

Гипоксия и оксидантный стресс при недостаточности мозгового кровообращения и эффективные пути их коррекции

© Е.И. ЧУКАНОВА, А.С. ЧУКАНОВА, Д.М. РОДИОНОВА

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

Резюме

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из наиболее распространенных причин развития когнитивных нарушений. Возникновение ЦВЗ связано с основными факторами сердечно-сосудистого риска, приводящими к развитию гипоксии, окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции и, в конечном счете, апоптоза, формированию дегенеративных изменений мозга. Важнейшими механизмами развития ЦВЗ являются гипоксия и окислительный стресс, что указывает на необходимость применения средств, обладающих антигипоксантами и антиоксидантной активностью. К таким препаратам относится Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Мексидол непосредственно влияет на патогенетические факторы формирования ишемическо-гипоксического повреждения мозга, оказывает высокую клиническую эффективность в лечении различных форм ЦВЗ.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная недостаточность, гипоксия, окислительный стресс, сосудистые когнитивные нарушения, эндотелиальная дисфункция, мексидол.

Информация об авторах:

Чуканова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0002-3291-9615>

Чуканова А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Родионова Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3724-6771>

Автор, ответственный за переписку: Чуканова Е.И. — chukanova-elena@yandex.ru

Как цитировать:

Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Родионова Д.М. Гипоксия и оксидантный стресс при недостаточности мозгового кровообращения и эффективные пути их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208135>

Hypoxia and oxidative stress in cerebral circulation insufficiency — effective ways of correction

© Е.И. CHUKANOVA, А.С. CHUKANOVA, D.M. RODIONOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Cerebrovascular diseases (CVDs) are one of the urgent problems of clinical neurology and the second most common cause of dementia. Vascular factors leading to the development of hypoxia, oxidative stress, mitochondrial, endothelial dysfunction and, ultimately, to the development of apoptosis with the formation of degenerative brain changes are considered among the main risk factors for the development of CVD. The most important mechanisms of the development of TFR are hypoxia and oxidative stress, which indicate the need for the use of drugs with antihypoxant and antioxidant activity. Such drugs include Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate). Mexidol directly affects the pathogenetic factors of the formation of ischemic-hypoxic brain damage, has a high clinical efficacy in the treatment of various forms of cerebral circulatory insufficiency.

Keywords: chronic cerebrovascular insufficiency, hypoxia, oxidative stress, vascular cognitive impairment, endothelial dysfunction, Mexidol.

Information about the authors:

Chukanova E.I. — <https://orcid.org/0000-0002-3291-9615>

Chukanova A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Rodionova D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3724-6771>

Corresponding author: Chukanova E.I. — chukanova-elena@yandex.ru

To cite this article:

Chukanova EI, Chukanova AS, Rodionova DM. Hypoxia and oxidative stress in cerebral circulation insufficiency — effective ways of correction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(8):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208135>

Болезни системы кровообращения являются ведущей (47%) причиной в структуре смертности в Российской Федерации. Смертность от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) составляет около 31% в структуре смертности от болезни системы кровообращения. У лиц трудоспособного возраста смертность от ЦВЗ составляет 29,2 на 100 тыс. населения [1]. По данным отчета The 2016 Global Burden of Disease, каждый 4-й человек перенесет инсульт в течение жизни. Ежегодно в мире развивается 9,6 млн инсультов, из них 85% — ишемических [2]. Сложные взаимосвязи между генетическими факторами, факторами сердечно-сосудистого риска, возрастом пациентов, влиянием факторов окружающей среды, курением, злоупотреблением алкоголем в различных сочетаниях играют важную роль в развитии как острой, так и хронической цереброваскулярной недостаточности (ЦВН).

ЦВН может быть как хронической (вследствие болезни мелких сосудов различного генеза или атеросклеротического поражения, венозного застоя, изменения реологических свойств крови, сердечной или легочной недостаточности и др.), так и обусловленной повторными острыми эпизодами дисциркуляции. Ишемия ткани мозга характеризуется снижением мозгового кровотока ниже функциональной нормы и приводит к развитию митохондриальной дисфункции. Уникальная функция митохондрий состоит в генерировании энергии, преимущественно в форме аденозинтрифосфата — АТФ. Способность митохондрий продуцировать большое количество АТФ приводит к тому, что в условиях ишемии мозга митохондрии вырабатывают высокореактивные формы кислорода, токсичные для микроокружения, формируя окислительный стресс, служащий триггером для включения биохимического каскада апоптоза. Апоптоз оказывается завершающей стадией дисфункции митохондрий. По данному патобиохимическому принципу разветвляются и ишемическая патология мозга и/или нейродегенеративные процессы, а также процессы старения мозга.

