

Эффективность препарата Мексидол у пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета 2-го типа

© Е.Л. ПУГАЧЕВА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа и оптимизировать терапевтические подходы к лечению данной категории больных.

Материал и методы. Представлены результаты лечения 30 больных, страдающих СД 2-го типа и его осложнениями, которые получали Мексидол в/в капельно по 500 мг/сут в течение 14 дней, с последующим переходом на пероральный прием Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней. Динамику состояния оценивали по стандартизованным нейропсихологическим шкалам. Клинико-биохимические исследования выполнены согласно протоколу ведения больных с СД 2-го типа.

Результаты. Терапия Мексидолом по представленной схеме сопровождалась улучшением когнитивных функций, уменьшением признаков астении, тревоги и депрессии, нормализацией сна, улучшением биохимических показателей крови, повышением качества жизни.

Заключение. Назначение Мексидола в виде последовательной длительной терапии может оказаться эффективным подходом, который позволяет повысить качество жизни больных СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипоксия, оксидативный стресс, антиоксиданты, нейротрансмиттеры, антигипоксанты, Мексидол.

Информация об авторе:

Пугачева Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-2175-9801>

Автор, ответственный за переписку: Пугачева Е.Л. — e-mail: fiakinsky@mail.ru

Как цитировать:

Пугачева Е.Л. Эффективность препарата Мексидол у пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(5):84–89. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184>

Efficacy of Mexidol in patients with type 2 diabetes mellitus with neurological complications

© E.L. PUGACHEVA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. Complications of Diabetes mellitus (DM), depends on the severity of hypoxic tissue damage. Amelioration of hypoxic injury may improve current therapy approaches and enhance the quality of life in patient's cohort suffered from DM.

Material and methods. 30 pts which DM were enrolled into the study. Mexidol forte, was given IV 500 mg/day for 14 days, follow up with oral administration 250 TID. Clinical impression, neuropsychological scales and biochemical blood tests were recorded.

Results. Mexidol administration improved cognitive functions, decreased the level of asthenia, depressia, improved sleep disturbances, and normalized biochemical landscape.

Conclusions. Mexidol administration for the period 75 days may serve as important therapeutic supplementation and considered as adjunctive therapy in the treatment of patients with DM.

Keywords: Diabetes mellitus, hypoxia, oxidative stress, antioxidants, neurotransmitters, antihypoxie medications, Mexidol.

Information about the author:

Pugacheva E.L. — <https://orcid.org/0000-0003-2175-9801>

Corresponding author: Pugacheva E.L. — e-mail: fiakinsky@mail.ru

To cite this article:

Pugacheva E.L. Efficacy of Mexidol in patients with type 2 diabetes mellitus with neurological complications. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):84–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184>

Распространенность сахарного диабета (СД) в течение последнего десятилетия нарастает угрожающими темпами. По данным ВОЗ, в 1989 г. в мире насчитывалось 98,9 млн больных СД, к 2000 г. данный показатель увеличился до 157,3 млн, а к 2025 г. прогнозируется его возрастание более чем до 300 млн человек [1, 2]. Наиболее частым является СД 2-го типа, на долю которого приходится 85—97% всех случаев СД [3, 4].

Диабетическая энцефалопатия (ДЭ) в комплексе с диабетической ангиопатией и нейропатиями играют центральную роль в снижении качества жизни больных СД, определяют наиболее значимые поздние осложнения СД [4—6]. В патогенезе данных осложнений участвуют активация атерогенеза, изменение реологических свойств крови, гипергликемия, неферментативное гликозилирование, важную роль играют перекисное окисление, оксидантный стресс, снижение уровня антиоксидантной защиты [5—8]. Различные структуры мозга по-разному реагируют на ишемические, химические, стрессорные факторы, но с общим исходом в нейродегенерацию. В условиях ишемии мозга на ранних стадиях болезни Альцгеймера при СД 2-го типа наиболее уязвимыми являются клетки CA1 и CA4 зон гиппокампа, богатые глутаматергическими рецепторами [9, 10]. Показано, что уязвимость или, напротив, устойчивость к стрессу различных нейронов зависит от уровня продуцируемой АТФ, т.е. от энергетического резерва нейронов [10].

