

## Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция

© М.Ю. МАРТЫНОВ<sup>1, 2</sup>, М.В. ЖУРАВЛЕВА<sup>3, 4</sup>, Н.С. ВАСЮКОВА<sup>5</sup>, Е.В. КУЗНЕЦОВА<sup>6</sup>, Т.Р. КАМЕНЕВА<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### Резюме

Рассмотрено значение окислительного стресса (ОС) в патогенезе ишемического (ИИ) и геморрагического (ГИ) инсульта. Показана роль ОС в развитии программируемой клеточной смерти, повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, активации астро- и микроглии, локального воспаления. Рассмотрены вопросы нейро- и цитопroteкции и их трансляции в клиническую практику. На примерах экспериментальных и клинических исследований показана эффективность продолженного назначения мультимодального нейроцитопroteктора с антиоксидантным действием — этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) в остром и раннем восстановительном периодах ИИ и ГИ.

**Ключевые слова:** инсульт, реперфузия, окислительный стресс, программируемая клеточная смерть, апоптоз, ферроптоз, гемоглобин, нейропротекция, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол.

### Информация об авторах:

Мартынов М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Журавлева М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Васюкова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9482-4497>

Кузнецова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

Каменева Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-8358-7921>

**Автор, ответственный за переписку:** Мартынов М.Ю. — e-mail: m-martin@inbox.ru

### Как цитировать:

Мартынов М.Ю., Журавлева М.В., Васюкова Н.С., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р. Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):16–27.

<https://doi.org/10.17116/jnevro202312301116>

## Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction

© M.YU. MARTYNOV<sup>1, 2</sup>, M.V. ZHURAVLEVA<sup>3, 4</sup>, N.S. VASYUKOVA<sup>5</sup>, E.V. KUZNETSOVA<sup>6</sup>, T.R. KAMENEVA<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Research Center for Examination of Medical Devices, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Skriabin and Kovalenko Institute of Experimental Veterinary Medicine, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

### Abstract

We reviewed the role of oxidative stress (OS) in the pathogenesis of ischemic (IS) and hemorrhagic stroke (HS). OS plays a major role in programmed cell death, increased permeability of the blood-brain barrier, astroglial and microglial activation, and local inflammatory response. We also reviewed the current state of neuro- and cytoprotection studies and their translation in clinical practice. With respect to experimental and clinical data the efficacy of long term administration of multimodal cytoprotective drug with antioxidant effect — ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) is discussed during the acute and early recovery period after stroke.

**Keywords:** stroke, reperfusion, oxidative stress, programmed cell death, apoptosis, ferroptosis, hemoglobin, neuroprotection, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol.

**Information about the authors:**Martynov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>Zhuravleva M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>Vasyukova N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9482-4497>**Corresponding author:** Martynov M.Yu. — e-mail: m-martin@inbox.ruKuznetsova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>Kameneva T.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8358-7921>**To cite this article:**

Martynov MYu, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, Kuznetsova EV, Kameneva TR. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(1):16–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301116>

Церебральный инсульт (ЦИ) является основной причиной преждевременной нетрудоспособности или смерти среди заболеваний нервной системы. В 2019 г. в мире зарегистрировано 12,2 млн случаев ЦИ, в том числе 6,55 млн со смертельным исходом [1]. С 1990 по 2019 г. количество новых случаев ЦИ увеличилось на 70,0%, количество летальных исходов в течение 1-го года — на 43,0% и количество лет, утраченных вследствие преждевременной нетрудоспособности или смерти, — на 32% [1].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при ЦИ в области ишемии или кровоизлияния развиваются сложные многоступенчатые изменения, в которых значительную роль играет окислительный стресс (ОС). В норме активные формы кислорода (АФК) вырабатываются всеми клетками организма в процессе аэробного метаболизма и участвуют в различных физиологических процессах. Анти- и прооксидантные системы регулируют рост, дифференцировку и запрограммированную смерть клеток, влияют на активность генов, регулирующих воспалительный и иммунный ответ, синтез белков и липидов, активность клеточных рецепторов [2, 3]. В физиологических условиях постоянная выработка АФК уравнивается механизмами антиоксидантной защиты (АОЗ).

Развитие патологического состояния или заболевания характеризуется в том числе активацией свободнорадикального окисления (СРО) с развитием ОС. Наряду с АФК, повреждающее действие ОС может реализовываться через оксид азота (NO), который способствует выработке активных форм азота. При ОС выработка свободных радикалов (СР) приводит к повреждению структурных компонентов клетки: липидов, белков и нуклеиновых кислот (**рис. 1**), повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активации медиаторов воспаления и пр. [2, 3]. Выраженный дисбаланс между про- и антиоксидантными системами с развитием ОС отмечается и при ЦИ.

**ОС и головной мозг**

Повышенная уязвимость головного мозга (ГМ) к ОС определяется значительной интенсивностью кислородного метаболизма, утилизирующего до 20% всего потребляемого организмом  $O_2$  [4, 5]. В среднем потребление  $O_2$  в ГМ составляет 350–450 мкл  $O_2$ /г в 1 мин, в то время как в миокарде — 70–90 мкл, в скелетных мышцах — 1,6–2,4 мкл. Развитию ОС в ГМ способствует высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот в мембране нейронов ( $\approx 50\%$  сухого вещества), аскорбата и двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ), которые участвуют в качестве прооксидантов в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6]. Кроме этого, в ГМ реакции ОС тесно связаны с процессами энергетического метаболизма и глутаматной эксайтотоксичности [7]. Одновременно активность АОЗ (каталазы — КАТ, глутатионпероксидазы — ГТП, супероксиддисмутазы — СОД и др.) значительно ниже, чем в других органах [8].

**ЦИ и ОС***Ишемический инсульт*

ГМ в большей степени, чем другие ткани и органы, страдает при ЦИ (**рис. 2**). Острая фокальная ишемия инициирует многоэтапный каскад метаболических нарушений, включая избыточное образование СР, повреждающее действие которых наиболее выражено в области ишемической полутени (пенумбры). Пенумбра в настоящее время рассматривается не только как топографическая зона, но и одновременно как динамическая область гетерогенных биоэнергетических и микроциркуляторных нарушений [9]. Снижение в ней кровотока до субкритических значений сопровождается энергетическим дефицитом, глута-

**Рис. 1.** Повреждающее действие СР.**Fig. 1.** Damaging effect of free radicals.

матной эксайтотоксичностью, лактат-ацидозом и другими процессами, интенсифицирующими ОС [10]. Значительное увеличение образования СР, превосходящее возможности АОЗ, наблюдается сразу после прекращения кровотока или его снижения до критических значений [6].

По данным экспериментальных исследований, при острой фокальной ишемии образование СР проходит в несколько этапов. Непосредственно после прекращения кровотока и наступления кислородной недостаточности увеличение синтеза СР связано с деполяризацией мембран митохондрий. В последующем образование СР обусловлено преимущественно истощением запасов АТФ с образованием гипоксантина и ксантина, являющихся источниками для синтеза ксантиноксидазы [11]. Одной из важных составляющих ОС является выход из нейронов жирных кислот с активацией цикла арахидоновой кислоты [12]. Вследствие распада фосфолипидов образуется фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Эйкозаноиды и ФАТ обуславливают дополнительные нарушения микроциркуляции, которые усугубляют ишемический процесс [13].