Особая опасность развития окислительного стресса в ЦНС определяется значительной интенсивностью окислительного метаболизма мозга. Головной мозг составляет 2% от общей массы человека, но при этом утилизирует от 20 до 35% всего потребляемого кислорода (O_2). Интенсивность потребления O_2 нейронами в десятки раз превышает потребности других клеток и тканей (350—450 мкл O_2 /г в 1 мин по сравнению с 70—90 для сердца, 1,6—2,4 — для скелетных мышц, 9—24 — для фагоцитирующих лейкоцитов) [3—6]. Дополнительным фактором развития окислительного стресса в ткани мозга является высокое содержание в ней липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых — субстрат перекисного окисления липидов [7]. При этом активность ферментативных антиоксидантных систем (каталаза, глутатион-пероксидаза) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития и патологических последствий окислительного стресса.

Особое внимание в последние годы уделяется вопросу образования патологической цепи, формирующейся на фоне окислительного стресса, основой которой является развитие первичного системного гуморального ответа (цитокиновый ответ) и в последующем — развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), приводящей к разрыву гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [8]. ЭД обусловлена нарушениями клеточного энергетического метаболизма

сосудов, в том числе микрососудов, что в первую очередь сопряжено с нарушением функций митохондрий [8—12]. ЭД — универсальный процесс, основными проявлениями которого являются ремоделирование сосудистой стенки, нарушения регуляции сосудистого тонуса, запуск иммуновоспалительных процессов, а также многочисленные патологические эффекты на тканевые, клеточные и гуморальные звенья гемостаза.

В норме ГЭБ, с одной стороны, ограничивает транспорт из крови в мозг потенциально токсичных веществ, с другой — обеспечивает транспорт газов, питательных веществ, изолирует мозг от контроля иммунной системы и позволяет лишь отдельным моноклеарным клеткам мигрировать в ЦНС. В результате этого ЦНС является изолированной и чужеродной системой для иммунной системы [7, 13, 14]. Нарушение проницаемости ГЭБ при ишемии мозга обусловлено гиперактивацией протеолитических ферментов, развитием нейровоспаления из-за имеющейся гипоперфузии ткани мозга. В целом иммунная дисфункция и воспаление — основные факторы в генезе нарушений целостности ГЭБ. Особенностью функционирования мелких церебральных сосудов является их тесное взаимодействие с нейронами, которое во многом опосредовано глиальными клетками, прежде всего, астроцитами. Нейроны, астроциты и сосудистые клетки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перициты) функционально тесно связаны между собой и формируют нейроваскулярные единицы [9, 12, 15]. Деятельность нейроваскулярных единиц может нарушаться уже на ранних стадиях формирования ЦВН, что связано с функциональным разобщением их основных элементов, приводящим к нарушению целостности ГЭБ на уровне мелких сосудов. Нарушение ГЭБ сопровождается вазогенным отеком мозга, трансудацией плазменных белков и периваскулярным энцефалолизисом, активацией микроглии и развитием воспалительных процессов. Воспалительный процесс, затрагивающий микроциркуляторное русло, вызывает активацию глиальных клеток и секрецию медиаторов воспаления клетками головного и спинного мозга. При этом на эндотелиоцитах увеличивается экспрессия молекул адгезии, что способствует проникновению лейкоцитов в мозговую ткань. Полученные данные об участии в патогенезе ЦВН изменений иммунного статуса с образованием воспаления как в области сосудов, так и в самом веществе мозга, формировании сложного каскада молекулярных процессов окислительного стресса, апоптоза, а также стимуляции и развитии нейропластичности имеют большое значение для понимания клинических закономерностей, объяснения клинико-нейровизуализационных несоответствий, а также открывают перспективы разработки новых терапевтических стратегий.

Химическая регуляция физиологических и патологических процессов поддержания постоянства клеточного состава ткани мозга осуществляется многоступенчатой системой, включающей соединения различной структуры и сложности. В настоящее время определяют 6 классов химических регуляторов, которые участвуют в организации очень сложной и подвижной системы жизнедеятельности мозга: низкомолекулярные органические соединения, физиологически активные пептиды, нейротрофические и ростовые факторы, цитокины, гормоны и сигнальные белки. С этих позиций современные представления позволяют рассмотреть причину развития ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге как нарушение сораз-

мерности синтеза и функционирования компонентов перечисленных систем химических регуляторов [16].

