

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811810194>

Опыт применения мексидола в неврологической практике

О.А. ГРОМОВА^{1*}, И.Ю. ТОРШИН¹, Л.В. СТАХОВСКАЯ², Е.Г. ПЕПЕЛЯЕВ³, В.А. СЕМЕНОВ³,
А.Г. НАЗАРЕНКО⁴

¹Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия; ²Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Антигипоксанта́нный, антиоксидантный и ноотропный эффекты мексидола способствуют улучшению состояния пациентов с цереброваскулярной патологией. Результаты клинических исследований показывают, что последовательная схема применения препарата (сначала внутривенно или внутримышечно, затем перорально) эффективна в комплексной терапии ишемических заболеваний головного мозга, сосудистой хирургии, терапии и реабилитации пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, при нейродегенеративной патологии, инфекционных нейропатиях, а также в терапии нейропсихологических и вегетативных расстройств.

Ключевые слова: нейротрансмиссия, ГАМК, ацетилхолин, антигипоксанта́ны, ноотропы, интеллектуальный анализ данных, мексидол.

Experience with mexidol in neurological practice

O.A. GROMOVA, I.YU. TORSHIN, L.V. STAKHOVSKAYA, E.G. PEPELYAEV, V.A. SEMENOV, A.G. NAZARENKO

Federal Research Center «Informatics and Management», Institute of Pharmacoinformatics, RAS, Moscow, Russia; Research Institute of Central Research Hospital of the Russian National Research Medical University. N.I. Pirogova, Moscow, Russia; FGBOU VO «Kemerovo State Medical University» MH RF, Kemerovo, Russia; Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Antihypoxic, antioxidant and nootropic effects of mexidol contribute to the improvement of patients with cerebrovascular pathology. The results of clinical studies show that the sequential scheme of using mexidol (first i.v. or i.m., then per os) is effective in the complex therapy of ischemic diseases of the brain, vascular surgery, therapy and rehabilitation of patients with degenerative-dystrophic changes of the spine, treatment of neurodegenerative pathology (including multiple sclerosis, Parkinson's disease and diabetic polyneuropathy), infectious neuropathies (ARVI, herpes, tick-borne encephalitis), neuropsychological and autonomic disorders.

Keywords: neurotransmission, GABA, acetylcholine, antihypoxants, nootropics, data mining, mexidol.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) был синтезирован в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, изучен и разработан в НИИ фармакологии РАМН и Всесоюзном научном центре по безопасности биологически активных веществ [1]. Препарат обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых, по крайней мере, на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Так, мексидол оказывает антиоксидантное [2], антигипоксанта́нное, анксиолитическое [3], антистрессорное, противоялкогольное [4], противосудорожное, нейропротективное, ноотропное, мнестическое, нейропсихотропное, кардиопротективное, антиатеросклеротическое, антиагрегантное, противопаркинсоническое, вегетотропное действие [5].

В результате хемореактомного моделирования мексидола выявлено [6], что данная молекула может проявлять

комплексный нейропротективный эффект, обусловленный как прямым воздействием на нейроны (активация ацетилхолиновых и ГАМК-А рецепторов, противовоспалительное, антиоксидантное действие), так и опосредованным (нормализация коагуляции крови, противодиабетический и антиатерогенный эффекты). Действительно, мексидол способен модулировать рецепторные комплексы мембран мозга, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию со специфическими лигандами и повышая концентрацию дофамина в головном мозге [7].

Клинические исследования [8–10] показали достоверный терапевтический эффект мексидола при лечении неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, препарат проявил эффективность при лечении невротических и неврозоподобных расстройств,

различных состояний при алкоголизме, в том числе абстинентного синдрома, а также острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетососудистая дистония), нарушений функций мозга при старении и атеросклерозе.

Существенным преимуществом мексидола является широкий спектр его фармакологического действия, малотоксичность, практическое отсутствие побочных эффектов (типичных, например, для некоторых «стандартных» нейрорепаративных препаратов), седативного, миорелаксантного, возбуждающего и эйфоризирующего действия [9].

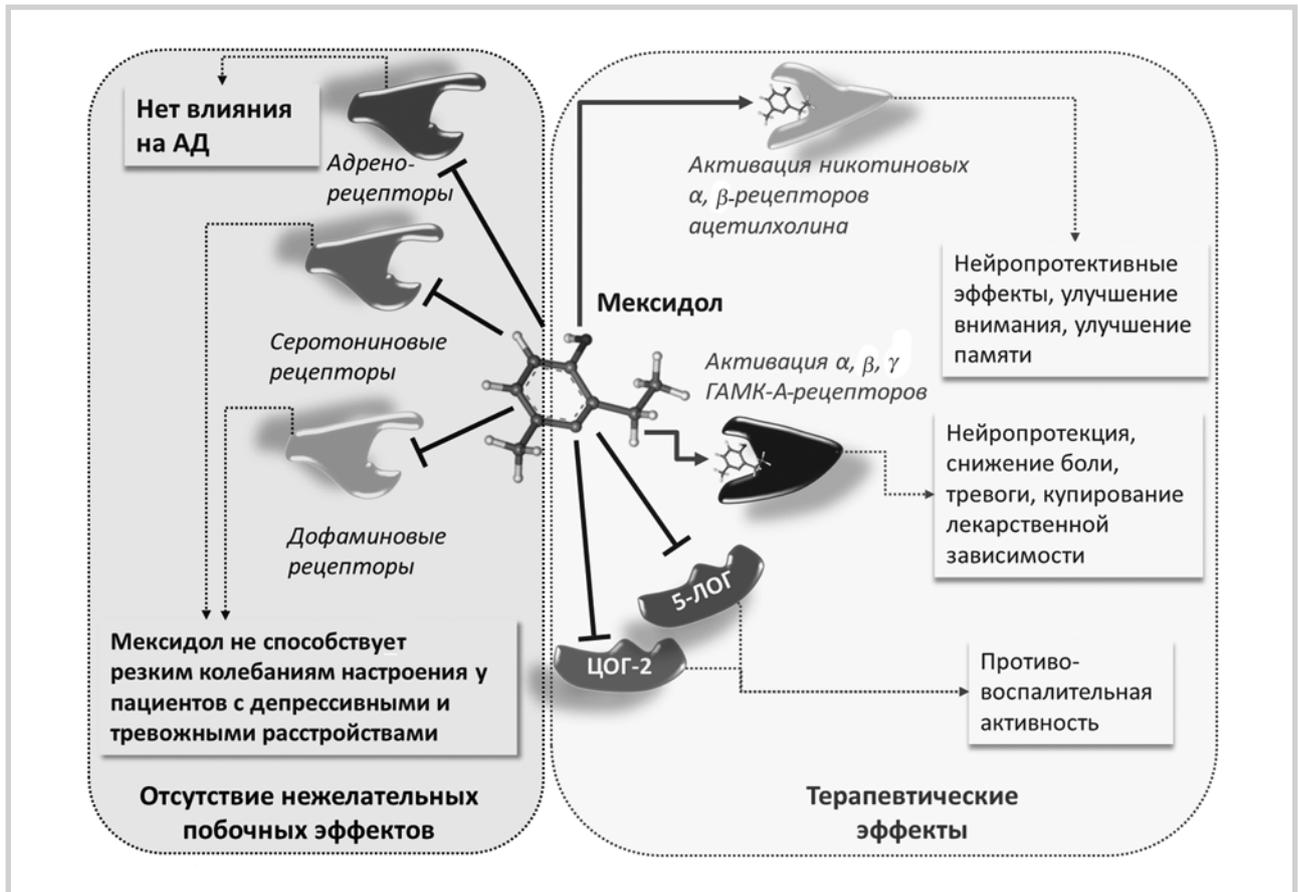
В настоящей работе представлены результаты систематического анализа клинического применения мексидола в неврологической практике у взрослых. В базах данных публикаций eLibrary и PubMed были найдены 3624 статьи по исследованию этилметилгидроксипиридина сукцината и мексидола и 507 публикаций по ключевому слову «мексидол». Из них были выделены 52 репрезентативных исследования применения мексидола в разных областях неврологической практики у взрослых. Данные проведенного систематического анализа указывают на важность использования мексидола: для воздействия на патогенетические факторы ишемии мозга; в терапии и реабилитации пациентов с ишемией головного мозга; в сосудистой хирургии; в терапии и реабилитации пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника; в лечении нейродегенеративных заболеваний, нейропатий, вызванных ме-