Отдельной причиной ОС при ишемическом инсульте (ИИ) может стать реперфузия, которая сопровождается интенсификацией СРО в области пенумбры [14]. Имеется положительная связь между временем до восстановления церебрального кровотока и выраженностью цитотоксического и вазогенного отека ГМ [15]. Наряду с глиальными клетками, при реперфузии источниками СР становятся эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла [16].

### Геморрагический инсульт

Значительная активация окислительных реакций наблюдается при геморрагическом инсульте (ГИ) (см. рис. 2). В перифокальной области развиваются каскадные патофизиологические процессы, способствующие ОС. При ограниченных гематомах может отмечаться проходящее снижение церебрального кровотока до 24–33 мл/100 г/мин [17] и развитие фокальных областей острой ишемии [18], что сопровождается локальным ОС. Однако основной при-

чиной ОС при ГИ являются гемоглобин (Hb) и продукты его превращения,  $Fe^{2+}$  и тромбин. Токсичность Hb для ГМ в первую очередь связана с образованием перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) и ее реакцией с  $Fe^{2+}$  (реакция Фентона) [19]. Также Hb в сочетании с поляризованной по M1 варианту микроглией и активацией нейтрофилов способствует усилению экспрессии активируемой синтазы NO (iNOS) [20]. Кроме этого, при превращении оксиHb в метHb происходит высвобождение  $O_2^-$  с последующим образованием  $OH^-$  и усилением выработки СР. Еще одним источником ОС вокруг гематомы являются гем (Fe-протопорфирин IX) и его окисленная форма — гемин [21].

Лизис эритроцитов сопровождается выходом из них  $Fe^{2+}$ . Токсичность  $Fe^{2+}$  для головного мозга связана прежде всего с интенсификацией ОС и развитием ферроптоза — варианта программируемой клеточной смерти (ПКС), инициируемой ионами  $Fe^{2+}$  [22]. Ферроптоз в качестве самостоятельной формы ПКС был выделен в 2012 г. [23]. Он характеризуется избытком  $Fe^{2+}$ , истощением запасов глутатиона и инактивацией ГТП-4, а также накоплением гидроперекисей липидов. ПКС при ферроптозе отличается от других ее вариантов экспрессией определенных генов с активацией посредством  $Fe^{2+}$  специфических сигнальных путей и биохимическими и морфологическими изменениями [24].

Еще одним повреждающим фактором при ГИ является тромбин, который, кроме усиления ОС, активирует микроглию и локальное воспаление, что способствует усилению ОС [25]. По данным Н. Krenzlin и соавт. [26], в первые 24 ч после ГИ уровень тромбина в ЦСЖ коррелирует с уровнем СОД в крови и динамикой по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) к 6-му месяцу заболевания.

### ГЭБ и ОС

В экспериментальных исследованиях показано, что избыточное образование  $H_2O_2$  приводит к перераспределению белков occludin и zonular occludens-1, отвечающих за поддержание плотных контактов между эндотелиоцитами [27], и повышению проницаемости ГЭБ. Спонтанная или меди-

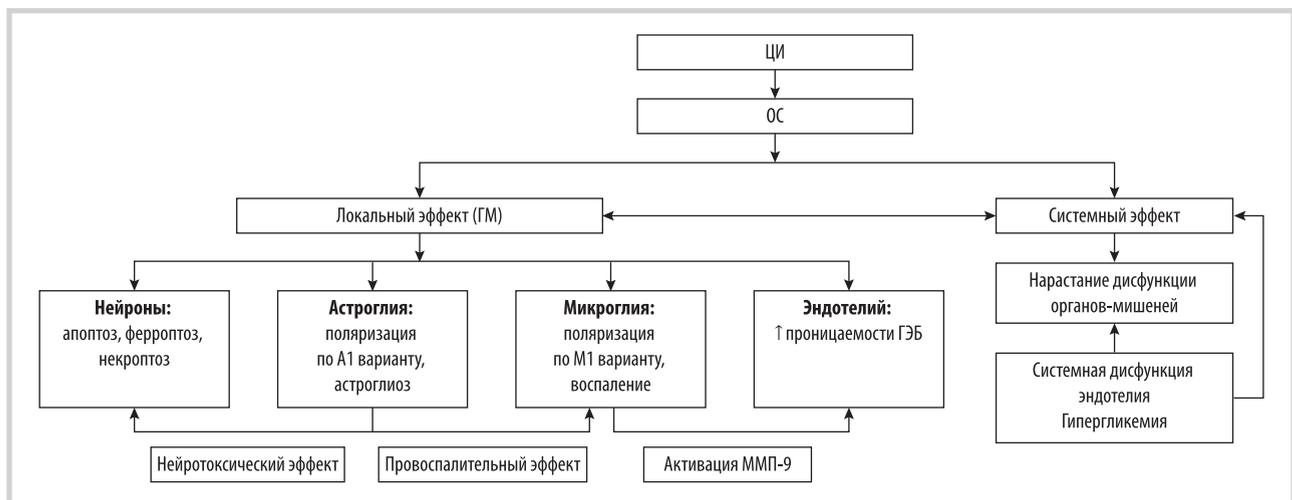


Рис. 2. Локальные и системные эффекты ОС при ЦИ.

Fig. 2. Local and systemic effects of oxidative stress in cerebral stroke.

каментозная реперфузия, особенно позднее 3–4 ч после развития ИИ, может значительно усиливать ОС, повреждать эндотелиоциты, повышая тем самым проницаемость ГЭБ [28]. Повышение проницаемости ГЭБ при ЦИ может быть связано и с активацией астроглии и микроглии. Активация микроглии по М1 варианту сопровождается секрецией цитокинов, индукцией матриксных металлопротеиназ, что приводит к нарушению экспрессии белков claudin 5 и occludin, регулирующих плотные контакты между эндотелиоцитами [29]. Отдельную роль в повышении проницаемости ГЭБ, в первую очередь при ГИ, играют  $Fe^{2+}$  и развитие ферроптоза эндотелиоцитов [22]. Как при ГИ, так и при ИИ важную роль в поддержании повышенной проницаемости ГЭБ играет локальное воспаление с инфильтрацией нейтрофилов и образованием нейтрофильных ловушек [30].

Сопутствующие факторы риска, в первую очередь сахарный диабет, повышенный индекс массы тела, абдоминальное ожирение и др., способствуют активации ОС, воспалению и влияют на проницаемость ГЭБ. Гипергликемия при острой фокальной ишемии не только приводит к нарушению экспрессии белков, регулирующих плотные контакты, но и непосредственно повреждает астроциты [31]. При артериальной гипертензии активация ренин-ангиотензинной системы и увеличение выработки ангиотензина II повышают проницаемость ГЭБ за счет усиления воспаления и ОС в эндотелии сосудов головного мозга [32]. ОС также способствует развитию системной эндотелиальной дисфункции, нарушению проницаемости клеточных мембран внутренних органов и нарастанию соматической дисфункции (см. рис. 2).

### Коррекция ОС

Внедрение тромболитической терапии (ТЛТ) и тромбоэкстракции при ИИ и микрохирургического лечения при ГИ привело к снижению смертности и улучшению функционального исхода ЦИ. В то же время реперфузия выполняется у 5–19% больных ИИ [33], а хирургическое лечение — у 15–20% больных ГИ [34]. Также важно отметить, что реканализация не всегда приводит к эффективной реперфузии и улучшению состояния больного. В клинических условиях это подчеркивает важность, наряду с дифференцированной терапией, проведения базисной и цитопротективной терапии. Базисная терапия включает коррекцию функций жизненно важных органов, так как соматические осложнения являются причиной до 40% всех летальных исходов при ЦИ [35, 36]. Цитопротективная терапия, включая ее антиоксидантное направление, предусматривает фармакологическую защиту нейронов, астро- и микроглии, эндотелия и других структурных элементов в ГМ. Антиоксиданты могут непосредственно блокировать выработку, связывать или ускорять распад СР (прямые антиоксиданты) или действовать опосредованно, стимулируя систему АОЗ организма (непрямые антиоксиданты) [37].