В последние годы интерес исследователей привлекает изучение рецепторов для эндогенных метаболитов, сопряженных с G-белками (G-protein-coupled receptors, GPCRs), которые первоначально были описаны как семейство рецепторов, активируемых гормонами, нейротрансмиттерами и другими медиаторами. В последние годы увеличилось количество открытых GPCRs, которые активируются эндогенными метаболитами. Становится очевидным, что рецепторы для эндогенных метаболитов имеют значительный потенциал в качестве мишеней для новых фармакоэкономических стратегий [17]. Эндогенным лигандом одного из G-белков — SUCNR1, является сукцинат. Накопление внеклеточного сукцината, прежде всего, связано с его утечкой из митохондрий, что встречается при тяжелом клеточном повреждении, гипоксии, свободно-радикальных процессах, митохондриальной дисфункции и разобщении окислительного фосфорилирования. Сукцинат накапливается внеклеточно при ишемии, токсемии и гипергликемии, что позволяет при хроническом воздействии этих патологических состояний превысить уровень чувствительности рецепторов. Следовательно, SUCNR1-рецепторы могут рассматриваться как сенсоры клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии.

Сукцинат может индуцировать синтез противовоспалительных белков, стресс-адаптационных гормонов, экспрессию гена гонадотропин-релизинг гормона, а также влиять на пищевое поведение. Известно, что сукцинат реализует сигнальную функцию через сукцинатный рецептор SUCNR1/GPR91, сопряженный с G-белком [17, 18]. SUCNR1 экспрессируется во всех органах и тканях, в подавляющем большинстве типов клеток, является сенсором внеклеточного уровня янтарной кислоты, продукция которой митохондриями увеличивается в условиях гипоксии, ишемии и интоксикации. Активация SUCNR1/GPR91 нейронов активирует Gαq-белок-сопряженные сигнальные пути, причастные не только к ангиогенезу, но и к биогенезу митохондрий, контролируемому транскрипционным коактиватором PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha) [18–21]. PGC-1α интегрирует метаболические и нейрогормональные сигналы, служит детектором энергетического состояния клетки и осуществляет тонкую настройку митохондриального аппарата клеток к текущим энергетическим потребностям. PGC-1α активирует транскрипционные факторы (nuclear respiratory factor, NRF; proliferator peroxisome activated receptor, PPAR; estrogen-related receptor, ERR), контролирующие экспрессию генов ферментов дыхательной цепи митохондрий, β-окисления высших жирных кислот, цикла трикарбоновых кислот, ангиогенных факторов и антиоксидантных ферментов, т.е. обеспечивает усиление тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования без ущерба от окислительного повреждения [22, 23]. Количество активаторов митохондриогенеза крайне ограничено и включает фибраты — агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (индуцируют PGC-1α); метформин, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидрибонуклеозид (AICAR) — активаторы AMP-активируемой протеинкиназы (фосфорилируют и активируют PGC-1α); изофлавоноиды (ресвератрол) — активаторы деацетилазы Sirt1 (деацетилируют и активируют PGC-1α) [23], при этом фибраты и метформин способны оказывать нейротоксические эффекты [22, 24].

Фармакотерапия ЦВЗ включает использование целого ряда препаратов различной направленности действия. Основу патогенетического лечения ЦВЗ составляют препараты, улучшающие церебральную гемодинамику, антигипоксанты, антиоксиданты, ангио- и нейропротекторы, метаболические препараты. Применяемые лекарственные препараты должны обладать многокомпонентным механизмом действия, влияющим на разные звенья ишемически-гипоксического каскада формирования данной патологии. Значительный интерес представляет поиск агонистов и антагонистов SUCNR1-рецепторов как потенциально перспективных средств фармакотерапии гипоксических расстройств. Понимание механизмов управления и регулирования метаболических функций в норме и при патологии позволит разработать принципиально новые фармакологические стратегии для предотвращения или лечения этих расстройств [24].

