ИИ было выявлено, что использование комбинированной терапии с Мексидолом приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, коррелирующей со степенью снижения неврологического дефицита. Было доказано, что применение Мексидола при ТЛТ в дозе 500 мг в сутки в течение 21 дня позволяет значительно уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, а также уменьшить число соматических осложнений. Имея в виду, что одной из самых частых реакций нарушенного системного гомеостаза является синдром системной воспалительной реакции, комбинированное применение ТЛТ и Мексидола позволяет не только достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита (доля малых инсультов 15%), но и уменьшить реакцию системного воспаления (достоверное снижение на фоне лечения СОЭ, лейкоцитов, СРБ). Выявлено, что раннее использование мексидола и ТЛТ может способствовать предупреждению развития завершеного инфаркта и увеличить положительные исходы по показателям неврологического дефицита и социальной адаптации [51].

Несмотря на то что ТЛТ и является общепризнанным эффективным методом лечения ИИ, метод имеет множество серьезных ограничений, в связи с чем ее проведение возможно у крайне малой популяции пациентов с ИИ. Хотелось бы обратить особое внимание на то, что в специализированной зарубежной литературе и в рекомендациях по лечению неврологических заболеваний крайне мало информации о нейропротективной концепции, однако никто не отрицает ее важности и не дает каких-либо альтернативных методов помощи пациентам с ИИ, особенно тем, кому невозможно проведение ТЛТ, что говорит о малой изученности этой концепции за рубежом, а не о ее неэффективности.

Наряду с вышесказанным при лечении ИИ главной целью, помимо профилактики тромбообразования, является нейропротективная терапия [52] (защита нейронов от по-

вреждающего действия ишемического каскада на клеточном и молекулярном уровнях). Выбор безопасной и эффективной нейропротективной терапии у больных с ИИ является одним из наиболее сложных вопросов. Исходя из накопленного опыта известно, что зона необратимых изменений в головном мозге при ИИ нарастает постепенно, по мере развития той или иной ступени ишемического каскада [53]. С учетом существующих в настоящее время представлений о последовательных этапах «ишемического каскада», с одной стороны, и требований доказательной медицины к лекарственным препаратам, с другой, практическому врачу, имеющему большой клинический опыт использования конкретных препаратов, приходится решать серьезную задачу обоснования выбора и использования лекарственных средств, поскольку в специализированной зарубежной литературе и в рекомендациях по лечению неврологических заболеваний все реже и реже всерьез говорят о нейропротективной концепции.

С позиций доказательной медицины, назначение подобной категории препаратов не является абсолютно обоснованным (с уровнем убедительности рекомендаций А и уровнем достоверности доказательств — 1), поэтому отсутствует «золотой стандарт» применения метаболической терапии в лечении ИИ. Вместе с тем Россия имеет большой эмпирический опыт применения нейроцитопротекторов при ИИ, для большинства препаратов этой группы успешно продемонстрирована безопасность их применения. Ряд экспертов полагают, что применение безопасных видов нейропротекции полезнее, чем отказ от нее.

Также в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИИ от 2020 г. указывается, что накопленный положительный опыт клинического применения ряда препаратов из разных фармакологических групп с различным метаболическим действием позволяют рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную и направленную на улучшение функционального исхода заболевания [54].

Проблему выбора и использования лекарственных средств, на наш взгляд, следует решать с позиций осмысления прежде всего результатов научных исследований. Нейропротектор не должен вызывать истощения нейронов/синдрома обкрадывания, иметь хороший профиль безопасности, а также доказанную клиническую эффективность. В отечественной литературе широко обсуждаются нейропротективные, в том числе антиоксидантные, свойства Мексидол в ситуациях как острого, так и хронического нарушений мозгового кровообращения [55, 56].

Мексидол обладает мультимодальным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов, которые реализуются, как минимум, на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Препарат характеризуется выраженным нейропротективным, противогипоксическим, противоишемическим, кардиопротекторным, антиатерогенным, гиполипидемическим, ноотропным и анксиолитическим действием [57]. Многочисленные проведенные эксперименты показали, что Мексидол, подавляя процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах, повышает резистентность липопротеиновых комплексов к процессу ПОЛ, восстанавливая таким образом активность эндогенной антиоксидантной системы [58].

Антиоксидантные свойства данного препарата заключаются не только в прямом связывании активных форм

кислорода и влиянии на активацию супероксиддисмутазы, но и в снижении концентрации металлов переменной валентности путем их хелатирования.