К настоящему времени выполнено много экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности антиоксидантной терапии при ЦИ. В экспериментальных исследованиях показано, что антиоксидантная терапия приводит к более быстрому и полному восстановлению неврологических функций, уменьшению области повреждения ГМ. Так, назначение эдаварона при острой фокальной ишемии у грызунов сопровождалось более быстрым уменьшением неврологических нарушений и очага

ишемии [38]. У трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих ГТП, реперфузионное повреждение было достоверно меньшим, чем у мышей дикого типа [39]. У трансгенных грызунов с гиперэкспрессией СОД (все изоформы) отмечалось уменьшение апоптоза, зоны ишемии, цитотоксического и вазогенного отека [40]. Несмотря на эффективность антиоксидантов в экспериментальных исследованиях, большинство последующих клинических исследований не смогло продемонстрировать их эффективность [41]. Причинами недостаточного эффекта могут быть не только видоспецифичные особенности метаболизма, но и возрастные изменения, сопутствующие заболевания и факторы риска, приводящие к фоновому хроническому ОС, сопровождающемуся каскадными реакциями, которые не могут быть нивелированы препаратами только с антиоксидантным действием. В связи с этим более перспективным является применение комбинаций препаратов либо мультимодальных препаратов, сочетающих антиоксидантные и цитопротективные свойства и влияющие на различные этапы ишемического или геморрагического процесса [42–45].

### Результаты клинических исследований Мексидола

В метаанализе 126 исследований было показано, что при экспериментальном ИИ проведение только ТЛТ было менее эффективным, чем комбинированной терапии, включавшей ТЛТ и фармакологическую коррекцию [45]. Одним из наиболее эффективных направлений оказалось сочетание ТЛТ и цитопротекции, что позволяло не только значительно улучшить функциональный исход (различия между группами 41,1%, 95% ДИ 27,7–44,5%), но и расширить терапевтическое окно в ряде исследований до 8 ч. В клинических условиях [46] сочетание ТЛТ с мультимодальным нейроритопротектором также сопровождалось опережающим уменьшением неврологической симптоматики.

Одним из мультимодальных нейроритопротекторов является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (Мексидол). Препарат был синтезирован в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов. Многоплановость действия Мексидола достигается наличием в его молекуле 3-гидроксипиридина и сукцината (рис. 3) [47].

В последние годы получены новые данные о механизмах действия препарата, объясняющие его эффективность не только при ЦИ, но и при других неврологических заболеваниях, в патогенезе которых значение имеют гипоксия и ОС [49]. При изучении распределения Мексидола в ГМ было установлено, что он преимущественно накапливается в митохондриальной и цитоплазматической фракциях нейронов коры больших полушарий [50], что является принципиально важным, так как непосредственно после прекращения кровотока увеличение синтеза СР связано с деполаризацией мембран митохондрий. Курсовое применение Мексидола активирует митохондриогенез в ГМ [51], при этом значимым является увеличение экспрессии субъединицы А сукцинатдегидрогеназы (SDHA), повышающей устойчивость к гипоксии и ишемии. Еще одной важной особенностью Мексидола в условиях экспериментальной окклюзии общей сонной артерии является активация им экспрессии субъединицы 1 $\alpha$  индуцируемого гипоксией фактора (HIF) и редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2 [48, 52, 53]. При гипоксии объединение субъединиц HIF-1 $\alpha$  и 1 $\beta$  приводит к образованию HIF-1,

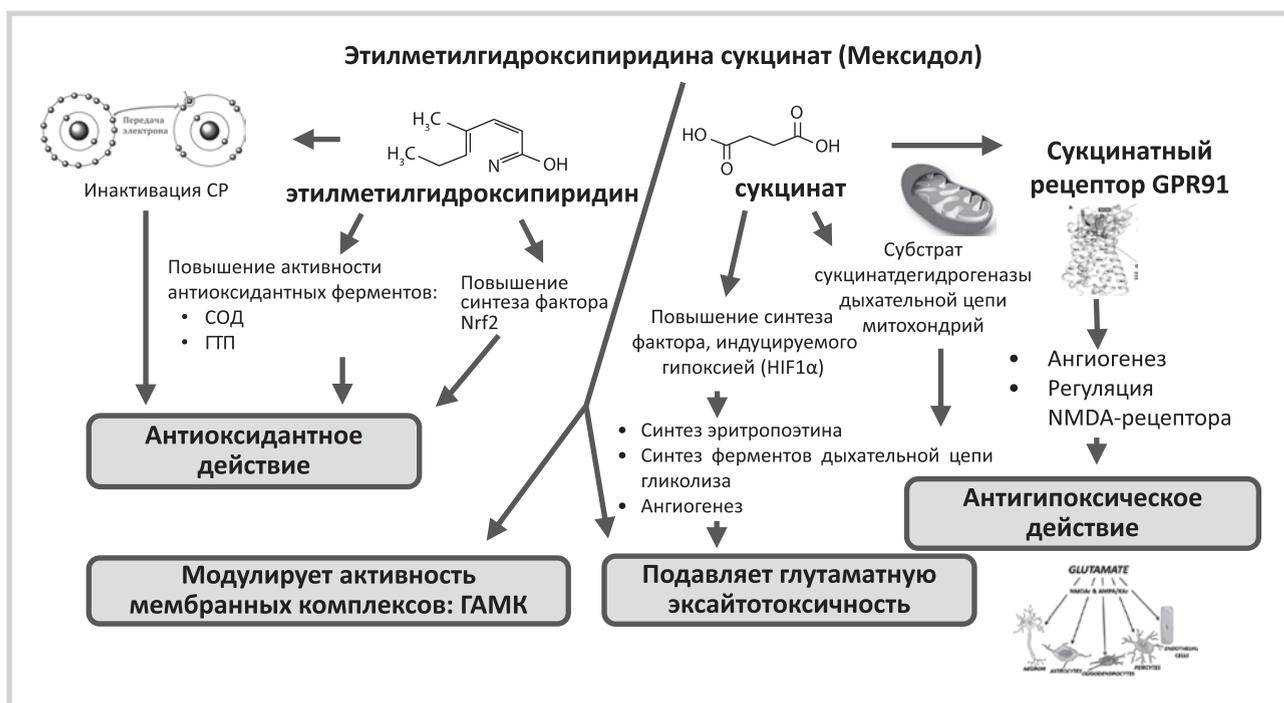


Рис. 3. Мексидол: механизмы мультимодального действия — антиоксидантного, антигипоксического и нейромедиаторного [48].

Fig. 3. Mexidol: mechanisms of multimodal action — antioxidant, antihypoxic and neurotransmitter-related [48].