Одним из наиболее изученных антиоксидантных препаратов с мультимодальным механизмом действия является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Мексидол представляет собой комбинацию этилметилгидроксипиридина и янтарной кислоты. Янтарная кислота является естественным веществом и присутствует в тканях организма. В комплексе с аммиаком и аминами янтарная кислота образует сукцинамид и его N-замещенные аналоги (R-H, алкильная или арильная группа). Наличие сукцината в структуре Мексидола имеет принципиальное значение для проявления его фармакологических свойств. Наиболее важными являются антигипоксантный, антиоксидантный, мембранотропный эффекты Мексидола, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, а также восстанавливать нейромедиаторный баланс [24–27]. Широкий спектр фармакологических эффектов препарата реализуется на нейрональном, сосудистом и метаболическом уровнях.

Эффекты Мексидола хорошо изучены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [24–52]. Действие Мексидола направлено, прежде всего, на свободнорадикальное окисление в биомембранах и внутри клетки. Препарат ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксидоксидазы и церулоплазмينا, снижает повышенный в мозге при патологии уровень оксида азота (NO). Данный препарат в условиях гипоксии обладает способностью улучшать энергетический статус клетки и восстанавливать процессы в цикле Кребса, индуцировать митохондриогенез, подавлять аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН₂-зависимое перекисное окисление липидов, повышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижать активность индуцибельной NO-синтазы и связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [24, 25–27, 33–37]. В экспериментальных исследованиях показано, что курсовое введение Мексидола в дозах 40 и 100 мг/кг сопровождается дозозависимой индукцией сукцинатного рецептора SUCNR1 и белков-маркеров биогенеза митохондрий: транскрипционного ко-активатора PGC-1α, транскрипционных факторов (NRF1, TFAM), каталитических субъединиц дыхательных ферментов (NDUFB2, SDHA, cyt b, COX2) и АТФ-синтазы (ATP5A) в коре головного мозга аутистических крыс-самцов различного возраста, что свидетельствует о сукцинат/SUCNR1-опосредованной индукции церебрального митохондриогенеза [24, 27, 34–37, 39–45].

Установлена вовлеченность Мексидола в механизмы индукции церебрального митохондриогенеза, что определяет возможность его использования для коррекции возрастзависимой и патологической регрессии биогенеза митохондрий в мозге, наблюдаемой при старении, ишемических и нейродегенеративных заболеваниях. Выявленный факт индукции Мексидолом биогенеза митохондрий в мозге расширяет представления о его механизме действия и терапевтическом потенциале, так как известно, что подавление митохондриального биогенеза и дисфункция митохондрий составляют патогенетическое звено ишемического повреждения мозга, нейродегенеративных заболеваний, старческих когнитивных нарушений и других неврологических расстройств. В экспериментальных исследованиях показано, что фрагмент молекулы Мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридин) при курсовом применении обладает способностью улучшать мнестические процессы и двигательные навыки у пожилых беспородных крыс. Установлено также, что Мексидол оптимизирует процессы обучения и памяти, нарушенные у старых мышей, улучшая как обучение, так и хранение и воспроизведение информации [24, 27, 33, 34, 36, 37, 39, 40].

Фармакологические эффекты Мексидола хорошо изучены в ходе клинических исследований, наряду с его высокой клинической эффективностью доказана и его безопасность. Достаточно упомянуть, что за последние годы исследования клинической эффективности Мексидола прошли более чем в 26 научных центрах и неврологических клиниках университетов Российской Федерации. Показано, что благодаря мультимодальному механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов (церебропротективного, противогипоксического, антистрессорного, ноотропного, вегетотропного), а также положительному влиянию на кровообращение головного мозга, улучшению реологических и коагуляционных свойств крови, лечение Мексидолом приводит к стойкой компенсации течения хронической ишемии головного мозга.

В 2021 г. завершено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (МЕМО). Данное исследование было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан. В исследовании участвовали 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет. Результаты убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ). По-