таболическими нарушениями (диабет, гипотиреоз) и/или инфекционными заболеваниями, а также нейropsychологических и вегетативных расстройств.

Воздействие мексидола на патогенетические факторы ишемии головного мозга

Препарат воздействует на такие важнейшие факторы патогенеза ишемии мозга, как гипоксия, повышенное артериальное давление (АД), атеросклероз и хроническое воспаление. Комплексное хемореактивное моделирование фармакологических эффектов мексидола в сравнении с контрольными молекулами (холина альфосцерат, пирацетам, глицин, семакс) показало, что мексидол может проявлять ацетилхолинергические, ГАМКергические, противовоспалительные, нейропротективные и нейротрофические, антикоагулянтные, сахароснижающие и гиполлипидемические свойства [6, 11], которые противодействуют патогенетическим факторам ишемии головного мозга. От молекул сравнения мексидол отличается более выраженный профиль безопасности (меньшее воздействие на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы, меньшая степень взаимодействия с калиевыми каналами сердца, ферментами моноаминоксидазы и цитохромами Р450) (см. рисунок).

Антигипоксантное действие мексидола связано с сохранением эритроцитов и стимулированием метаболизма митохондрий. Однократный прием препарата (100 мг/кг) перед острым стрессом предотвращал снижение уровня же-



Хемореактивный анализ: основные молекулярные механизмы действия мексидола [6].

ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; 5-ЛОГ — 5-липоксигеназа.

леза в сыворотке крови [12], что указывает на повышение мексидолом сохранности структуры эритроцитов. Применение мексидола в модели острой гипоксии у крыс [13] повышало антиоксидантный ресурс крови и устойчивость митохондрий. Комбинированное применение ингибитора аргиназы L-норвалина и мексидола оказывало выраженное эндотелиопротективное действие на модели дефицита оксида азота (NO), что выражалось в увеличении продукции оксида азота и эндотелийзависимой вазодилатации [14]. Благодаря антиатерогенному действию мексидол способен ингибировать развитие гиперлипидемии, перекисного окисления липидов, повышать антиоксидантный ресурс плазмы, тем самым тормозит атерогенез [15]. Противовоспалительное и антикоагулянтное действие мексидола, вероятно, связано с модуляцией метаболизма простагландинов [16].

Клинические исследования подтвердили перспективность использования мексидола при артериальной гипертензии (АГ), которая является признанным фактором риска цереброваскулярной патологии (ВОЗ, 2011). Хорошо известно, что подбор наиболее приемлемой фармакотерапии АГ, особенно у пациентов пожилого возраста, остается актуальной проблемой, поскольку «стандартная» терапия АГ основана на применении диуретиков, β -адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов и ассоциирована с целым комплексом нежелательных побочных эффектов.

Мексидол продемонстрировал антигипертензивные свойства как в ходе проведения монотерапии, так и в сочетании с антигипертензивными средствами. Результаты исследования [17], включающего мужчин с умеренной АГ, работающих в условиях крайнего Севера, которые в течение 2 нед получали монотерапию мексидолом, показали антигипертензивные свойства препарата, а также улучшение структурного и функционального состояния эритроцитов. В другом исследовании [18] пациенты, принимавшие антигипертензивную терапию в сочетании с мексидолом, на фоне лечения отмечали более быстрое купирование головных болей, головокружения, отсутствие слабости в ногах, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение памяти и концентрации внимания в сравнении с контрольной группой. Гипотензивное действие мексидола было установлено [19] при лечении пациентов молодого возраста с АГ I—II степени: при применении мексидола в комбинации с биспрололом наблюдалась более эффективная коррекция АД.

При включении мексидола в состав комбинированной терапии пациентов с неосложненными гипертоническими кризами [20] к 7-м суткам лечения приходило в норму АД, значительно уменьшились головные боли, выраженность головокружения, улучшался сон.

Мексидол способствовал снижению депрессивной симптоматики на фоне АГ. У пациентов с АГ и умеренно выраженными тревожными расстройствами препарат оказывал транквилизирующее действие, сопоставимое по выраженности с грандаксином. Анксиолитический эффект мексидола не сопровождался миорелаксацией, не влиял на быстроту и скорость реакции, не вызывал зависимости [21].

Антиатерогенные эффекты мексидола также были подтверждены в клинической практике. В исследовании [22] пациентов старше 60 лет с АГ II—III стадии было отмечено его гиполипидемическое действие (снижение уров-

ней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышение концентрации липопротеинов высокой плотности).

При проведении хирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения мексидол способствовал снижению системной воспалительной реакции, которая проявлялась повышением концентраций С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей (TNF- α), интерлейкинов (IL-6 и IL-8), а также лейкоцитозом, увеличением скорости оседания эритроцитов и другими маркерами воспаления. Более низкие концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфогеназы и миоглобина в сыворотке крови пациентов, получавших мексидол, указывали на органопротективное действие препарата [23]. Эти наблюдения позволяют предположить, что мексидол может снижать частоту развития неврологических осложнений после операций, проведенных в условиях искусственного кровообращения.

Ишемические заболевания головного мозга и мексидол

Результаты фундаментальных исследований [10] показали, что мексидол существенно увеличивает локальный мозговой кровоток в условиях глобальной ишемии головного мозга. Цереброваскулярный механизм действия препарата обусловлен, в частности, его воздействием на ГАМК-А-рецепторы сосудов мозга, поскольку улучшение кровотока практически полностью нивелируется при совместном использовании мексидола и ингибитора ГАМК-А-рецепторов бикакулина [24].

Клинические исследования выявили эффективность применения мексидола в интенсивной терапии острого тяжелого ишемического инсульта [8, 25], что связано с его антигипоксическим, нейропротективным и адаптогенным эффектами. Препарат снижал прогрессию ишемической пенумбры, улучшал показатели состояния пациентов по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) и индексу Бартел [26], способствовал коррекции липидного спектра и стабилизации показателей гемостаза [27], в том числе у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа [28], и показал свою значимость в реабилитации пациентов после инсульта [29].