#### Исследования по оценке клинической эффективности Мексидола

#### Studies evaluating the clinical efficacy of Mexidol

Исследование	Число пациентов	Тип инсульта, время начала лечения	Схема назначения препарата	Продолжительность (дни)	Вид исследования
[44]	112: ОГ — 48, ГС — 64	ИИ	ОГ: по 500 мг в/в капельно + ГБО. ГС: ГБО	21	Сравнительное контролируемое
[46]	116: ОГ — 46, ГС — 70	ИИ в ВСА, первые 3 ч, ТЛТ	ОГ: по 500 мг в/в капельно 21 день. ГС: ТЛТ	21	Сравнительное. Рандомизация: метод не указан
[60]	163: 1-я гр. — 59, 2-я гр. — 60, 3-я гр. — 44	ИИ в ВСА или в ВБС	1-я гр.: по 500,0 мг в/в капельно + церебролизат по 1,0 мл в/м, 10 дней; 2-я гр.: церебролизат по 1,0 мл в/м 10 дней; 3-я гр.: БТ	10	Сравнительное, контролируемое. Рандомизация: метод не указан
[61]	117: ОГ — 93 (1-я гр. — 45, 2-я гр. — 48), ГС — 24	ИИ, первые 24 ч	1-я гр.: Мексидол по 500 мг/сут в/в капельно, 5 дней; 2-я гр.: по 500 мг/сут в/в капельно 2 раза в сутки 21 день	До 21	Сравнительное контролируемое
[62]	68: 1-я гр. — 36, 2-я гр. — 32	ИИ и сахарный диабет 2-го типа	1-я гр.: 60 дней: 1—15-е сутки по 1000 мг/сут в/в капельно, 16—60-е сутки — по 375 мг/сут внутрь. 2-я гр.: 180 дней: 1—15-е сутки по 1000 мг/сут в/в капельно, 16—180-е сутки — по 750 мг/сут внутрь (в среднем 165 дней)	До 180	Сравнительное наблюдательное. Рандомизация: метод случайной выборки
[63]	60: ОГ — 30, ГС — 30	ИИ	ОГ: по 750 мг 2 раза в сутки (1500 мг/сут) в/в капельно 10 дней. ГС: БТ	6	Сравнительное контролируемое. Рандомизация: метод не указан

Окончание таблицы см. на след. странице

## Исследования оценки клинической эффективности Мексидола. (Окончание)

## Studies evaluating the clinical efficacy of Mexidol. (Ending)

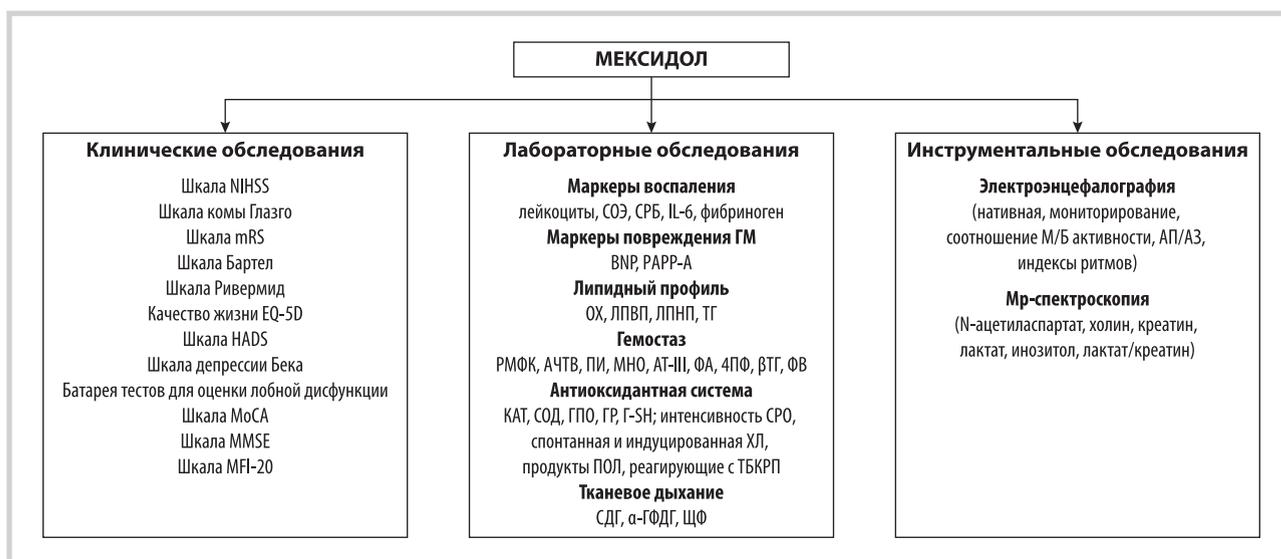
Исследование	Число пациентов	Тип инсульта, время начала лечения	Схема назначения препарата	Продолжительность (дни)	Вид исследования
[64]	51: ОГ — 24, ГС — 27	ИИ в ВСА, первые 24 ч	ОГ: по 300 мг/сут в/в капельно 3 дня, затем по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) в/м 3 раза/сут до 14-х суток от начала заболевания. ГС: плацебо по такой же схеме	14	Сравнительное контролируемое. Рандомизация: двойной слепой плацебо-контролируемый метод
[65]	80: ОГ — 50, ГС — 30, ГК — 10	ИИ, первые 48 ч	ОГ: 1–5-е сутки — по 300 мг 2 раза в сутки (суточная доза 600 мг) в/в капельно; 6–8-е сутки — по 100 мг 2 раза в сутки (суточная доза 200 мг) в/в капельно; 9–10-е сутки — по 100 мг в/м 1 раз в сутки. ГС: БТ	10	Сравнительное контролируемое
[66]	200: ОГ — 120, ГС — 80	ИИ	ОГ: 1–10-е сутки — по 300 мг в/в капельно; 11–21-е сутки — по 100 мг 1 раз в сутки в/в струйно. ГС: БТ	21	Сравнительное контролируемое
[67]	72: ОГ — 37, ГС — 35	ИИ, первые 24 ч	ОГ: по 500 мг/сут в/в капельно 14 дней. ГС: БТ	14	Сравнительное контролируемое. Рандомизация: метод не указан
[68]	150: ОГ — 75, ГС — 75	ИИ в ВСА, первые 72 ч	ОГ: по 500 мг/сут в/в капельно 10 дней, затем по 125 мг по 1 табл. 3 раза в сутки 8 нед. ГС: плацебо по такой же схеме	66	Многоцентровое проспективное в параллельных группах. Рандомизация: двойной слепой плацебо-контролируемый метод
[69]	50: ОГ — 25, ГС — 25	ИИ в ВСА, первые 24 ч	ОГ: 1–14-е сутки — по 500 мг/сут в/в капельно; 15–74-е сутки — по 750 мг/сут (по 250 мг 3 раза) внутрь. ГС: БТ	74	Проспективное наблюдательное. Рандомизация: метод случайной выборки
[70]	50: ОГ — 25, ГС — 25	ИИ в ВСА, первые 24 ч	ОГ: 1–14-е сутки — по 500 мг/сут в/в капельно; 15–74-е сутки — по 750 мг/сут (по 250 мг 3 раза) внутрь. ГС: БТ	74	Сравнительное проспективное. Рандомизация: метод не указан
[71]	36: ОГ — 23, ГС — 13	ИИ в ВСА или в ВБС	ОГ: 1–14-е сутки — по 500 мг/сут в/в капельно; 15–74-е сутки — по 750 мг/сут (по 250 мг 3 раза) внутрь. ГС: БТ	74	Сравнительное проспективное/ретроспективное
[72]	112: ОГ — 59, ГС — 53	ИИ в ВСА, первые 24 ч	ОГ: 400 мг в/в капельно 10 дней. ГС: БТ	10	Сравнительное
[73]	20	ИИ с ТЛТ	Мексидол: 1-е сутки — по 400 мг 2 раза в сутки (суточная доза 800 мг), в/в капельно. Затем по 400 мг 1 раз в сутки, в/в капельно 10 дней	11	Несравнительное неконтролируемое

*Примечание.* ОГ — основная группа; ГС — группа сравнения; ГК — группа контроля; гр. — группа; БТ — базисная терапия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ВБС — вертебрально-базиллярная система.