По результатам рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ было доказано, что при терапии Мексидолом в дозе 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней, а затем по одной таблетке (125 мг) 3 раза в день на фоне базисной терапии в течение 8 нед, отмечалось достоверное уменьшение выраженности симптомов и функциональных нарушений. В сравнении с группой больных, которые получали плацебо совместно с базисной терапией, в группе терапии Мексидолом отмечалось выраженное улучшение жизнедеятельности. Восстановление, соответствующее 0–2 баллам по модифицированной шкале Рэнкина, отмечалось у 96,7% пациентов в группе Мексидола и у 84,1% в группе плацебо ($p=0,039$). Была доказана безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Препарат Мексидол был рекомендован для включения в терапию пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ [59].

Важным свойством Мексидола в остром периоде ИИ, является нормализация липидного обмена: снижение концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а также повышение уровня липопротеинов высокой плотности [60–62]. В остром периоде ИИ в каротидной системе атеротромботического или кардиоэмболического патогенетического типа, эффективность Мексидола в большей степени при раннем (до 6 ч) назначении препарата продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [63]. Пациентам был назначен Мексидол в дозе 300 мг/сут: в первые 3 суток внутривенно капельно; затем внутримышечно по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) 3 раза в сутки до 14 суток от начала заболевания. Также в этом исследовании был уточнен механизм действия препарата в клинических условиях. Было выявлено, что в крови пациентов с ИИ Мексидол повышает активность как фермента дыхательной цепи митохондрий — сукцинатдегидрогеназы, так и ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) [63].

При исследовании воздействия Мексидола на показатели липидного спектра крови в остром периоде ИИ выявлена тенденция к приближению к нормативным показателям анализируемых параметров. Также необходимо отметить, что значительное уменьшение уровней общего холестерина, холестерина ЛНПН, триглицеридов, показателей активации системы гемостаза было выявлено в группе пациентов, получавших Мексидол в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 21 дня, в сравнении с группой, в которой этот препарат вводился в дозе 500 мг/сут на протяжении 5 дней. Динамика исследуемых биохимических показателей крови у больных с ИИ на фоне лечения Мексидолом коррелировала с улучшением неврологического статуса, повышением активности и мобильности пациентов, что было достоверно ($p<0,01$) более выражено в группе, получавшей Мексидол в суточной дозе 1000 мг/сут [57].

В исследовании А.Р. Годуновой и соавт. [52] было отмечено воздействие субмаксимальных доз Мексидола на процессы оксидантного стресса и воспаления в остром периоде ИИ. Было включено 60 пациентов, поступивших в первые 6 ч от начала заболевания, с верифицированным ИИ. Пациенты основной группы получали субмаксимальные дозы Мексидола — 750 мг препарата, разведенного в 250,0 мл физиологического раствора, 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 6 суток. Пациентам контрольной группы была назначена стандартная терапия. Всем пациентам было проведено определение биомаркеров, неврологического статуса в течение 60 мин от момента поступления в стационар и на 7-е сутки госпитализации. В результате исследования установлено, что в обеих группах показатели IL-6, СРБ и фибриногена подвергались незначительным изменениям и достоверную значимость в оценке эффективности Мексидола не имели. В свою очередь, показатели таких биомаркеров, как мозговой натрийуретический пептид и ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А, а также средние показатели по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и Субъективной шкале оценки астении (MFI-20) в группе пациентов, которые получали Мексидол, существенно снизились в сравнении с контрольной группой. Таким образом, полученные результаты говорят об существенном уменьшении окислительного стресса и признаков воспаления, а также снижении степени тяжести неврологического дефицита в остром периоде ИИ на фоне приема субмаксимальных доз препарата Мексидол, а также снижении степени тяжести неврологического дефицита [52].

В недавнем исследовании эффективности и безопасности препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках длительной последовательной терапии у пациентов с ИИ было показано, что проведение последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол Форте 250 (сначала 500 мг/день в/в капельно в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг 3 р/день в течение 60 дней) в остром и раннем восстановительном периодах ИИ положительно влияет на регресс очаговой неврологической симптоматики, увеличивает вероятность достижения независимости в повседневной жизни в 3,34 раза, а также способствует снижению выраженности оптико-пространственных, нейродинамических нарушений и нарушений памяти [64].