Использование мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде [30] приводило к достоверному улучшению когнитивных, двигательных, чувствительных функций, уменьшению утомляемости, тревожности, улучшению адаптации к физическим нагрузкам, оцененным по шкалам NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (мШР) и шкале Гамильтона. Применение препарата в комплексном лечении пациентов с последствиями ишемических нарушений мозгового кровообращения [31] способствовало регрессу неврологической симптоматики, повышению скорости психических реакций, улучшению речевой активности, снижению уровня тревожности и повышению уровня качества жизни больных.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [32], посвященном изучению эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии в остром периоде ишемического инсульта, были выявлены достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале NIHSS к 14-м сут-

кам заболевания по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$), а также достоверное функциональное восстановление на 21-е сутки ($p < 0,05$) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания.

Проведение тромболитической терапии в сочетании с применением мексидола приводит к достоверно более быстрому уменьшению выраженности неврологического дефицита и соматических осложнений. Подобная комбинация создает условия не только для восстановления неврологических функций, но и для предотвращения реакций вторичного повреждения головного мозга [33].

Терапия мексидолом [34] улучшала самочувствие, память и мнестические функции, уменьшала уровень депрессии в восстановительном периоде ишемического инсульта в системе внутренней сонной артерии у пациентов пожилого возраста. До лечения больные предъявляли жалобы на головные боли, головокружение, быструю утомляемость. На фоне лечения значительно сократились интенсивность и количество жалоб (головная боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, снижение слуха, шум в голове, утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность, метеочувствительность, снижение памяти, нарушение сна), отмечалось расширение диапазона социально-бытовой активности, что свидетельствовало об активизации метаболических процессов в головном мозге.

Показана эффективность и безопасность длительной последовательной терапии мексидолом у пациентов с полусферным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительных периодах. В рандомизированное двойное слепое мультицентровое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование ЭПИКА [35] были включены 150 пациентов в возрасте от 40 до 79 лет, которые методом простой рандомизации были распределены на две группы: больные 1-й группы получали терапию мексидолом по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 сут с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед, пациенты 2-й группы — плацебо по аналогичной схеме. На момент окончания терапии средний балл по мШР был ниже в 1-й группе, чем во 2-й ($p = 0,04$). Динамика уменьшения среднего балла по мШР (1—5-й визиты) была более выраженной в 1-й группе ($p = 0,023$). Доля пациентов, достигших восстановления, соответствующего 0—2 баллам по мШР (5-й визит), была достоверно выше в 1-й группе ($p = 0,039$). При тестировании по шкале NIHSS при 5-м визите среднее значение было ниже в 1-й группе ($p = 0,035$). Снижение балла по шкале NIHSS на момент окончания курса терапии относительно исходного уровня у пациентов с сахарным диабетом было более выражено в 1-й группе ($p = 0,038$). В 1-й группе в общей популяции пациентов и субпопуляции пациентов с сахарным диабетом динамика улучшения качества жизни была более значимой и наблюдалась со 2-го визита. Доля пациентов, у которых отсутствовали проблемы с передвижением в пространстве, была достоверно выше в 1-й группе ($p = 0,022$).

Мексидол в лечении хронической ишемии мозга

Мексидол способствует повышению выживаемости нейронов и при острой ишемии, и в условиях хронической ишемии головного мозга (ХИМ). Представлены результаты [36] экспериментальной валидации прямого нейропротективного действия мексидола на модели глутаматного стресса на зернистых нейронах мозжечка в культуре клеток. Показано, что при совместном действии с глутаматом

(модель острой ишемии) мексидол достоверно повышает выживаемость нейронов (на 8—10% по сравнению с контролем). Эффект мексидола был еще более выражен при добавлении его на стадии выращивания культуры нейронов (5—7 сут, модель хронической ишемии) [36]: выживаемость клеток в условиях глутаматного стресса повышалась в среднем на 20%.

Клинические исследования [37] выявили перспективность использования мексидола для снижения проявлений астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений у пациентов с ХИМ. Мексидол способствовал уменьшению инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии, гипергликемии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом [38]. Результаты исследования [39] с участием 45 пациентов со средней и тяжелой ХИМ показали более высокую по сравнению с контролем эффективность лечения мексидолом. У пациентов, прошедших лечение препаратом, достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности, нормализовались показатели состояния по шкале качества жизни (SF-36), было отмечено достоверное улучшение оценки когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE).

Интересно отметить, что имеющиеся данные фундаментальных исследований указывают на геропротективный эффект мексидола в условиях ишемии головного мозга. Так, результаты геронтоинформационного исследования мексидола [40] демонстрируют высокий потенциал мексидола в качестве геропротектора. Препарат характеризуется максимальным набором положительных свойств (лечение заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, противовоспалительное и противомикробное действие и др.). У мексидола и глицина прогнозируется наименьшая частота таких побочных эффектов, как зуд, запор, парестезии, рвота и др. Геронтоинформационная оценка изменения продолжительности жизни модельных организмов [41] показала, что мексидол способствует увеличению средней продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* (на $22,7 \pm 10\%$), дрозофилы (на $14,4 \pm 15\%$) и мышей (на $14,6 \pm 3\%$, контрольные препараты — не более 6,1%). Применение мексидола в эксперименте предотвращало избыточное накопление маркера старения липофусцина в ткани головного мозга после локальной перманентной ишемии, вызванной перевязкой средней мозговой артерии.

Лучший клинический эффект был продемонстрирован при длительной непрерывной терапии мексидолом: в начале лечения внутривенное или внутримышечное введение с последующим переходом на таблетированную форму. Соблюдение такой схемы позволяет полностью раскрыть терапевтический потенциал препарата и значительно повысить эффективность терапии [28, 35, 38, 39].

Учитывая дозозависимый эффект мексидола, в терапии коморбидных сосудистых заболеваний рекомендуется последовательная схема применения препарата: 500—1000 мг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 15 сут с переходом на таблетированную форму 750 мг/сут.

Для удобства приема пациентами с коморбидными сосудистыми заболеваниями выпущен препарат мексидол ФОРТЕ 250 с двойной дозировкой, которая позволяет принимать 3 таблетки в сутки вместо 6 и тем самым повышает приверженность больных к лечению [28]¹.

Накопленный опыт клинического применения мексидола показывает, что его можно использовать в комплексном лечении пациентов и с острой, и с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне стандартной терапии. Последовательная схема (в начале лечения инъекционный курс, затем таблетированный) назначения мексидола в адекватных дозировках также применяется в остром и отдаленном периодах черепно-мозговой травмы, при постгипоксических энцефалопатиях, эпилепсии, полинейропатиях, астеноневротических синдромах и др. Мексидол продемонстрировал достоверное усиление антиишемического эффекта по сравнению со стандартной терапией.

Мексидол и сосудистая хирургия

Наиболее успешным способом профилактики ишемического инсульта при значимом стенозе сонной артерии признана каротидная эндартерэктомия (КЭ). Недостатком КЭ у пациентов пожилого и старческого возраста является высокий уровень осложнений во время и после проведения операции (24%), из них 60% развиваются во время операции. В проведенном исследовании [42] использование мексидола (1000 мг/сут) в качестве антигипоксанта сопровождало КЭ у пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонной артерии с ХИМ существенно уменьшало степень гипоксии мозга, сокращало время операции, улучшало неврологический статус пациентов и выполнение ими нейропсихологических тестов в послеоперационном периоде.