*Note.* OG — main group; GS — comparator group; GK — control group; гр. — group; БТ — basic therapy according to standard of care; ВСА — internal carotid artery; ВБС — vertebrobasilar system.

который активирует гены, регулирующие воспаление, локальный метаболизм, апоптоз, аутофагию и др. [54]. Экспрессия Nrf2 увеличивается при развитии ОС и направлена на защиту клетки от СР [55]. Нейропротективное действие Мексидола обусловлено уменьшением глутаматного стресса. Так, при воздействии глутамата применение Мексидола

дозозависимо снижало содержание МДА [56] и повышало количество выживших нейронов:  $42,0 \pm 1,8\%$  (в контроле —  $31,0 \pm 1,6\%$ ) [57]. Анализ результатов исследования Мексидола и эдаварона в клеточных культурах показал более выраженный антиоксидантный эффект и меньшую токсичность Мексидола [58]. В клинических условиях противовоспали-



**Рис. 4.** Клинические, лабораторные и инструментальные обследования для оценки действия Мексидола.

NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; mRS — модифицированная шкала Рэнкина; HADS — шкала Гамильтона для оценки тревоги и депрессии; MoCA — Монреальская когнитивная шкала; MMSE — краткая шкала оценки психического статуса; MFI-20 — многомерная шкала оценки усталости 20 (шкала субъективной оценки астении); СРБ — С-реактивный белок; IL-6 — интерлейкин-6; VNP — мозговой натрийуретический пептид; PAPP-A — ассоциированный с беременностью белок плазмы А; ОХ — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; РМФК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПИ — протромбиновый индекс; МНО — международное нормализованное отношение; АТ-III — антитромбин III; ФА — фибринолитическая активность; 4ПФ — тромбоцитарный фактор-4; βТГ — β-тромбоглобулин; ФВ — фактор Виллебранда; КАТ — каталаза; СОД — супероксиддисмутаза; ГР — глутатионредуктаза; Г-SH — концентрация восстановленного глутатиона; СРО — свободнорадикальное окисление; ХЛ — хемилюминесценция; ТБКРП — продукты реакции с тиобарбитуровой кислотой; СДГ — сукцинатдегидрогеназа; α-ГФДГ — α-глицерофосфатдегидрогеназа; ЩФ — щелочная фосфатаза; М/Б — соотношение мощности медленной и быстрой активности; АП/А3 — соотношение мощности α-активности в передних и задних отделах больших полушарий.

**Fig. 4.** Clinical, laboratory and instrumental examinations to evaluate the effect of Mexidol.

NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale; mRS — modified Rankin Scale; HADS — Hamilton Anxiety and Depression Scale; MoCA — Montreal Cognitive Assessment; MMSE — Mimi Mental Scale Examination; MFI-20 — Multidimensional Fatigue Inventory 20 (asthenia subjective assessment scale); СРБ — С-reactive protein; IL-6 — interleukin 6; VNP — brain natriuretic peptide; PAPP-A — pregnancy-associated plasma protein A; ОХ — total cholesterol; ЛПВП — high-density lipoprotein; ЛПНП — low-density lipoprotein; ТГ — triglycerides; РМФК — soluble fibrin-monomer complexes; АЧТВ — activated partial thromboplastin time; ПИ — prothrombin ratio; МНО — international normalized ratio; АТ-III — antithrombin III; ФА — fibrinolytic activity; 4ПФ — platelet factor 4; βТГ — β-thromboglobulin; ФВ — von Willebrand factor; КАТ — catalase; СОД — superoxide dismutase; ГР — glutathione reductase; Г-SH — reduced glutathione concentration; СРО — free-radical oxidation; ХЛ — chemiluminescence; ТБКРП — thiobarbituric acid; СДГ — succinate dehydrogenase; α-ГФДГ — α-glycerophosphate dehydrogenase; ЩФ — alkaline phosphatase; М/Б — ratio of slow and rapid activity; АП/А3 — ratio of α-activity in the anterior and posterior parts of the large hemispheres.

тельный эффект Мексидола наблюдался при применении у больных COVID-19 [59].

Клинические исследования по изучению Мексидола при ЦИ отражены в **таблице**. В них оценивались различные клинические, лабораторные и инструментальные показатели (**рис. 4**).

#### Лабораторные исследования

*Гемостаз, липидный спектр, маркеры воспаления и повреждения ГМ*

Назначение Мексидола [60, 61] при среднетяжелом и тяжелом ИИ приводило к большему снижению фибриногена и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РМФК) и увеличению ФА, чем в группе сравнения. Длительное назначение препарата способствовало нормализации агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, уменьшало содержание 4ТФ, βТГ и ФВ, а также улучшало липидный профиль [62]. Динамика концентрации С-реактивного белка (СРБ) проанализирована в ряде исследований. По данным Ж.Ю. Чефрановой и соавт. [46], в группе Мексидола уже к 10-м суткам наблюдалось достоверное снижение СРБ, в то время как в группе плацебо это проис-

ходило только к 21-му дню. Также положительная динамика СРБ отмечена Н.С. Кулай и соавт. [44]. Положительное влияние Мексидола на динамику маркеров повреждения вещества ГМ — VNP и PAPP-A — отмечено А.Р. Годуновой и соавт. [63]. Таким образом, применение Мексидола при ИИ способствовало нормализации/улучшению показателей гемостаза, липидного спектра, маркеров воспаления и повреждения вещества ГМ.

*Антиоксидантная защита*

При анализе антиоксидантных свойств Мексидола [64] была установлена значительная активация СОД, наиболее выраженная к 14-м суткам ИИ. У больных, получавших Мексидол, активность ГТ к 14-м суткам ИИ повышалась в большей степени, чем в группе плацебо. В группе Мексидола в сравнении с группой плацебо выявлено снижение первичных и вторичных продуктов СРО липидов и белков: диеновых конъюгатов, МДА и битирозина, а также значительный прирост активности неферментативного звена АОЗ: витамина Е, восстановленного ГТ, небелковых тиолов [65]. Эти результаты свидетельствуют о нивелирующем действии Мексидола на СРО липидов и белков и о восстановлении АОЗ.

### Клеточное дыхание

Посредством сукцинатного комплекса Мексидол оказывает влияние на клеточное дыхание. В.И. Скворцова и соавт. [64] в качестве маркеров, отражающих состояние клеточного дыхания, использовали активность СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ и ШФ. В группе плацебо СДГ достоверно снижалась на 7-е и 14-е сутки ИИ по сравнению с нормой, тогда как в группе Мексидола достоверных отличий от нормы не было. Более того, к 14-м суткам активность СДГ была достоверно выше в группе Мексидола, чем в группе плацебо. При анализе активности  $\alpha$ -ГФДГ зафиксировано ее достоверное уменьшение на 7-е и 14-е сутки ИИ в группе Мексидола. Уменьшение активности  $\alpha$ -ГФДГ, по-видимому, свидетельствовало о снижении анаэробных и усилении аэробных энергетических процессов.