Окислительный (оксидантный) стресс — процесс образования супероксидов, приводящих к активации апоптоза и разрушению клеточного содержимого, включая ДНК. Возрастные изменения и расстройства при СД имеют в качестве одной из исходных причин нарушение структуры митохондрий и прогрессирование окислительного стресса. Современные концепции развития данной патологии рассматривают две основные причины митохондриальной дисфункции: нарушение баланса про- и антиоксидантных систем, следствием чего является чрезмерное образование активных форм кислорода. Анатомические и функциональные особенности головного мозга делают его уязвимым к действию активных форм кислорода. Эти молекулы резко увеличивают реактивность нервной ткани в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат) и запускают апоптоз. В мозге больных СД обнаружены активация белка Вах, каспазы-3 и повышенная фрагментация ДНК. Активация каспаз и расщепление белка — предшественника амилоида и тау-белка облегчают образование токсического бета-амилоида [9, 10].

Несмотря на прогресс в разработке новых средств сахароснижающей терапии, проблема профилактики поздних осложнений СД далека от разрешения, но именно поздние осложнения со стороны как центральной, так и периферической нервной системы определяют в конечном итоге снижение качества жизни, раннее старение, инвалидизацию и смертность больных СД [4—8, 11]. Перспективными в этом направлении являются препараты, обладающие антиоксидантной и антигипоксической активностью, в частности производные этилметилгидроксипиридина и янтарной кислоты [11—15]. Особый интерес представляет анализ терапевтического действия современного оригинального препарата Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Установлено, что данная молекула обладает комплексным нейропротективным эффектом, обусловленным как прямым воздействием на нейроны (активация ацетилхолиновых и ГАМК_A-рецепторов, противовоспалительное,

антиоксидантное действие), так и опосредованным (нормализация реологических свойств крови, нормогликемический и антиатерогенный эффекты). Мексидол способен модулировать активность бензодиазепиновых, ГАМК- и ацетилхолинергических рецепторов, усиливая их способность к связыванию со специфическими лигандами [12].

Клинические исследования показали мощный терапевтический эффект Мексидола при лечении неврологических и психических заболеваний. Препарат проявил эффективность при лечении невротических и неврозоподобных расстройств, осложнений алкоголизма (абстинентный синдром), острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, нарушений функций мозга при старении и атеросклерозе [11, 13]. Показана высокая эффективность Мексидола при ишемическом инсульте на разных этапах лечения, в том числе в реабилитационном периоде [11]. Его применение сопровождается снижением частоты летальных исходов у больных с инсультом [11, 16].

Мексидол обладает выраженной антиоксидантной активностью, сохраняясь в мембранах около 72 ч, даже при однократном в/в введении 500 мг, ограничивая процессы перекисного окисления при многих патологических состояниях, в том числе при СД. Эти процессы реализуются за счет активации эндогенной супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы, снижения уровня оксида азота, гидропероксидов мембран и вязкости липидного слоя, повышения текучести мембран. Мексидол обладает непрямой антиоксидантной активностью, проявляющейся в повышении экспрессии в условиях ишемии транскрипционного фактора Nrf2, отвечающего за развитие устойчивости клеток к окислительному стрессу. Доказано его антигипоксическое действие, обусловленное наличием сукцината, который, с одной стороны, поддерживает работу сукцинатоксидазного звена цикла Кребса в условиях недостатка кислорода, а с другой — связывается со своими специфическими рецепторами, повышает экспрессию транскрипционного фактора NIF-1 α , обеспечивающего адаптацию клеток к гипоксии, и запускает каскад биохимических реакций, повышающих резистентность организма к гипоксии [17]. Препарат обладает выраженными антигипоксическими свойствами, способностью за счет сукцината активировать аэробный гликолиз, предотвращать накопление лактата в центральной нервной системе [18, 19]. Назначение Мексидола положительно влияет на уровень общего холестерина и липопротеидов низкой и высокой плотности [5—8, 11, 20]. Применение его в течение 6 мес в виде последовательной терапии (сначала инъекции по 1000 мг/сут в/в капельно в течение 15 дней, затем таблетированные формы по 750 мг/сут в течение 5,5 мес) способствовало улучшению состояния тромбоцитарного гемостаза, уменьшению эндотелиальной дисфункции и коррекции параметров липидного спектра [20]. Лечение в составе комплексной терапии оказывало позитивное действие на реологические показатели крови у больных с инсультом и СД 2-го типа и показало дополнительные преимущества длительной непрерывной терапии [5—8, 21].