Наиболее выраженным эффектом терапии мексидолом являлось достоверное увеличение степени оксигенации мозга (регионарной сатурации кислородом, rSO_2). После проведения курса лечения мексидолом значение rSO_2 в среднем по группе было $60 \pm 5\%$, в то время как в группе контроля — существенно ниже ($48 \pm 6\%$). Более того, в контрольной группе в связи с необходимостью постоянной коррекции защиты мозга анестезиологическими средствами продолжительность операции была в 1,5–2 раза больше. На фоне использования мексидола только у менее 5% пациентов показания датчика rSO_2 на оперируемой стороне были менее желаемого значения (58%), что не отразилось на результатах КЭ. В группе контроля значения rSO_2 снижались до 38–41% у значительной (21%) части пациентов. Таким образом, антигипоксанта защита мозга мексидолом может предотвращать формирование критически низкой оксигенации крови, что позволяет сократить время операции и улучшить неврологический статус пациентов в послеоперационном периоде [42].

Мексидол в терапии и реабилитации пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника

Спондилогенные заболевания нервной системы являются актуальной проблемой вследствие широкой распространенности, стойкой утраты трудоспособности и необходимости ограничения физической активности в моло-

дом возрасте (до 45 лет). В частности, пояснично-крестцовые радикулопатии занимают ведущее (70%) место среди всех заболеваний периферической нервной системы. Следует особо выделить дискогенные пояснично-крестцовые радикулопатии, наиболее распространенные в структуре неврологических заболеваний по тяжести процесса и трудности реабилитации [43]. Результаты клинических исследований [44, 45] показали, что применение мексидола весьма значимо для коррекции ХИМ у пациентов с вертеброгенной патологией.

Применение мексидола в комплексной реабилитации пациентов после хирургического лечения пояснично-крестцовой радикулопатии было ассоциировано с выраженным анальгетическим эффектом препарата [46]. В послеоперационном периоде было отмечено клиническое улучшение, что выражалось в большем уменьшении болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (группа мексидола — до $1,2 \pm 0,5$ балла, группа контроля — только до $2,3 \pm 0,6$ балла). Чувствительные расстройства к 14-м суткам лечения мексидолом регрессировали у 83% пациентов (в контрольной группе у 74%); оживление сниженных рефлексов при использовании мексидола наблюдалось у 93% пациентов (в контрольной группе у 73%) [46].

Показаны [47] эффективность и безопасность применения мексидола в комплексном лечении пациентов с остеохондрозом разных отделов позвоночника при наличии компрессии нервного окончания или сосудистой реакции. Была отмечена положительная динамика симптомов невропатической боли (интенсивность, острота, жгучесть, переносимость). В период лечения наблюдалось отсутствие боли вследствие провокационных положений шеи, вынужденной позы головы и шеи, сна на неудобной подушке, рывковых движений головой, управления автомобилем в неудобной позе. До лечения мексидолом в составе комплексной терапии эти факторы приводили к компрессии нервных окончаний и болевому синдрому.

Мексидол в составе комплексной терапии вертеброгенного радикулоишемического синдрома существенно повышал эффективность лечения и хорошо переносился пациентами [48]. Суммарно достоверное улучшение состояния пациентов по шкалам общего клинического впечатления и интенсивности боли было достигнуто у 74% пациентов, получавших мексидол (у контроля 47%).

Применение препарата значительно уменьшало выраженность болевого синдрома, ускоряло восстановление функции спинномозговых корешков и периферических нервов у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией [49]. При использовании мексидола наибольший темп снижения боли происходил на 10–20-е сутки лечения. К 25–30-м суткам болевой синдром полностью купировался более чем у 50% пациентов; у остальных пациентов боль становилась умеренной, снижалась потребность в приеме обезболивающих средств.

Включение мексидола в комплексную терапию спондилогенных радикулоишемий [50] достоверно улучшало регенеративные процессы в нервной ткани и снижало интенсивность болевого синдрома. Чувствительные расстройства регрессировали к 14-м суткам лечения у 34 (82,9%) пациентов основной группы и 26 (74,3%) — контрольной. Оживление сниженных рефлексов было отмечено у 93% пациентов основной группы и 73% — контрольной. Об эффективности лечения свидетельствовали регресс болевого

¹Открытое, рандомизированное, повторное перекрестное с тремя периодами и двумя последовательностями исследование с адаптивным дизайном сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов мексидол ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО НПК ФАРМАСОФТ, Россия) и мексидол таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг (ООО НПК ФАРМАСОФТ, Россия), у здоровых добровольцев при однократном приеме натошак. Данные находятся в досье компании.

корешкового синдрома и отсутствие нарастания сегментарных неврологических расстройств.

Анальгетический эффект мексидола подтверждался не только по показателям визуальной аналоговой шкалы и других шкал оценки болевых реакций, но и по данным электронейромиографии (ЭНМГ). Так, в исследовании [51], включавшем пациентов с нейрососудистым синдромом на фоне дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, при дополнении стандартной терапии мексидолом было отмечено улучшение показателей ЭНМГ: увеличение спектральной мощности и амплитуд, что указывает на ускорение протекания регенеративных процессов.

Комплексная терапия пояснично-крестцовых радикулопатий [52] с включением мексидола выявила его анальгетический эффект, а данные ЭНМГ свидетельствовали о повышении скорости ремиелинизации нервных волокон. Наибольший темп снижения боли происходил на 10–20-е сутки лечения, причем к 25–30-м суткам более чем у 50% пациентов болевой синдром полностью купировался, у остальных становился умеренным.

Результаты ЭНМГ [52] показали, что при использовании мексидола наблюдается достоверное ($p < 0,05$) по сравнению со стандартной терапией увеличение амплитуды М-ответа, уменьшение латентности F-волны, увеличение скорости проведения импульса. По сравнению с контрольной группой были отмечены изменения амплитудно-скоростных показателей и увеличение латентности F-волны, что свидетельствует об аксонально-демиелинизирующем процессе как в проксимальном, так и в дистальном участках ветвей пояснично-крестцового отдела.

О перспективах применения мексидола в терапии рассеянного склероза

Мексидол, проявляя антиоксидантный и противовоспалительный эффекты и модулируя активность ГАМКергической и холинергической нейротрансмиссий, способствует предотвращению нейродегенеративных процессов. Наиболее полно изучена эффективность применения мексидола при рассеянном склерозе.

Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее неврологическое заболевание, являющееся одной из основных причин стойкой инвалидизации молодых трудоспособного возраста. Уже на ранних стадиях рассеянного склероза имеются повреждения миелиновых оболочек нервных стволов и самих нервных волокон, приводящие к атрофии вещества мозга и утрате синтезирующих миелин олигодендроцитозитов. В фундаментальных исследованиях экспериментальный аллергический энцефаломиелит считается стандартной моделью рассеянного склероза [53–55]. У морских свинок с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом мексидол сохранял структуру митохондрий. В частности, были обнаружены сохраненные митохондрии в нейронах мозжечка, чего не наблюдалось при естественном течении энцефаломиелита.

При клиническом использовании мексидола [54] в комплексной терапии пациентов с рассеянным склерозом наиболее значимые различия были выявлены по тесту Ступа (оценка произвольного внимания, гибкости мышления, скорости обработки информации, способности правильно выполнять поставленные задачи) и по данным опросников для оценки депрессии и хронической усталости.