### Инструментальные исследования

#### Электроэнцефалография

Установлено положительное влияние Мексидола на биоэлектрическую активность ГМ. Так, в группе Мексидола было выявлено достоверно меньшее увеличение представленности медленной активности по отношению к быстрой [64]. В этой же группе отмечена более быстрая нормализация распределения  $\alpha$ -ритма в непораженном полушарии. Индекс  $\theta$ -ритма в группе Мексидола снижался, начиная с 3-х суток, и для интактного полушария снижение с 7-х суток становилось достоверным. Тенденция к нормализации распределения  $\alpha$ -ритма с 3-х суток и снижению индекса  $\theta$ -ритма в интактном полушарии подтверждают влияние Мексидола на подкорково-диэнцефальные структуры. При ЭЭГ-мониторинге отмечено изменение частотного спектра корковой активности в виде нарастания амплитуды и представленности активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -диапазонов на фоне применения Мексидола [66].

### МР-спектроскопия

По данным МР-спектроскопии, у больных с ИИ в пораженном полушарии наиболее значимыми изменениями, по сравнению с противоположным полушарием, были увеличение уровня лактата, инозитола и отношения лактат/креатин [67]. На 5-е сутки в пораженном полушарии в группе Мексидола отмечено достоверное снижение лактата ( $p=0,003$ ) и инозитола ( $p=0,005$ ). Полученные результаты подтверждают интенсификацию аэробного и снижение анаэробного окисления в зоне ишемического повреждения при назначении Мексидола.

### Оценка клинической эффективности Мексидола

#### mRS

В исследовании ЭПИКА достоверные различия по mRS отмечены к 5-му визиту [68]. Прирост к окончанию терапии относительно исходного уровня в группе Мексидола составил  $2,3 \pm 0,7$  балла, в группе плацебо —

$2,0 \pm 0,8$  балла ( $p=0,023$ ). К 5-му визиту доля пациентов, достигших 0—2 баллов по mRS в группе Мексидола, составила 96,7%, в группе плацебо — 84,1% ( $p=0,039$ ). Аналогичные данные относительно опережающего и более полного восстановления значений mRS были получены и в других исследованиях. М.А. Луцкий [65] к 11-му дню ИИ наблюдал лучшую динамику ( $3,9 \pm 0,8$  и  $2,1 \pm 0,4$  балла,  $p=0,038$ ) в группе Мексидола по сравнению с плацебо ( $4,0 \pm 0,9$  и  $2,5 \pm 0,6$  балла). Прирост значений mRS между первым и последним визитами при ИИ составил  $2,3 \pm 0,7$  балла, а в группе плацебо —  $2,0 \pm 0,8$  балла ( $p=0,023$ ) [69]. Аналогичная динамика отмечена и в другом исследовании: в группе Мексидола 19 (76%) пациентов достигли 0—2 баллов, а в группе сравнения — 12 (48%,  $p=0,043$ ) баллов [70]. Анализ показателей по шкалам Ривермид и mRS в группе Мексидола свидетельствовал о более значимом восстановлении трудоспособности и независимости в самообслуживании, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ) [44].

#### Шкала NIHSS

При анализе динамики по шкале NIHSS в большинстве исследований выявлялось опережающее уменьшение суммы баллов в группе Мексидола. По данным В.И. Скворцовой и соавт. [64], к 14-м суткам динамика по NIHSS в группе Мексидола составила  $4,4 \pm 1,8$  балла, а в группе плацебо —  $2,0 \pm 0,9$  ( $p=0,0037$ ) балла. В исследовании ЭПИКА [68] статистически значимые различия между группами отмечены к 5-му визиту. Аналогичные данные получены в других исследованиях [63, 69, 70], в которых достоверные различия между группами по шкале NIHSS формировались к концу исследования. Таким образом, в зависимости от исходной тяжести ЦИ, времени и схемы назначения препарата достоверные различия по NIHSS между группами начинали определяться с 7-х суток и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

#### Индекс Бартел

У пациентов, получавших Мексидол, отмечалась достоверно большая сумма баллов индекса Бартел (ИБ) на 21-е сутки ИИ [64]. Аналогичные результаты к 30-м суткам были получены М.М. Одиноким и соавт. [67]. В конце курса лечения прирост значений ИБ в группе Мексидола составил  $25 \pm 9$  баллов, в группе сравнения —  $16 \pm 10$  баллов ( $p=0,001$ ) [46]. В исследовании ЭПИКА статистически значимых различий ИБ между группами с Мексидолом и плацебо не установлено [68].

#### Качество жизни

В исследовании ЭПИКА [68] различия ( $p=0,019$ ) между группами по опроснику EQ-5D зафиксированы уже на 2-м визите. Эти различия сохранялись на протяжении всего периода наблюдения ( $p=0,044$ ). Статистически значимые отличия между группами по опроснику EQ-5D были зафиксированы также со 2-го визита, при этом к последнему визиту различия между группами стали более выраженными ( $p=0,043$ ) [69].

### Когнитивные функции

В исследовании М.А. Лоскутникова и соавт. [69] к 4-му визиту прирост по МоСА в группе Мексидол составил в среднем 3,9 балла, а в группе плацебо — 2,9 балла ( $p=0,043$ ). По данным И.А. Стрельниковой и соавт. [70], различия между группами выявлялись уже к 14-му дню после начала терапии: в группе Мексидола — Ме 25 [24; 25,5], в группе плацебо — Ме 22 [21,5; 25] ( $p=0,006$ ). К 74-му дню эти различия нивелировались (сохранились только по заданиям на обобщение,  $p=0,042$ ). Выявленные различия между двумя исследованиями могли быть обусловлены включением пациентов с различной тяжестью ИИ. После лечения Мексидолом значения по шкале MMSE увеличились с  $25,6\pm 3,0$  до  $27,3\pm 2,0$  балла, а умеренные когнитивные нарушения выявлялись у 27,3% больных по сравнению с 77% больных до начала лечения [71].

### Депрессия

При оценке по шкале депрессии Бека в исследовании ЭПИКА [68] статистически значимые различия наблюдались в подгруппе пациентов с сахарным диабетом (СД). Так, в группе Мексидола у больных СД выявлялась статистически значимая ( $p=0,014$ ) разница между показателями депрессии при включении и завершении исследования, в то время как в группе плацебо эти различия отсутствовали. Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2, 4 и 5-м визитах.

### Безопасность и переносимость

В приведенных выше исследованиях Мексидол при курсовом применении показал высокую безопасность и хорошую переносимость. По данным В.И. Скворцовой и соавт. [64], нежелательных явлений (НЯ) при его в/в или в/м введении не отмечалось. Хорошая переносимость отмечена и в других исследованиях [69, 70]. В первом случае зарегистрировано одно НЯ в виде диспептических явлений (изжога), которое не потребовало отмены Мексидола и прошло самостоятельно. Во втором случае НЯ в виде тошноты было зафиксировано у 1 пациента, получавшего Мексидол, и у 2 — в группе сравнения. Отмечено,

что в/в струйное введение Мексидола в 17% наблюдений сопровождалось першением в горле и кашлем, которые исчезали при большем разведении препарата [72]. Не отмечено различий частоты симптомной геморрагической трансформации ИИ между группами, получавшими Мексидол и плацебо (2 (4,3%) и 4 (6%) наблюдения соответственно) [46]. В исследовании ЭПИКА [68] в обеих группах отмечено 37 случаев НЯ у 28 больных. В 34 случаях связь НЯ с лечением определена как отсутствующая, в 3 — как возможная; также было зафиксировано 4 случая серьезных НЯ: 1 — в группе Мексидола (повторный ИИ) и 3 — в группе плацебо (повторный ИИ, ГИ и острый холецистит). Все эти пациенты были исключены из исследования. Различий по частоте НЯ/серьезных НЯ между группами не выявлено.