Имеются данные о ГАМКергическом действии (на рецепторы А-типа) Мексидола, обуславливающим анксиолитическое действие, а также об активации ацетилхолиновой и дофаминергической систем, что обеспечивает его ноотропный (антиамнестический) эффект [22]. Отмечено позитивное влияние Мексидола на показатели оперативной памяти и распределения внимания, невербального интел-

лекта у больных СД, препарат обладает клинически значимой тимоаналептической активностью у больных СД. Его антидепрессивное действие в значительной степени обусловлено влиянием производных 3-оксипиридина на состояние когнитивной сферы [21].

Существенными преимуществами Мексидола являются мультимодальность действия, низкая токсичность, практически полное отсутствие побочных эффектов (типичных, например, для некоторых «стандартных» нейрорепаративных препаратов), седативного, миорелаксантного, возбуждающего и эйфоризирующего действия [14, 15].

Цель исследования — изучить ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития осложнений СД 2-го типа, и оптимизировать терапевтические подходы к лечению данной категории больных.

Материал и методы

Проведено краткосрочное проспективное клиническое исследование. Мексидол назначался в/в капельно по 500 мг/сут в течение 14 дней, с последующим приемом перорально препарата Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг в 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 60 дней у 30 пациентов с СД 2-го типа.

Критерии включения: возраст 45–75 лет, СД 2-го типа с плохо корригируемой гипергликемией, гиперлипидемия, легкие/умеренные когнитивные нарушения (КН), полинейропатический синдром, астенический синдром.

Критерии не включения: другие формы СД, злокачественные новообразования, тяжелая полиорганная недостаточность, прием других нейропротекторов и антиоксидантов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Обследование включало оценку состояния когнитивных функций (опросник MoCA), проба Шульте; выраженности астении (шкала астении, ШАС); уровня тревожности (шкала Спилберга); уровня депрессии (шкала депрессии Бека); степени нарушений сна (анкета качества сна); выраженности вегетативной дисфункции (опросник вегетативных нарушений); нарушения равновесия и ходьбы (шкала Тинетти); интенсивности болевого нейропатического синдрома (визуальная рейтинговая шкала, ВРШ); вибративной чувствительности [23]. Оценивали биохимические показатели: липидный спектр, уровень глюкозы

крови, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c); интенсивность перекисного окисления липидов — продуктов перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот — диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), окисленного и восстановленного глутатиона (GSSH и GSH соответственно) в плазме крови. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев.

Наряду с сахароснижающими средствами больные получали базисную терапию — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ацетилсалициловую кислоту, антиангинальные средства (нитраты). Всем больным рекомендованы диетические ограничения, направленные на предупреждение и коррекцию дислипидемических расстройств. Оценка состояния проводилась на 1-й (до начала введения Мексидола), 15-й (после в/в введения 500 мг препарата) и 75-й дни.

Результаты были обработаны с использованием пакета статистических программ SPSS 12RU. Полученные данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической со стандартной ошибкой ($M \pm m$). Проверка статистических гипотез проходила при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

У обследованных больных имело место значительное улучшение состояния когнитивных функций на фоне проводимого лечения (табл. 1). Результаты оценки по опроснику MoCA показали улучшение к 75-му дню исследования. Наиболее выраженное улучшение касалось зрительного восприятия, конструктивного праксиса, исполнительных функций, внимания и отсроченного воспроизведения. Оценка внимания изначально выявила значительное увеличение времени выполнения теста Шульте (в 5 раз превышало контрольный уровень). На 15-й день данный показатель уменьшился на 23%, а к 75-му — на 55% ($p \leq 0,01$).

Значения ШАС до начала терапии в 3 раза превышали показатели в контрольной группе. На 15-й день лечения они уменьшились на 18% по сравнению с исходным уровнем, а к 75-му дню оказались на 40% ($p \leq 0,01$) меньше по сравнению с исходным уровнем и лишь на 30% превосходили показатели в контрольной группе. Уровень реактивной тревожности по шкале Спилберга изначально почти

Таблица 1. Результаты обследования пациентов на фоне проведенного лечения, $M \pm m$

Table 1. Results of examination of patients against the background of the treatment, $M \pm m$

Показатель	1-й день	15-й день	75-й день	Контрольная группа
ШАС, баллы	92,6±5,2	76,1±6,4	56,3±0,7*	39,1±2,8
ВРШ, баллы	7,9±0,9	7,54±0,7	4,6±0,5**	0
Анкета качества сна, баллы	16,9±1,3	17,4±1,6	20,8±0,5	22,3±0,8
Опросник вегетативных нарушений, баллы	43,8±1,9	39,8±3,2	26,3±1,4*	9,2±0,3
MoCA, баллы	27,5±0,4	27,8±0,4	29,2±0,1	30
Проба Шульте, с	180,3±10,1	140,3±11,2	82,8±7,6*	38,2±3,3
Шкала депрессии Бека, баллы	15,3±0,8	15,7±0,6	10,7±0,8**	6,2±0,7
Шкала тревоги Спилберга, баллы				
реактивная тревожность	59,3±2,1	56,1±2,8	45,2±1,7*	17,7±0,92
личностная тревожность	52,1±3,6	49,2±2,7	46,1±1,8	18,1±1,2

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * — отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем — $p \leq 0,01$; ** — $p \leq 0,05$.