После проведенного лечения мексидолом [54] наблюдалось снижение экспрессии провоспалительных толл-рецепторов типа TLR4 на моноцитах, что соответствует деактивации моноцитов и уменьшению их чувствительности к белку теплового шока HSP72, обладающему активирующим действием на моноциты за счет активации рецепторов TLR4. Применение мексидола также приводило к повышению экспрессии дофаминовых рецепторов D3 и D5 на моноцитах и В-клетках. Были выявлены достоверные ассоциации между иммунологическими и нейропсихологическими показателями ($p < 0,05$): усиление экспрессии рецепторов TLR2 и TLR4 (маркеры активации моноцитов) соответствовало низким результатам по когнитивным тестам. Повышение экспрессии CD80 TLR4 на моноцитах, экспрессии D3R и D5R на моноцитах и В-клетках оказалось прямо связано с выраженностью депрессии и хронической усталости.

В ряде работ [53, 55] по исследованию эффективности мексидола в терапии рассеянного склероза для оценки состояния пациентов использовалась современная технология аппаратного обследования пациентов — суперпозиционное электромагнитное сканирование (СПЭМС), которое дает возможность косвенно оценивать состояние миелиновых оболочек нервов и активность нейротрансмиссивных систем. Мексидол эффективно снижал прогрессирование оксидантного стресса у пациентов с рассеянным склерозом. По данным СПЭМС головного мозга, уровень демиелинизации достоверно снизился по сравнению с исходным. Результаты СПЭМС также указывали на нормализацию активности цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи при применении мексидола: повышение уровней убихинона, снижение уровней гидроперекисей. Отмечалось улучшение нейротрансмиссивной передачи (повышение уровней никотиновых и мускариновых рецепторов ацетилхолина, повышение уровней 5-гидокситриптофана) при сохранении тормозной медиации мозга (уровней ГАМК) [55].

У пациентов с ремиттирующим и вторично прогрессирующим течением рассеянного склероза в фазе неустойчивой клинической ремиссии лечение мексидолом продемонстрировало [53] уменьшение метаболических сдвигов в ткани мозга по отдельным показателям (лактат, дыхательные ферменты, перекисное окисление липидов), состоянию нейротрансмиссивных систем, снижение уровня деградации миелина. Была выявлена положительная тенденция изменения электрофизиологических и клинико-психологических показателей. В характеристике состояния миелина по СПЭМС обращало на себя внимание достоверное уменьшение набухания белого вещества после лечения мексидолом, повышение синтеза миелина и снижение уровня суммарной демиелинизации в 84% наблюдений ($p < 0,01$).

Таким образом, мексидол может быть использован в комплексной терапии рассеянного склероза как препарат, который способствует снижению провоспалительных реакций, нормализации состояния миелиновых оболочек и важнейших нейротрансмиссивных систем на фоне улучшения когнитивных функций, уменьшения выраженности депрессии и хронической усталости.

Мексидол и нейропатии

Мексидол эффективен для коррекции неврологического осложнения сахарного диабета — диабетической полинейропатии [56]. Назначение мексидола пациентам с са-

харным диабетом потенцировало действие антигипертензивных препаратов, позитивно воздействуя на органы-мишени и улучшая эффективность профилактики и лечения хронических осложнений заболевания. На фоне терапии были отмечены улучшение общего состояния пациентов и существенное уменьшение нейропатических проявлений диабетической полинейропатии.

Показана [57] эффективность мексидола у пациентов с полинейропатиями, обусловленными первичным гипотиреозом. На момент включения в исследование все пациенты получали заместительную терапию (L-тироксин). Результаты ЭНМГ позволили выявить у всех пациентов демиелинизирующее, аксональное или смешанное поражение периферических нервов. Через 6 мес после лечения у пациентов контрольной группы частота рецидива эндокринной полинейропатии составила 67%, тогда как при лечении мексидолом — всего 15%. Терапия мексидолом была ассоциирована с достоверным улучшением параметров липидного профиля (снижение повышенного уровня общего холестерина на $7,7 \pm 1,9$ до $5,4 \pm 0,9$ ммоль/л, $p=0,05$).

Полученные отчетственными исследователями клинические данные указывают на возможности использования мексидола при инфекционных поражениях нервов и для преодоления осложнений острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ), герпеса и клещевого энцефалита.

Следует обратить внимание на восстановление после ОРВИ у пожилых, когда значительно возрастают риски развития астенического синдрома и усугубления проявлений ХИМ. При лечении пожилых пациентов с ОРВИ [58] применение мексидола способствовало более быстрому купированию проявлений астении, вегетативной лабильности и когнитивного дефицита. Отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций в группе пациентов, принимавших мексидол, по сравнению с контролем: улучшение пространственной и временной ориентации, концентрации внимания и памяти.

Постгерпетическая невралгия — частое осложнение ганглионита тригеминального узла, которая встречается у 10% пациентов. Применение мексидола в комплексной терапии пациентов с постгерпетическими лицевыми невралгиями в остром периоде способствовало значительному уменьшению болевого синдрома, улучшению эмоционального состояния, сокращению сроков стационарного лечения [59].

Актуальность изучения и внедрения в практическую медицину новых методов лечения клещевого энцефалита обусловлена его повсеместным распространением и ежегодным увеличением частоты заболеваемости. Исследование [60] по включению мексидола в патогенетическую терапию лихорадочной формы клещевого энцефалита показало, что в группе мексидола по сравнению с контрольной группой отмечались более выраженная позитивная динамика клинических проявлений, больший удельный вес благоприятных исходов и меньшая частота остаточных явлений. У пациентов, принимавших мексидол, наблюдался достоверно более быстрый регресс головной боли, головокружения, вегетативных расстройств (расстройства сна, гиперемия кожных покровов, красный дермографизм, колебание артериального давления) и остаточных явлений (слабость, головокружение и др.).

Таким образом, применение мексидола отличалось более выраженной позитивной клинической динамикой и

большим удельным весом случаев с благоприятным исходом клещевого энцефалита по сравнению с пираретамом.

Мексидол и болезнь Паркинсона

В исследовании [61], в которое были включены пациенты с болезнью Паркинсона, находившиеся на базовом лечении препаратами леводопы, назначение мексидола приводило к нормализации содержания метгемоглобина в эритроцитах.

Мексидол и миопатии

По результатам исследования [62] было выявлено восстанавливающее влияние мексидола на функции двигательной сферы у пациентов с миопатиями при отсутствии побочных эффектов. Положительный клинический эффект мексидола отмечен у 58% пациентов, улучшение двигательной сферы — у 36%; показатели ЭНМГ улучшились у 45% пациентов.

Мексидол в терапии нейропсихологических и вегетативных расстройств

В группе пациентов с ХИМ при применении мексидола [63] был отмечен более выраженный и продолжительный позитивный эффект: стойкое снижение уровня тревоги, уменьшение вегетативного дисбаланса, восстановление сорбционной емкости эритроцитов.

Комплексное лечение пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами было более эффективным при включении в него мексидола. На фоне стандартной медико-психологической реабилитации (аутотренинг, прогрессивно-мышечная релаксация, рациональная психотерапия, медикаментозная терапия антидепрессантами, транквилизаторами, антиконвульсантами) интенсивность головных болей снизилась в 36%, уровень алкоголизации — в 37%; уровень тревожности снизился до нормы в 70% случаев [64].