В исследовании В.В. Ковальчука [65] был проведен анализ эффективности Мексидола в отношении вторичной профилактики ИИ. В исследования вошли 3400 пациентов, перенесших ИИ, которые были разделены на две группы по 1700 человек (получавшие и не получавшие Мексидол, соответственно основная группа и группа сравнения). По результатам этого исследования было доказано, что Мексидол способствует уменьшению частоты повторных ИИ как у пациентов без сопутствующих патологических состояний, так и у больных с артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ сна, васкулитами, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. На основании проведенного исследования можно прийти к заключению, что применение Мексидола препятствует развитию органических поражений головного мозга сосудистой природы. Использование препарата, по мнению автора, является оправданным для осуществления вторичной профилактики ИИ [65].

Заключение

Стоит обратить внимание на то, что атеросклеротические поражения сосудов с образованием нестабильной бляшки является основной причиной тромбоза просвета сосудов и последующей манифестацией клинических симптомов. Избыток липидов и воспалительные реакции (клеточные и гуморальные) считаются основными факторами, способствующими развитию бляшек, а усиление внутрибляшечного кровоизлияния является критическим этапом дестабилизации и увеличения некротического ядра. Таким образом, понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе ишемического повреждения головного мозга атеротромботического характера открывает большие возможности для разработки методов профилактики и лечения атеротромботического инсульта.

Подводя итоги вышесказанного, многочисленными исследованиями подтверждено, что назначение Мексидола в комплексной терапии ИИ в острейшем и остром пери-

одах заболевания является патогенетически оправданным и оказывает положительное действие, которое проявляется улучшением неврологического статуса, снижением активности системы гемостаза, уменьшением окислительного стресса и сосудистого воспаления, с гипополипидемическим эффектом до достижения уровня физиологических значений к моменту окончания стационарного лечения. Более того, Мексидол помогает увеличить эффективность профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий, снижая степень тяжести неврологического дефицита и повышая физическую активность пациентов. В целях достижения максимального терапевтического эффекта рекомендована последовательная длительная терапия Мексидолом: сначала инъекции по 500—1000 мг в/в в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 р/день в течение 2 месяцев.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики*. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
2. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-457. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1201534>
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2012;125(22):e1002. *Circulation*. 2012;125(1):2-220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы*. Руководства для врачей. Под ред. Яхно Н.Н. М.: Медицина; 2005;1:231-302.
5. Веберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. *Руководство по цереброваскулярным заболеваниям*. Пер. с англ. М. 1999.
6. Шевченко О.П., Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Праскунничий Е.А. *Артериальная гипертензия и церебральный инсульт*. М.: Рефарм; 2001.
7. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста. *Клин геронтол*. 2003;5:9-12.
8. Bobryshev YV, Cherian SM, Inder SJ, Lord RS. Neovascular expression of VE-cadherin in human atherosclerotic arteries and its relation to intimal inflammation. *Cardiovasc Res*. 1999;43(4):1003-1017. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00125-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00125-x)
9. Vanderlaan PA, Readon CA. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2005;46(5):829-838. <https://doi.org/10.1194/jlr.R500003-JLR200>
10. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res*. 2006;47(7):1339-1351. <https://doi.org/10.1194/jlr.R600009-JLR200>
11. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterma M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(9):1160-1165. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000157141.00778.AC>
12. Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Ясаманова А.Н., Дарвиш Н.А., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Тяжелников А.А., Сирина Е.В., Шурьгин С.Н., Осмаева З.Х. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Кораковой*. 2018;118:9-2:8-13.
13. Pyshkina LI, Abieva AR, Yasamanova AN, Darvish NA, Kamchatnov PR, Kabanov AA, Tyazhel'nikov AA, Silina EV, Shurygin SN, Osmaeva ZKh. Tchenie tserebrovaskulyarnoi patologii u bol'nykh so stenoziruyushchim porazheniem sonnykh arterii. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118:9-2:8-13. (In Russ.).
14. Jneid H, Corti R, Hutter R, Zafar MU, Fuster V, Badimon JJ. The interplay between inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Acute Coronary Syndromes*. 200;4(3):71-78.
15. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002;1:65-71.
16. Barkagan ZS, Kostyuchenko GI, Kotovshchikova EF. Gipergomotsisteinemiya kak samostoyatel'nyi faktor riska porazheniya i trombirovaniya krovynosnykh sosudov. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2002;1:65-71. (In Russ.).
17. Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):668-678. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306427>
18. Tian L, Ma L, Kaarela T, Li Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. *J Neuroinflammation*. 2012;9:155. Published 2012 Jul 2. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-155>
19. O'Sullivan S, O'Sullivan C, Healy L, Dev K, Sheridan G. Sphingosine 1-phosphate receptors regulate TLR4-induced CXCL5 release from astrocytes and microglia. *J Neurochem*. 2018;144(6):736-747. <https://doi.org/10.1111/jnc.14313>