Note. Here and in the table 2–4: * — the differences are significant compared to the initial level — $p \leq 0,01$; ** — $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей равновесия, ходьбы и глубокой чувствительности на фоне терапии Мексидолом, $M \pm m$ Table 2. Dynamics of balance and walking indicators on the Tinetti scale and deep sensitivity on the background of therapy Mexidol, $M \pm m$

Показатель	1-й день	15-й день	75-й день	Контрольная группа
Общая устойчивость, баллы	8,3±0,6	10,2±0,8	14,1±0,5*	16±03
Походка, баллы	9,2±0,8	10,1±0,7	11,1±0,6**	12±0,2
Суммарное значение, баллы	17,5±1,4	21,3±1,5	25,2±1,1*	28±0,1
Вибрационная чувствительность, с	3,0±0,1	4,8±0,5	7,1±1,2	11±0,3

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена и уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии Мексидолом, $M \pm m$ Table 3. Dynamics of lipid metabolism and glycated hemoglobin levels during Mexidol therapy, $M \pm m$

Показатель	1-й день	15-й день	75-й день	Контрольная группа
Общий холестерин, ммоль/л	10,17±0,7	9,19±0,8	6,25±0,16*	4,38±0,23
ЛПНП холестерин, ммоль/л	6,25±0,25	5,12±0,20	3,13±0,20*	2,32±0,15
ЛПВП холестерин, ммоль/л	0,6±0,02	0,98±0,08	1,2±0,09*	1,82±0,18
Триглицериды, ммоль/л	3,75±0,18	3,01±0,21	2,12±0,25*	1,3±0,15
HbA1c, %	9,3±0,52	8,3±0,95	7,7±0,31	4,1±0,17

в 3,5 раза превышал контрольные значения, что соответствует данным литературы о том, что тревожно-депрессивные расстройства закономерно сопровождают хронически протекающую соматическую патологию и являются важным фактором снижения качества жизни больных СД [21]. Данный показатель снизился на 15% лишь к 75-му дню ($p \leq 0,01$). Что касается личностной тревожности, то имелась лишь тенденция к снижению на фоне лечения. Эти изменения объясняются высокой тревожностью у пациентов с СД 2-го типа и трудностями ее коррекции. Выраженность ее снизилась на 34% к 75-му дню терапии ($p \leq 0,05$) и отличалась от контрольных показателей на 42%. Значительная динамика отмечена при оценке качества сна — к 75-му дню терапии показатели не отличались от нормы, хотя вначале были снижены от нормальных показателей на 25%. Уменьшились время засыпания и количество ночных пробуждений, увеличилось время сна и улучшилось дневное самочувствие. На фоне лечения снизилась выраженность вегетативных нарушений, которая изначально почти в 5 раз превышала нормальные значения, а к 75-му дню уменьшилась на 40%. Положительное влияние Мексидола в данной ситуации, по-видимому, связано с его ГАМК_A эргическим эффектом. ГАМК_A-рецепторы вызывают гиперполяризацию мембран нейронов за счет поступления в клетки ионов хлора, осуществляют контроль сенсорного входа, болевых сигналов не только самостоятельно, но и через гетеросинаптические связи с другими медиаторными системами: холин-, глицин-, аденозинергическими и др. [9, 17, 19]. Те же механизмы частично объясняют и заметное снижение болевого синдрома по шкале ВАШ, нормализацию вибрационной чувствительности и улучшение показателей равновесия (см. табл. 1 и 2). По ВАШ выраженность болевого синдрома к концу курса терапии снизилась на 40% ($p \leq 0,05$). Вибрационная чувствительность изначально была в 3 раза ниже, чем в контрольной группе, к окончанию периода лечения увеличилась более чем в 2 раза, при этом у 42% пациентов к 75-му дню наблюдалось полное ее восстановление. После курса лечения наблюдалось улучшение походки и устойчивости, показатели по шкале Тинетти на 75-й день лишь на 11% отличались от нормальных значений.