Мексидол исследовали [65] при лечении пациентов с нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. После курсового применения препарата у обследованных достоверно уменьшалась выраженность вегетативных изменений: снижалась частота жалоб на склонность к покраснению лица, онемение или похолодание пальцев кистей и стоп, повышенную потливость, ощущения сердцебиения, «замирания», «остановку сердца», снижение работоспособности, быструю утомляемость, нарушения сна. В целом после курсового приема препарата статистически достоверно увеличивалась доля больных с вегетативным равновесием (с 51 до 77%; $p<0,05$) при одновременном уменьшении доли пациентов с симпатикотонией (с 31 до 11%; $p<0,05$) и ваготонией (с 17 до 11%; $p<0,05$). Мексидол приводил в норму вегетативный тонус и вегетативную реактивность, также стимулирует гуморальный иммунитет (увеличение синтеза IgM).

Была установлена эффективность мексидола при первичных и вторичных головных болях. При обследовании пациентов с ишемией головного мозга на фоне стенозирующего поражения магистральных брахиоцефальных артерий наблюдалось достоверное уменьшение головных болей [66].

Кроме того, дополнение мексидола к стандартной терапии у пациентов с головными болями [67] увеличивало скорость кровотока в брахиоцефальных артериях на экстракраниальном уровне.

При лечении мексидолом вибрационной болезни [68] количество жалоб значительно снижалось: регрессировали проявления церебрастении (увеличилась работоспособность, улучшилась память) и ангиодистонии (уменьшились головокружения, головные боли). На электроэнцефалограмме наблюдалось усиление регулярности и выраженности α -ритма, отмечалась нормализация реактивных показателей.

Вывод

Таким образом, антигипоксанта, антиоксидантное, ноотропное, анксиолитическое, вегетостабилизирующее и другие свойства мексидола оказывают положительное действие на состояние пациентов с разной неврологической патологией. Результаты клинических исследований показывают, что последовательная схема применения мексидола (сначала внутривенно или внутримышечно, затем пе-

рорально) позволяет полностью раскрыть его терапевтический потенциал и эффективна в комплексной терапии ишемических заболеваний головного мозга, сосудистой хирургии, терапии и реабилитации пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника (пояснично-крестцовые радикулопатии, спондилогенные радикуло- и миелопатии, остеохондроз, вертеброгенный радикулоишемический синдром), при лечении рассеянного склероза, болезни Паркинсона, различных нейропатий, в терапии нейробиологических и вегетативных расстройств.

Работа выполнена при поддержке грантов 16-07-01133 РФФИ и 16-29-12936 офи_м РФФИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Влияние мембраномодулятора из класса 3-оксипиридина на фармакологическую активность психотропных препаратов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1985;99(5):519-522. [Voronina TA, Smirnov LD, Dumayev KM. Influence of the membrane modulator from the class 3-oxypyridine on the pharmacological activity of psychotropic drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1985;99(5):519-522. (In Russ.)].
2. 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/10.19163/2307-9266-2015-3-5>
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. *Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрава РФ*. М.: Ремедиум; 2000. [Voronina TA, Seredenin SB. *Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu trunkviliziruyushchego (anksioliticheskogo) dejstviya farmakologicheskikh veshchestv. Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv Minzdrav RF*. М.: Remedium; 2000. (In Russ.)].
4. Гофман А.Г., Кожина Т.А., Крылов Е.Н. *Применение антиоксидантов в качестве средств купирования алкогольного абстинентного синдрома. Новые направления в создании лекарственных средств*. Конгресс «Человек и лекарство». М. 1997. [Gofman AG, Kozhina TA, Krylov EN. *Primenenie antioksidantov v kachestve sredstv kupirovaniya alkogol'nogo abstinentsnogo sindroma. Novye napravleniya v sozdanii lekarstvennykh sredstv*. Kongress «Chelovek i lekarstvo». М. 1997. (In Russ.)].
5. 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 Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):70-73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741>
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактивный 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 chemoreactive analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75-83. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>
7. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание НЗ диазепама в мозге инбредных мышей. *Химико-фармацевтический журнал*. 1987;2:134-137. [Seredenin SB, Blednov YuA, Gordey ML. Effect of membrane-modulator 3-oxypyridine on the emotionally stressful reaction and binding of H3 diazepam in the brain of inbred mice. *Chemical and Pharmaceutical Magazine*. 1987;2:134-137. (In Russ.)].
8. Спасенников Б.А. Применение Мексидола в терапии церебрального инсульта. *NovaInfo.Ru*. 2017;2(58):400-416. [Spasennikov BA. Application of Mexidol in the therapy of cerebral stroke. *NovaInfo.Ru*. 2017;2(58):400-416. (In Russ.)].
9. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. [Voronina TA. Mexidol: a spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.)].
10. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанта. *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>
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Семенов В.А., Рудаков К.В. Мексидол в 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксолом: протеомные эффекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Semenov VA, Rudakov KV. MexiB 6 as a result of the fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: Proteome effects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):38-44. (In Russ.)].
12. Десяткина Т.А., Важничая Е.М., Олейник Н.А. Регуляторное действие мексидола на уровень гемоглобина при остром стрессе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(5):24-26. [Deviatkina TA, Vazhnichaya EM, Oleinik NA. The regulatory effect of mexidol on the hemoglobin level under acute stress conditions. *Eksp Klin Farmakol*. 2007;70(5):24-26. (In Russ.)].
13. Gonchar OA, Steshenko NN, Mankovskaya IN, Frantsuzova SB. Correction of the mitochondrial dysfunction in rat myocardium during oxidative stress caused by hypoxia. *General Pathology and Pathological Physiology*. 2010;5(3):44-48.
14. Коновалова Е.Л., Черноморцева Е.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Дудина Э.Н., Лопатин Д.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией l-норвалина и Мексидола. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;17:4-1(123):175-181. [Konovalova EL, Chernomortseva ES, Pokrovsky MV, Pokrovskaya TG, Dudina EN, Lopatin DV, Denisuk TA, Kotelnikova LV, Lesovaya Zh.S. Correction of endothelial dysfunction with a combination of l-norvaline and mexidol. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;17:4-1(123):175-181. (In Russ.)].
15. Десяткина Т.А., Коваленко Е.Г., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола на развитие экспериментального пероксида атеро-артериосклероза. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1993;56(1):33-35. [Deviatkina TA, Kovalenko EG, Smirnov LD. The effect of mexidol on the development of experimental peroxide athero-arteriosclerosis. *Eksp Klin Farmakol*. 1993;56(1):33-35. (In Russ.)].
16. Лозникова С.Ж., Суходола А.А., Шчарбина Н.Ю., Шчарбин Д.Г. Влияние магния, ацетилсалициловой кислоты и эмоксилина на агрегацию тромбоцитов. *Биофизика*. 2014;59(6):1108-1112. [Loznikova SZh, Sukhodola AA, Shcharbina NIu, Shcharbin DG. Effect of magnesium, ace-