18. Mrak RE, Griffin WS. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiology of Aging*. 2005;26(3):349-354. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.010>
19. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779-789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>
20. Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik S, Paik MC, Cheung K, Sacco R.L., Elkind M.S. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: the northern Manhattan study. *Stroke*. 2014;45(4):979-987. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002289>
21. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, Cavarretta R, Frigo M, Begni B, Sarinella F, Frattola L, De Simoni MG. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(9):1004-1009. <https://doi.org/10.1097/00004647-199909000-00008>
22. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;105(suppl 1):34-42. <https://doi.org/10.1160/THS10-11-0717>
23. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-1879. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699>
24. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 suppl):7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
25. Zhou SM, Chadipiralla K, Mendez AJ, Jaimes EA, Silverstein RL, Webster K, Raj L. Nicotine potentiates proatherogenic effects of oxLDL by stimulating and upregulating macrophage CD36 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(4):563-574. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00042.2013>
26. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(1):36-46. <https://doi.org/10.1038/nri2675>
27. Collier BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(4):658-670. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000156877.94472.a5>
28. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1287-1292. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.05.002>
29. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):656-662. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831024>
30. Weber C, Fraemohs L, Dejama E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):467-477. <https://doi.org/10.1038/nri2096>
31. Zernecke A, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):742-750. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301655>
32. Döring Y, Drechsler M, Soehnlein O, Weber C. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):288-295. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303564>
33. Eriksson EE. Intravital microscopy on atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice establishes microvessels as major entry pathways for leukocytes to advanced lesions. *Circulation*. 2011;124(19):2129-2138. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030627>
34. Michel JB, Delbosc S, Ho-Tin-Noé B, Leseche G, Nicoletti A, Meilhac O, Martin-Ventura JL. From intraplaque haemorrhages to plaque vulnerability: biological consequences of intraplaque haemorrhages. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13(10):628-634. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328357face>
35. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):208-219. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001>
36. Galoughi KK, Antoniadis C, Nicholls SJ, Channon KM, Figtree GA. Redox biomarkers in cardiovascular medicine. *European Heart Journal*. 2015;36:1576-1582. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv126>
37. Carbone F, Nencioni A, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2013;110(3):501-514. <https://doi.org/10.1160/TH13-03-0211>
38. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis — A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol*. 2015;27(3):184-193. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.013>
39. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в первичных фотобиологических процессах. *Биологические мембраны*. 1998;5:517-529. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в первичных фотобиологических процессах. *Биологические Мембраны*. 1998;5:517-529. (In Russ.).
40. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1996;2:2:111-114. Zavalishin IA, Zakharova MN. Oksidantnyi stress — obshchii mekhanizm povrezhdeniya pri zabolevaniyakh nervnoy sistemy. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1996;2:2:111-114. (In Russ.).
41. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2001;9:18:767-769. Neverov IV. Mesto antioksidantov v kompleksnoy terapii pozhilykh bol'nykh IBS. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;9:18:767-769. (In Russ.).
42. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В., Ступин В.А., Бoleвич С.Б., Свищева С.П., Орлова А.С., Комаров А.Н., Орлов В.А., Аброськина О.В., Елисеев Е.В., Сохова О.А., Богатырева М.Д. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью Часть I. Коррекция тканевого энергодефицита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(6):44-49. Rumyantseva SA, Oganov RG, Silina EV, Stupin VA, Bolevich SB, Svishcheva SP, Orlova AS, Komarov AN, Orlov VA, Abros'ykina OV, Eliseev EV, Sokhova OA, Bogatyreva MD. Sovremennye konceptsii lecheniya patientsov s sosudistoy komorbidnost'yu Chast' I. Korrektsiya tkanevogo energodefitsita. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012;11(6):44-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-44-49>
43. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4:6:461-470. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x>
44. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacollet P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40:4:1229-1236. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.532853>
45. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:9735:112-123. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60834-3)
46. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(8):4-9. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiologiya insul'ta v Rossii. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;103(8):4-9. (In Russ.).
47. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. Руководство для врачей. Под ред. Пирадова М.А., Танащян М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018. *Insul't: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Piradova M.A., Tanashyan M.M., Maksimovoi M.Yu. 3-e izd., dop. i pererab. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
48. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer EA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):601-636. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2302>
49. *Инсульт*. Руководство для врачей. Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. *Insul't*. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Stakhovskoi L.V., Kotova S.V. 2-e izd., dop. i pererab. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2018. (In Russ.).
50. Lambrinos A, Schaik AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, Lum C, Bharatha A, Pereira VM, Stotts G, Saposnik G, Kelloway L, Xie X, Hill MD. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(4):455-460. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.30>
51. Чефранова Ж.Ю., Макоത്രова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании

- с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Otsenka effektivnosti primeneniya meksidola v sochetanii s tromboliticheskoj terapijе u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.).
52. Годунова А.Р., Рахимова А.А., Леонтьева О.И., Талипова И.Г., Яхин Р.М., Мусин Ш.Г. Влияние субмаксимальных доз препарата мексидол на процессы оксидантного стресса и воспаления в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):27-30. Godunova AR, Rakhimova AA, Leont'eva OI, Talipova IG, Yakhin RM, Musin ShG. Vliyaniye submaksimal'nykh doz preparata meksidol na protsessy oksidantnogo stressa i vospaleniya v ostreishem periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):27-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181182127-30>
53. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002;102:5:3-7. Gusev EI, Skvortsova VI. Neiroprotektivnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. I. Pervichnaya neiroproteksiya. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;102:5:3-7. (In Russ.).
54. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейроанестезиологов, Союз реабилитологов России. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой у взрослых. 2020. Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov, Natsional'naya assotsiatsiya po bor'be s insul'tom, Assotsiatsiya neirokhirurgov Rossii, MOO Ob'edinenie neiroanesteziologov i neiroanesteziologov, Soyuz reabilitologov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornoi ishemicheskoi atakoi u vzroslykh. 2020. (In Russ.).
55. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15-23. <https://doi.org/10.1007/s11064-004-9681-8>
56. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
57. Мексидол для инъекций — официальная инструкция по применению. Ссылка активна 20.02.19. Meksidol dlya in'ektsii — ofitsial'naya instruksiya po primeneniyu. Ssylka aktivna 20.02.19. (In Russ.). https://medi.ru/instrukci-ya/meksidol-dlya-ineksij_2601
58. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В., Климов Ю.В., Пензулаева О.Б., Тепляшин А.С., Толстых М.П., Проморенко В.К., Владимиров Ю.А. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксилина. *Вопросы медицинской химии*. 2001;47(3):288-300. Klebanov GI, Lyubitskii OB, Vasil'eva OV, Klimov YuV, Penzulaeva OB, Teplyashin AS, Tolstykh MP, Promorenko VK, Vladimirov YuA. Antioksidantnye svoystva proizvodnykh 3-oksipiridina: meksidola, emoksipina i proksipina. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 2001;47(3):288-300. (In Russ.).
59. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рощковская Л.В., Лукных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном
- периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Mel'nikova EV, Agaf'ina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mul'titsentrovogo platsebo-kontroliruemogo v parallel'nykh gruppakh issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti meksidola pri dlitel'noi posledovatel'noi terapii u patsientov v ostrom i ranнем vosstanovitel'nom periode polusharnogo ishemicheskogo insul'ta (EPIKA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
60. Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):83-85. Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. Primeneniye meksidola v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):83-85. (In Russ.).
61. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липид-снижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42-45. Shepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimizatsiya lipid-snizhayushchei terapii u patsientov s ishemicheskim insul'tom i sakharnym diabetom 2-go tipa. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.).
62. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиоокоррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):78-83. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga: perspektivy patogeneticheskoi metabolicheskoi gemangiokorreksii. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):78-83. (In Russ.).
63. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербинов О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»)*. 2006;18:47-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartzyssov YaR, Bodykhov MK, Kichuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbinov OB. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti meksidola v kompleksnoi terapii ishemicheskogo insul'ta v ostrom periode. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (prilozhenie «Insul't»)*. 2006;18:47-54. (In Russ.).
64. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрюфагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120:3:2:54-59. Strel'nikova IA, Svetkina AA, Androfaagina OV. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Meksidol Forte 250 v ramkakh dlitel'noi posledovatel'noi terapii u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom v karotidnom basseine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120:3:2:54-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254>
65. Ковальчук В.В. Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;3:29-33. Koval'chuk VV. Neimetabolicheskaya terapiya kak sredstvo vtorichnoi profilaktiki insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;3:29-33. (In Russ.).

Поступила 28.04.2021

Received 28.04.2021

Принята к печати 28.06.2021

Accepted 28.06.2021