Полученные результаты свидетельствуют об очевидной клинической эффективности Мексидола при лечении дистальной сенсомоторной neuropatii у больных СД. Его включение в схему терапии уменьшало проявления неврологического дефицита и симптоматической дизестезии (жжение, онемение и др.).

На фоне применения Мексидола уровень общего холестерина с изначально очень высоких значений на 75-й день значительно уменьшился ($p \leq 0,01$) без изменения в гиполипидемической терапии и превышал контрольные показатели на 30%, при этом 57% исследуемых достигли нормальных значений данного показателя, что не наблюдалось у них многие годы, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию (табл. 3). Применение Мексидола также сопровождалось уменьшением уровня ЛПНП ($p \leq 0,01$) и триглицеридов ($p \leq 0,01$) на 75-й день. Также заметно увеличилось содержание ЛПВП на 75-й день лечения ($p \leq 0,01$). За время исследования отмечено достоверное снижение уровня HbA1c к концу периода исследования ($p \leq 0,01$).

Учитывая вклад в патогенез осложнений СД 2-го типа процессов перекисного окисления липидов, интересной представляется динамика показателей перекисного окисления и антиоксидантной активности у наблюдавшихся больных (табл. 4). Так, уровень диеновых конъюгатов уменьшился на 75-й день ($p \leq 0,01$) и отличался от контрольных показателей на 23%. Уровень МДА снизился в процессе лечения Мексидолом на 33% ($p \leq 0,05$), количество двойных связей также уменьшилось на 15-й ($p \leq 0,01$) и 75-й ($p \leq 0,01$) дни. Полученные данные подтверждают низкий уровень антиоксидантной защиты при СД 2-го типа, а также роль наличия двойных связей как субстрата для процессов перекисного окисления. Введение курса препарата Мексидол, учитывая его защитные, мембранопротективные свойства, приводит к уменьшению уязвимости мембран. Полученные данные о повышении активности эндогенной СОД до нормального уровня на 75-й день ($p \leq 0,01$), а также положительная динамика системы глутатиона подтверждают сведения об антиоксидантных свойствах Мексидола.

Таблица 4. Динамика показателей перекисного окисления и антиоксидантной активности у больных на фоне терапии Мексидолом, М±m

Table 4. Dynamics of indicators of peroxidation and antioxidant activity in patients on the background of Mexidol therapy, M±m

Показатель	1-й день	15-й день	75-й день	Контрольная группа
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,33±0,17	1,02±0,16	0,76±0,08**	0,59±0,05
МДА, мкмоль/л	2,93±0,32	2,01±0,25	1,99±0,15**	1,68±0,02
Двойные связи, усл. ед.	3,36±0,40	2,02±0,15*	1,96±0,11*	1,52±0,05
СОД, усл. ед.	1,26±0,06	1,30±0,06	1,85±0,07*	1,98±0,08
GSH, мкмоль/л	1,32±0,10	1,58±0,09	2,30±0,11*	2,53±0,12
GSSH, мкмоль/л	2,20±0,11	2,16±0,10	1,76±0,09	1,52±0,07

Заключение

В ходе проведенного лечения наблюдалась хорошая переносимость препарата, не было зафиксировано отрицательных влияний на показатели гемодинамики и нежелательных взаимодействий с препаратами других групп (базисная антигипертензивная, гипогликемическая, гиполипидемическая терапия и др.). Назначение Мексидола больным СД 2-го типа как препарата, обладающего медиаторной активностью, снижало выраженность проявлений астенического синдрома, реактивной и личностной тревожности, депрессии, способствовало нормализации сна и бодрствования. На фоне лечения Мексидолом улучшались когнитивные функции больных, особенно внимание и отсроченное воспроизведение.

Антиоксидантное действие препарата проявлялось в нормализации процессов перекисного окисления за счет

мембранопротективного действия и увеличения содержания эндогенного СОД и восстановленного глутатиона, в нормализации уровня холестерина, липидного спектра и HbA1c. В результате применения Мексидола улучшилась вибрационная чувствительность, уменьшилась выраженность болевого синдрома и вегетативных расстройств, улучшилось состояние походки и равновесия.

Назначение нейроцитопротектора Мексидол как препарата с антиоксидантной, метаболической и медиаторной активностью следует начинать с в/в капельного введения по 500 мг/сут в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтического эффекта), с последующим пероральным приемом препарата Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта).