- tylsalicylic acid and emoxypine on aggregation of platelets. *Biofizika*. 2014;59(6):1108-1112. (In Russ.).
17. Vershinina AM, Gapon LI, Shurkevich NP, Bazhukhina IF, Petelina TI, Savel'eva NIu. Efficacy of emoxipin in treatment of arterial hypertension in the Far North. *Klin Med (Mosk)*. 1999;77(12):43-46.
 18. Картина Н.П. Опыт применения Мексидола в лечении артериальной гипертензии у пациентов с дорсопатиями. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:146-153. [Kartina NP. Experience with the use of Mexidol in the treatment of hypertension in patients with dorsopathy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:146-153. (In Russ.).]
 19. Булахова Е.Ю. Использование препарата «Мексидол» для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:101-103. [Bulakhova EYu. Use of the drug «Mexidol» to optimize the treatment of hypertension in young patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:101-103. (In Russ.).]
 20. Шефтелович Т.К., Окунь А.М., Аппакова А.А. Мексидол в комплексной терапии кардиологических заболеваний. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:160-166. [Sheftelovich TK, Okun AM, Appakova AA. Mexidol in the complex therapy of cardiac diseases. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:160-166. (In Russ.).]
 21. Аристова И.В. Коррекция эмоциональных нарушений у больных с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):88-90. [Aristova IV. Correction of emotional disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(11):88-90. (In Russ.).]
 22. Одинцова Н.Ф. Мексидол в комплексной терапии артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. *Фарматека*. 2006;20:10-20. [Odintsova NF. Mexidol in complex therapy of arterial hypertension in elderly and senile patients. *Pharmateka*. 2006;20:10-20. (In Russ.).]
 23. Еременко А.А., Зюляева Т.П., Егоров В.М., Сидоренко Я.В., Фоминых М.В. Влияние Мексидола на выраженность системного воспалительного ответа у больных при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;4:27-30. [Eremenko AA, Zulyaeva TP, Egorov VM, Sidorenko YaV, Fominykh MV. The influence of Mexidol on the severity of the systemic inflammatory response in patients with myocardial revascularization in conditions of artificial circulation. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2008;4:27-30. (In Russ.).]
 24. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. ГАМКергический механизм цереброваскулярного эффекта Мексидола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(10):11-13. [Gnezdilova AV, Ganshina TS, Mirzoyan RS. GABA-ergic mechanism of the cerebrovascular effect of Mexidol. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(10):11-13. (In Russ.).]
 25. 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. [Seryogin VI, Dronova TV. Application of Mexidol in intensive care for acute severe ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3-2):85-87. (In Russ.).]
 26. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. 2013;12:55-60. [Odinak MM, Yanishevsky SN, Tsyganev NV, Golohvastov SYu, Voznyuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disturbances in the ischemic penumbra zone in patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (application «Insult»)*. 2013;12:55-60. (In Russ.).]
 27. Ижбульдина ГИ. 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. [Izhbul'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 Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3-2):31-37. (In Russ.).]
 28. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидосодержащей 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. [Schepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA, Chipova DT. Optimization of lipid-containing therapy in patients with ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.).]
 29. Ковальчук В.В. Особенности реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. 2012;12:77-84. [Kovalchuk VV. Features of stroke rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (application «Insult»)*. 2012;12:77-84. (In Russ.).]
 30. Андрофагина О.В., Кузнецова Т.В., Светкина А.А. Мексидол в реабилитации пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12-2):77-79. [Androfagina OV, Kuznetsova TV, Svetkina AA. Mexidol in the rehabilitation of patients in the acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12-2):77-79. (In Russ.).]
 31. Кузнецова Е.Б., Салина Е.А., Шоломов И.И. Возможность коррекции когнитивных нарушений в ходе комплексного лечения пациентов с последствиями инфаркта головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11-1):103-106. [Kuznetsova EB, Salina EA, Sholomov I.I. The possibility of treatment of cognitive impairment in the complex therapy of patients with the consequences of cerebral infarction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11-1):103-106. (In Russ.).]
 32. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашева Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsyssov YaR, Bodykhov MK, Kichuck IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. 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 Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.).]
 33. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.).]
 34. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации пациентов пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Фарматека*. 2009;15:111-114. [Kuznetsova SM, Kuznetsov VV, Yurchenko FV. Mexidol in the rehabilitation of elderly patients who underwent ischemic stroke. *Pharmatec*. 2009;15:111-114. (In Russ.).]
 35. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукинских Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. 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 Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
 36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Александрова О.П., Пронин А.В., Гоголева И.В., Хаспеков Л.Г. 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 IYu, Stelmashuk EV, Alexandrova OP, Pronin AV, Gogoleva IV, Haspekov LG. A study of the neuroprotective effect of mexidol on the cell model of glutamate stress. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):71-77. (In Russ.).]
 37. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиан М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;1:33-36. [Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2006;1:33-36. (In Russ.).]