### Заключение

При ЦИ в области ишемии или кровоизлияния развиваются сложные многоступенчатые изменения, в которых значительную роль играет окислительный стресс, что обуславливает важность применения мультимодальных нейроритмопротекторов с антиоксидантным действием. Одним из таких препаратов, оказывающих влияние на основные этапы патологических каскадов при ИИ и ГИ, является Мексидол. Назначение Мексидола приводит к опережающему по сравнению с группой плацебо уменьшению неврологической симптоматики, улучшению функционального исхода, результатов лабораторных и инструментальных обследований. Наиболее эффективным является последовательная терапия начиная с максимального раннего, внутривенного введения препарата в дозе 500—1000 мг/сут в течение 14 дней с последующим переходом на прием внутрь (Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в сутки) на протяжении не менее 2 мес. Возможными направлениями последующих клинических исследований Мексидола могут быть изучение его применения на этапе скорой медицинской помощи с целью расширения терапевтического окна для реперфузионной терапии, а также дальнейшее изучение эффективности сочетания реперфузионной терапии с Мексидолом.

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Bai J, Tan R, An Z, Xu Y. Quantitative estimation of intracellular oxidative stress in human tissues. *Brief Bioinform.* 2022;23(4):bbac206. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac206>
- Tauffenberger A, Magistretti PJ. Reactive oxygen species: beyond their reactive behavior. *Neurochem Res.* 2021;46(1):77–87. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03208-7>
- Herculano-Houzel S. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: implications for neuronal activity, plasticity and evolution. *PLoS One.* 2011;6(3):e17514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017514>
- Dienel GA, Rothman DL. Reevaluation of astrocyte-neuron energy metabolism with astrocyte volume fraction correction: impact on cellular glucose oxidation rates, glutamate-glutamine cycle energetics, glycogen levels and utilization rates vs. exercising muscle, and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumping rates. *Neurochem Res.* 2020;45(11):2607–2630. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03125-9>
- Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke.* 2009;4(6):461–70. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x>
- Wang Z, Wei X, Liu K, et al. NOX2 deficiency ameliorates cerebral injury through reduction of complexin II-mediated glutamate excitotoxicity in experimental stroke. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:942–951. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.166>

8. Mancuso C, Barone E, Guido P, et al. Inhibition of lipid peroxidation and protein oxidation by endogenous and exogenous antioxidants in rat brain mitochondria in vitro. *Neurosci Lett*. 2012;518(2):101-105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.062>
9. Walther J, Kirsch EM, Hellwig L, et al. Reinventing the penumbra — the emerging clockwork of a multi-modal mechanistic paradigm. *Transl Stroke Res*. 2022. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01090-9>
10. Takagi K, Ginsberg MD, Globus MY, et al. Changes in amino acid neurotransmitters and cerebral blood flow in the ischemic penumbral region following middle cerebral artery occlusion in the rat: correlation with histopathology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13(4):575-585. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.75>
11. Abramov AY, Scorziello A, Duchon MR. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation. *J Neurosci*. 2007;27(5):1129-1138. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4468-06.2007>
12. Rao AM, Hatcher JF, Kindy MS, Dempsey RJ. Arachidonic acid and leukotriene C4: role in transient cerebral ischemia of gerbils. *Neurochem Res*. 1999;24(10):1225-1232. <https://doi.org/10.1023/a:1020916905312>
13. Li Z, Bi R, Sun S, et al. The role of oxidative stress in acute ischemic stroke-related thrombosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:8418820. <https://doi.org/10.1155/2022/8418820>
14. Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3804979. <https://doi.org/10.1155/2018/3804979>
15. Lu H, Hu H, He Z, et al. Therapeutic imaging window of cerebral infarction revealed by multisequence magnetic resonance imaging: An animal and clinical study. *Neural Regen Res*. 2012;7(31):2446-2455. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.31.006>
16. Karki P, Birukov KG. Rho and reactive oxygen species at crossroads of endothelial permeability and inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(13):1009-1022. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7798>
17. Morotti A, Busto G, Bernardoni A, et al. Comparison of perihematomal perfusion in deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Neuroradiol*. 2020;62(2):257-261. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02331-9>
18. Murthy SB, Cho SM, Gupta A, et al. A pooled analysis of diffusion-weighted imaging lesions in patients with acute intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1390-1397. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2349>
19. Wang Z, Zhou F, Dou Y, et al. Melatonin alleviates intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury in rats via suppressing apoptosis, inflammation, oxidative stress, DNA damage, and mitochondria injury. *Transl Stroke Res*. 2018;9(1):74-91. <https://doi.org/10.1007/s12975-017-0559-x>
20. Gu Y, Yang S. Effects of hemoglobin on the expression and distribution of inducible nitric oxide synthase after intracerebral hemorrhage. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(36):2857-2860.
21. Regan RF, Chen J, Benvenisti-Zarom L. Heme oxygenase-2 gene deletion attenuates oxidative stress in neurons exposed to extracellular heme. *BMC Neurosci*. 2004;5:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-34>
22. Zille M, Karuppagounder SS, Chen Y, et al. Neuronal death after hemorrhagic stroke in vitro and in vivo shares features of ferroptosis and necroptosis. *Stroke*. 2017;48(4):1033-1043. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015609>
23. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
24. Zhou SY, Cui GZ, Yan XL, et al. Mechanism of ferroptosis and its relationships with other types of programmed cell death: insights for potential interventions after intracerebral hemorrhage. *Front Neurosci*. 2020;14:589042. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.589042>
25. Choi SH, Lee DY, Kim SU, et al. Thrombin-induced oxidative stress contributes to the death of hippocampal neurons in vivo: role of microglial NADPH oxidase. *J Neurosci*. 2005;25(16):4082-4090. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4306-04.2005>
26. Krenzlin H, Frenz C, Schmitt J, et al. High CSF thrombin concentration and activity is associated with an unfavorable outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241565>
27. Lee HS, Namkoong K, Kim DH, et al. Hydrogen peroxide-induced alterations of tight junction proteins in bovine brain microvascular endothelial cells. *Microvasc Res*. 2004;68(3):231-238. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2004.07.005>
28. McCaffrey G, Willis CL, Staatz A, et al. Occludin oligomeric assemblies at tight junctions of the blood-brain barrier are altered by hypoxia and reoxygenation stress. *J Neurochem*. 2009;110(1):58-71. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06113.x>
29. Fang Y, Gao S, Wang X, et al. Programmed cell deaths and potential crosstalk with blood-brain barrier dysfunction after hemorrhagic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:68. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00068>
30. Wang R, Zhu Y, Liu Z, et al. Neutrophil extracellular traps promote tPA-induced brain hemorrhage via cGAS in mice with stroke. *Blood*. 2021;138(1):91-103. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008913>
31. Guo Y, Dong L, Gong A, et al. Damage to the blood-brain barrier and activation of neuroinflammation by focal cerebral ischemia under hyperglycemic condition. *Int J Mol Med*. 2021;48(1):142. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4975>
32. Zhang M, Mao Y, Ramirez SH, et al. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress. *Neuroscience*. 2010;171(3):852-858. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.029>
33. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):1-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
34. Xia Z, Wu X, Li J, et al. Minimally invasive surgery is superior to conventional craniotomy in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018;115:266-273. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.181>
35. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). *Неврологический журнал*. 2006;11(5):9-13. Piradov MA, Gulevskaya TS, Gnedovskaya EV, et al. Multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke: clinic-morphological study. *Neurological journal*. 2006;11(5):9-13. (In Russ.).
36. Qin W, Zhang X, Yang S, et al. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke patients. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167189>
37. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):869-881. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9)
38. Ikeda S, Harada K, Ohwatashi A, et al. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on photochemically induced cerebral infarction in a rat hemiplegic model. *Sci World J*. 2013;2013:175280. <https://doi.org/10.1155/2013/175280>
39. Weisbrot-Lefkowitz M, Reuhl K, Perry B, et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;53(1-2):333-338. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(97\)00313-6](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(97)00313-6)
40. Sheng H, Bart RD, Oury TD, et al. Mice overexpressing extracellular superoxide dismutase have increased resistance to focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 1999;88(1):185-191. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00208-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00208-5)
41. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>
42. Duan R, Sun K, Fang F, et al. An ischemia-homing bioengineered nano-scavenger for specifically alleviating multiple pathogenesis in ischemic stroke. *J Nanobiotech*. 2022;20(1):397. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01602-7>
43. Румянцева С.А., Федин А.И., Бoleвич С.Б. и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):16-21. Rumiantseva SA, Fedin AI, Bolevich SB, et al. Effect of early correction of energy and free-radical homeostasis on the clinical-morphological presentation of cerebral infarction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(8):16-21. (In Russ.).
44. Кулай Н.С., Ковальчук Е.Ю. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с гипербарической оксигенацией у больных