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goldstein LB. Lipids in high-risk patients presenting with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45(11):3180-3181. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007436>
- Tuttolomondo A. Relationship between diabetes and ischemic stroke: analysis of diabetes-related risk factors for stroke and of specific patterns of stroke associated with diabetes mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015;06(05):544-551. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000544>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):5-23. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. State Register of Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Status 2014 and Development Prospects. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(3):5-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
- Howangyin KY, Silvestre J-S. diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol*. 2014;34(6):1126-1135. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303090>
- Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Раскуражев А.А. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Клиническая неврология*. 2016;10(2):5-9. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, Raskurazhev AA. The main pathogenetic mechanisms of development of vascular pathology of the brain in atherosclerosis and metabolic syndrome: search for ways of correction. *Clinical Neurology*. 2016;10(2):5-9. (In Russ.).
- Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиокооррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):170-175.
- Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Vascular diseases of the brain: prospects for pathogenetic metabolic hemangiocorrection. *J Neur Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2015;115(9):170-175. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159170-75>
- Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-26. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *J Neur Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2012;112(11):21-26. (In Russ.).
- Чу С., Киргизова О.Ю. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):187-194. Chu X, Kirgizova OY. Metabolic syndrome: some results and prospects for solving the problem. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):187-194. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/23422>
- Скоромец А.А., Афанасьев В.В., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. *Сосудистые заболевания спинного мозга*. СПб.: Политехника; 2019;255-259. Skormets AA, Afanasyev VV, Skormets AP, Skomolets TA. *Vascular diseases of the spinal cord*. SPb.: Polytechnic; 2019;255-259. (In Russ.).
- Гомазков О.А. *Старение мозга и нейротрофическая терапия*. М.: ИКАР; 2011;178. Gomazkov OA. *Aging of the brain and neurotrophic therapy*. М.: ИКАР; 2011;178. (In Russ.).
- Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. 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. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(3-2):55-65.

- Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPI-CA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный гемореактометрический анализ Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):75-83.
Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75-83. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>
13. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(1):63-70.
Voronina TA. The role of hypoxia in the development of stroke and convulsions. Antihypoxants. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):63-70. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/RCF14163-70>
14. Воронина Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния Мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):70-73.
Voronina TA, Kapitsa IG, Ivanova EA. A comparative study of the effects of Mexidol and Mildronate on physical performance in an experiment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):70-73. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171174171-74>
15. Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. *Фармация и фармакология*. 2015;3(5):8-17.
Voronina TA. The role of oxidative stress and antioxidants in maladaptation of various genesis. *Pharmacy and Pharmacology*. 2015;3(5):8-17. (In Russ.).
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-5s>
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения Мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(10-1):94-104.
Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, et al. Experience of mexidol in neurological practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10-1):94-104. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201811810197>
17. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12-2):87-93.
Shchulkin AV. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
18. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л. и др. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):62-69.
Kirova YuI, Shakova FM, Germanova EL, et al. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):62-69. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
19. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Вишневецкая Т.П. *Азбука нейроцитопротекции*. СПб.: Стрела; 2016;279.
Afanasyev VV, Barantsevich ER, Vishnevetskaya TP. *ABC of neurocytoprotection*. SPb.: Strela; 2016;279. (In Russ.).
20. Шепанкевич 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. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>
21. Местер Н.В. *Влияние производных 3-оксипиридина на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом*: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинская государственная медицинская академия. Челябинск. 2007.
Mester NV. *Influence of 3-oxypyridine derivatives on cognitive functions and affective status of patients with diabetes mellitus*: Dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk State Medical Academy. Chelyabinsk. 2007. (In Russ.).
22. Афанасьев В.В., Пугачева Е.Л., Баранцевич Е.Р. и др. Эффективность нейроцитопротекторов метаболической и медиаторной групп и их комбинаций при астеническом синдроме. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):60-66.
Afanasyev VV, Pugacheva EL, Barantsevich ER, et al. Effectiveness of neurocytoprotectors of metabolic and mediator groups and their combinations in asthenic syndrome. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(31):60-66. (In Russ.).
23. Белова А.Н., Щепетова О.Н. *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников*. М.: АСТ; 2002;440.
Belova AN, Shchepetova ON. *Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation: a guide for doctors and scientists*. М.: АСТ; 2002;440. (In Russ.).

Поступила 13.01.2022

Received 13.01.2022

Принята к печати 01.02.2022

Accepted 01.02.2022