38. Танащян 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 associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26. (In Russ.).]
39. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2-1):71-74. [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamayeva KhI. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2-1):71-74. (In Russ.).]
40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;4:46-54. [Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE. Gerontoinformation analysis of the properties of the mexidol molecule. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;4:46-54. (In Russ.).]
41. Мирзоян Н.Р., Багдасарян Н.А., Алиханян К.Б., Меликсетян В.С., Багдасарян М.Г., Кухтарова А.М. Влияние Мексидола и гемисуццината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на содержание липофусцина в ткани головного мозга крыс в условиях локальной перманентной ишемии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(8):3-6. [Mirzoyan NR, Bagdasaryan NA, Alikhanyan KB, Meliksetyan VS, Bagdasaryan MG, Kukhtarova AM. Effect of Mexidol and hemisuccinate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine on lipofuscin content in rat brain tissue in conditions of local permanent ischemia. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015;78(8):3-6. (In Russ.).]
42. Головкин В.И., Светликов А.В., Шаповалов А.С., Попова Л.О. Эффективность Мексидола при каротидной эндартерэктомии у пациентов со стенозирующим церебральным атеросклерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(1):51-55. [Golovkin VI, Svetlikov AV, Shapovalov AS, Popova LO. The efficacy of mexidol in carotid endarterectomy procedure in patients with cerebral atherosclerotic stenosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(1):51-55. (In Russ.).]
43. Герасимова М.М. Цитомедины в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. В кн.: *Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии*. Под ред. Скоромца А.А., Дьяконова М.М. СПб.: Наука; 2005. [Gerasimova MM. Citomediny v kompleksnoy terapii roynasichno-krestcovykh radikulopatij. V kn.: *Korteksin — pyatiletniy opyt otechestvennoy nevrologii*. Pod red. Skoromca AA, D'yakonova MM. SPb.: Nauka; 2005. (In Russ.).]
44. Путилина М.В., Гришин Д.В. Принципы коррекции хронической ишемии головного мозга у пациентов с вертеброгенной патологией. М.: АСТ345; 2013. [Putilina MV, Grishin DV. *Principy korrektsii hronicheskoy ishemii golovnoy mozga u pacientov s vertebrogennoy patologiej*. M.: AST345; 2013. (In Russ.).]
45. Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Грибоедова Т.В., Щербина Н.Ю., Мусиенко Ю.И. Эффективность применения мексидола при экспериментальной ишемии головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:224. [Nechipurenko NI, Vasilevskaia LA, Griboyedova TV, Shcherbina NYu, Musienko YuI. Efficacy of mexidol in experimental cerebral ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:224. (In Russ.).]
46. Шатрова В.П., Мехки К.Т. Применение Мексидола в послеоперационной реабилитации пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(12):68-70. [Shatrova VP, Meskhi KT. Mexidol in the post-surgery rehabilitation of patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 108(12):68-70. (In Russ.).]
47. Хужахметова Д.Х. Применение Мексидола по стандартизированной схеме введения в лечении остеохондрозов позвоночника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:219-225. [Khuzhakhmetova DH. The use of Mexidol in a standardized regimen for the treatment of osteochondrosis of the spine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 1:219-225. (In Russ.).]
48. Синченко О.Г. Использование антигипоксантных и нейрометаболических свойств Мексидола в лечении вертеброгенного радикулоишемического синдрома. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:60-67. [Sinchenko OG. Use of antihypoxic and neurometabolic properties of Mexidol in the treatment of vertebrogenic radiculo-ischemic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:60-67. (In Russ.).]
49. Лихачева Е.Б. Мексидол в консервативном лечении пояснично-крестцовых радикулопатий. *Фарматека*. 2012;6:83-87. [Likhacheva EB. Mexidol in the conservative treatment of lumbosacral radiculopathy. *Pharmateka*. 2012;6:83-87. (In Russ.).]
50. Андреев В.В. Комплексное лечение спондилогенных радикулоишемий с применением Мексидола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:62-68. [Andreev VV. Complex treatment of spondylogenic radiculo-ischemia with the use of Mexidol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:62-68. (In Russ.).]
51. Шатрова В.П., Мехки К.Т. Применение антиоксидантов в комплексном лечении вертеброгенных нейрососудистых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(7):79-81. [Shatrova VP, Meskhi KT. Antioxidants in the complex treatment of vertebrogenic neurovascular syndromes. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(7):79-81. (In Russ.).]
52. Лихачева Е.Б., Шоломов И.И. Динамика клинико-иммунологических показателей в оценке эффективности применения Мексидола при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(10):52-57. [Likhacheva EB, Sholomov II. Clinical and immunological assessment of efficacy of mexidol in the treatment of lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(10):52-57. (In Russ.).]
53. Головкин В.И. Мексидол в комплексной терапии рассеянного склероза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:24-27. [Golovkin VI. Mexidol in the complex therapy of multiple sclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:24-27. (In Russ.).]
54. Попова Н.Ф., Орлова Е.В., Пашенков М.А., Бойко А.Н. Клинико-иммунологические аспекты лечения рассеянного склероза сукцинатом этилметилгидроксипиридина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(8):53-56. [Popova NF, Orlova EV, Pashchenkov MA, Boiko AN. Clinical-immunological aspects of multiple sclerosis treatment with ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(8):53-56. (In Russ.).]
55. Симонова Ю.В., Головкин В.И., Камынин Ю.Ф. Коррекция метаболического синдрома у пациентов с рассеянным склерозом с помощью Мексидола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:82-85. [Simonova YuV, Golovkin VI, Kamyinin YuF. Correction of metabolic syndrome in patients with multiple sclerosis with the help of Mexidol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:82-85. (In Russ.).]
56. Горшков И.П., Сидоркина Ю.В., Наумова Н.В. Опыт применения Мексидола в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с диабетической полинейропатией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:205-210. [Gorshkov IP, Sidorkina YV, Naumova NV. Experience with Mexidol in the treatment of patients with type 2 diabetes with diabetic polyneuropathy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:205-210. (In Russ.).]
57. Кузнецова Е.Б., Шоломов И.И., Герасимов С.В., Салина Е.А. Опыт применения Мексидола в комплексном лечении пациентов с полинейропатиями при первичном гипотиреозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):97-99. [Kuznetsova EB, Sholomov II, Gerasimov SV, Salina EA. Efficiency mexidoli in patients with endocrine polyneuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(4):97-99. (In Russ.).]
58. Маклецова М.Г., Рихирева Г.Т., Полешчук В.В., Грыкалов К.В., Тимербаева С.Л., Федорова Т.Н. Влияние антиоксидантов на образование метгемоглобина в эритроцитах крови пациентов с болезнью Паркинсона *in vivo* и *in vitro*. *Биомедицинская химия*. 2016;62(2):193-197. [Makletsova MG, Rikhireva GT, Poleshchuk VV, Gryakalov KV, Timerbaeva SL, Fedorova TN. The influence of antioxidants on the formation of methemoglobin in red blood cells of patients with Parkinson's disease *in vivo* and *in vitro*. *Biomedical Chemistry*. 2016;62(2):193-197. (In Russ.).]
59. Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Сайкова Л.А., Зуев А.А. Применение Мексидола в лечении пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:22-27. [Zhulev NM, Pustozеров VG, Saikova LA, Zuev AA. The use of Mexidol in the treatment of patients with hereditary neuromuscular diseases. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:22-27. (In Russ.).]
60. Повереннова И.Е., Золотовская И.А., Безгина Е.В. Диагностика и лечение астенического синдрома у лиц пожилого возраста, перенесших ОРВИ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):73-77. [Poverennova IE, Zolotovskaya IA, Bezgina EV. Diagnosis and treatment of asthenic syndrome in elderly people after acute respiratory viral infection. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(9):73-77. (In Russ.).]
61. Мнацаканова Л.И., Куш В.М. Опыт применения препарата «Мексидол» при лечении пациентов с острой герпетической невралгией гас-серова (тригеминального) узла. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:58-59. [Mnatsakanova LI, Kusch VM. The experi-

- ence of using the drug «Mexidol» in the treatment of patients with acute herpetic neuralgia of the Gasser (trigeminal) node. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:58-59. (In Russ.).
62. Удинцева И.Н., Бартфельт Н.Н., Жукова Н.Г., Попонина А.М. Мексидол в комплексной терапии пациентов в остром периоде клещевого энцефалита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):34-38. [Udintseva IN, Bartfelt NN, Zhukova NG, Poponina AM. Mexidol in the complex treatment of patients in the acute period of tick borne encephalitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(8):34-38 (In Russ.)].
 63. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты Мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3):44-49. [Antipenko E.A. Adaptogenic effects of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3):44-49. (In Russ.)].
 64. Царегородцева С.А., Бондаренко М.Ю., Вахранева Е.В., Азин А.Л. Мексидол в комплексной терапии посттравматических стрессовых расстройств. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:148-151. [Tsaregorodtseva SA, Bondarenko MYu, Vakhranava EV, Azin AL. Mexidol in the complex therapy of post-traumatic stress disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:148-151. (In Russ.)].
 65. Тепаев Д.В. Исследование возможности фармакологической коррекции Мексидолом вегетативных и иммунных нарушений у лиц с признаками вегетативных изменений. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:86-90. [Tepaev DV. Study of the possibility of pharmacological correction of the vegetative and immune disorders by megalin in individuals with signs of vegetative changes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:86-90. (In Russ.)].
 66. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2006;1:159-163. [Yanishvsky SN. The experience of using the drug mexidol in the treatment of chronic cerebral circulatory insufficiency in patients with stenosing-occlusive lesion of the main brachycephalic vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;1:159-163. (In Russ.)].
 67. Медведева Л.А., Дутикова Е.Ф., Щербаклова Н.Е., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В., Сандриков В.А. Комплексная патогенетическая терапия головных болей, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника как явлениями венозного застоя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(11):36-40. [Medvedeva LA, Dutikova EF, Shcherbakova NE, Zagorulklo OI, Gnezdilov AV, Sandrikov VA. The complex pathogenetic therapy of headache caused by the degenerative dystrophic changes of the cervical spine with signs of passive congestion. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(11):36-40. (In Russ.)].
 68. Курбатова Н.А. Применение Мексидола в комплексном лечении пациентов с вибрационной болезнью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:187-195. [Kurbatova NA. Application of Mexidol in the complex treatment of patients with vibration disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;1:187-195. (In Russ.)].