- в острейшем периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(3-2):69-72.
- Kulai NS, Kovalchuk EYu. Assessment of the efficacy of Mexidol in the combination with hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(3-2):69-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181183269-72>
45. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Howells DW. Evaluation of combination therapy in animal models of cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(4):585-597. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.203>
  46. Чефранова Ж.Ю., Макоത്രова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of Mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.).
  47. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
  48. *Болезни мозга: трансляционные, клинические и социальные аспекты*. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Сам Полиграфист»; 2020;496 с. *Bolezni mozga: translyatsionnye, klinicheskie i sotsial'nye aspekty*. Gusev EI, Guekht AB, eds. М.: ООО «Сам Полиграфист»; 2020;496 s.
  49. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
  50. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Распределение Мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):70-73. Shchulkin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. The distribution of Mexidol in the rat's brain and its subcellular fractions. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):70-73. (In Russ.).
  51. 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 Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):62-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
  52. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние Мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 $\alpha$ , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):87-91. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1 $\alpha$  expression in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):87-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710187-91>
  53. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние Мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):64-68. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. An effect of Mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):64-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185164>
  54. Pan Z, Ma G, Kong L, Du G. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke. *Pharmacol Res*. 2021;170:105742. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105742>
  55. Farina M, Vieira LE, Buttari B, et al. The Nrf2 pathway in ischemic stroke: a review. *Molecules*. 2021;26(16):5001. <https://doi.org/10.3390/molecules26165001>
  56. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39.
  - Shchulkin AV. Effect of Mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
  57. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и др. Изучение нейропротективного действия Мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):71-77. Gromova OA, Torshin Iu, Stel'mashuk EV, et al. A study of the neuroprotective effect of Mexidol on the cell model of glutamate stress. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):71-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77>
  58. Шулькин А.В., Абаленихина Ю.В., Ерохина П.Д., Якушева Е.Н. Антиоксидантная активность и токсичность этилметилгидроксипиридина сукцината и эдаравона в эксперименте *in vitro*. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(11):9-12. Shchulkin AV, Abalenikhina YuV, Erokhina PD, Yakusheva EN. Antioxidant activity and toxicity of Ethyl-Methyl-Hydroxypyridine Succinate and Edaravone: comparative *in vitro* experiment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2021;84(11):9-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-11-9-12>
  59. Шаварова Е.К., Казахмедов Э.Р., Алексеева М.В. и др. Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):159-164. ShavaroVA EK, Kazakhmedov ER, Alekseeva MV, et al. Role of antioxidant therapy in patients with moderate and severe COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(1):159-164. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-159-164>
  60. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3-2):31-37. Izbul'dina GI. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3-2):31-37. (In Russ.).
  61. 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. The use of Mexidol in acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):83-85. (In Russ.).
  62. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидснижающей 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. Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA, Chipova DT. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>
  63. Годунова А.Р., Рахимова А.А., Леонтьева О.И. и др. Влияние субмаксимальных доз препарата Мексидол на процессы оксидантного стресса и воспаления в острейшем периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):27-30. Godunova AR, Rakhimova AA, Leontyeva OI, et al. An influence of submaximal doses of Mexidol on oxidant stress and inflammation in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):27-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181182127-30>
  64. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. 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*. 2006;106(18):47-53. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsyssov YaR, et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of Mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-53. (In Russ.).
  65. Луцкий М.А. Анализ эффективности Мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4-2):57-59. Lutskiĭ MA. An analysis of Mexidol efficacy in the complex treatment of patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4-2):57-59. (In Russ.).
  66. Федин А.И., Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта: клинико-электрофизиологические корреляции. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(5):332-334.

- Fedin AI, Evseev VN, Kuznetsov OR, Rumiantseva SA. Antioxidant treatment in ischemic stroke: clinic-electrophysiological correlations. *Russian Medical Journal*. 2009;17(5):332-334. (In Russ.).
67. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(2):12-17.
- Odinak MM, Yanishevskii SN, Tsygan NV, et al. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(2):12-17. (In Russ.).
68. 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*. 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 (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
69. Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М. и др. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полужарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):22-26.
- Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, et al. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(10):22-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010122>
70. 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 каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3-2):54-58.
- Strelnikova IA, Svetkina AA, Androfagina OV. The efficacy and safety of Mexidol Forte 250 as part of long-term sequential therapy in patients with carotid stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(3-2):54-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254>
71. Головкин В.И., Маметвельев М.А., Кузьева Ф.Я., Гулак Д.А. Эффективность и безопасность препарата этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии при ишемических инсультах у пожилых. Материалы конгресса с международным участием «XXII Давиденковские чтения». 2020;12-20.
- Golovkin VI, Mametveliev MA, Kuzyeva FYa, Gulak DA. The efficacy and safety of Ethyl-Methyl-Hydroxypyridine Succinate in sequential therapy of ischemic stroke in elderly patients. *Proceedings of the International Congress «XXII Davidenkov's readings»*. 2020;12-20. (In Russ.).
72. Серегин В.И., Дронова Т.В. Применение Мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3-2):85-87.
- Seregin VI, Dronova TV. The use of Mexidol in the intensive treatment of acute severe ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3-2):85-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153285-87>
73. Мусин Ш.Г. Опыт применения Мексидола при тромболитической терапии ишемического инсульта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:37-41.
- Musin SgG. Experience of Mexidol using in thrombolytic therapy of ischemic stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:37-41. (In Russ.).

Поступила 16.01.2023

Received 16.01.2023

Принята к печати 17.01.2023

Accepted 17.01.2023