ложительная динамика на фоне длительной последовательной терапии препаратами Мексидол (в/в инъекции по 500 мг/сут — 14 дней) и Мексидол ФОРТЕ 250 (перорально по 250 мг 3 раза/сут — 2 месяца) носила нарастающий характер при динамическом наблюдении. Статистически достоверные различия между группами по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA), шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, шкале CGI определялись уже со 2-й недели терапии (завершение парентерального введения). Статистически достоверные различия между группами по результатам выполнения теста замены цифровых символов, опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья) и шкале MFI-20 выявлялись с 4-й недели лечения (парентеральная фаза и месяц пероральной терапии). Статистически достоверные различия между группами по опроснику А.М. Вейна отмечены по завершении длительной последовательной терапии. Следовательно, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Одновременный значимый регресс всех основных клинических проявлений ХИМ является важным аргументом в пользу того, что терапия Мексидолом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением. Результаты статистического анализа частоты возникновения нежелательных явлений, показателей лабораторных анализов и физикального обследования продемонстрировали отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами по основным показателям безопасности, что свидетельствует о хорошей переносимости последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 и о профиле безопасности, сопоставимом с плацебо, в том числе у пациентов, получавших препараты базисной терапии (антиагрегантные, антигипертензивные, гиполипидемические) [52].

Таким образом, Мексидол непосредственно влияет на патогенетические факторы формирования ишемически-гипоксического повреждения мозга, обладает высокой клинической эффективностью при лечении различных форм ЦВН. Препарат безопасен в применении, хорошо переносится, что позволяет рекомендовать применение Мексидола в повседневной практике для лечения пациентов с хронической ЦВН в качестве средства патогенетической терапии у больных с когнитивными, эмоциональными, вегетативными и двигательными нарушениями.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Здравоохранение в России*. 2019: Стат.сб. Росстат. М. 2019;170. *Zdravoohraneniye v Rossii*. 2019 Stat.sb. Rosstat. M. 2019;170. (In Russ.).
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–458. <https://doi.org/10.3410/e.735332959.793586164>
3. Chan PH. In: *Cellular Antioxidant Defense Mechanisms*. (Chow C.K. ed.). Boca Raton FL, CRC Press. 1988;89–109.
4. Wolfe LS. Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leucotrienes and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. *J Neurochem*. 1982;38(1):1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1982.tb10847.x>
5. Packer L, Packer L, Prilipko Y, et al. *Free Radicals in the Brain Aging, Neurological and Mental Disorders*. Berlin Springer-Verlag. 1992.
6. Zhang F, White J, Iadecola C. Nitric Oxide Donors Increase Blood Flow and Reduce Brain Damage in Focal Ischemia: Evidence that Nitric Oxide is Beneficial in the Early Stages of Cerebral Ischemia. *J Cerebral Blood Flow Metabol*. 1994;14:217–226. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1994.28>

7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина. 2001;326. Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemia golovnogo mozga*. M.: Medicina. 2001;326. (In Russ.).
8. Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:11946-12011. <https://doi.org/10.1073/pnas.182296499>
9. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005;57:173-185. <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.4>
10. Onore C, Nordahl C, Young G, et al. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;10:1016-1019. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.004>
11. Shalev H, Serlin Y, Friedman A. Breaching the blood-brain barrier as gate to psychiatric disorder. *Cardiovasc Psych Neurol*. 2009;3:1-7. <https://doi.org/10.1155/2009/278531>
12. Vangilder RL, Rosen CL, Barr TL, et al. Targeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders. *Pharmacol Ther*. 2011;130(3):239-247. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.12.004>
13. Ганнушкина И.В. *Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга*. М.: Медицина; 1974;199. Gannushkina IV. *Immunologicheskie aspekty travmi i sosudistih porajenij golovnogo mozga*. M.: Medicina; 1974;199. (In Russ.).
14. Yung Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011;42:11:3323-3328. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.608257>
15. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):103-108. Kasatkin DS. Neurovascular unit as the point of application of the action of some vasoactive and neuroprotective drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(10):103-108. (In Russ.).
16. Гомазков О.А. *Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга*. М.: ИКАР. 2006;330. Gomazkov OA. *Neurotroficheskaya reguljaciya i stvolovye kletki mozga*. M.: IKAR. 2006;330. (In Russ.).
17. Bay T, Eghorn L, Klein A. G-protein-coupled receptors. *Biochem Pharmacol*. 2014;87(2):200-228.
18. He W, Miao F, Lin D, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429(6988):188-193. <https://doi.org/10.1038/nature02488>
19. Hamel D, Sanchez M, Duhamel F, et al. G-Protein — coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:285-293. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302131>
20. Uittenbogaard M, Chiaravello A. Mitochondrial biogenesis: a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des*. 2014;20(35):5574-5593. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140305224906>
21. Austin S, St-Pierre J. PGC1 α and mitochondrial metabolism — emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci*. 2012;125:4963-4971. <https://doi.org/10.1242/jcs.113662>
22. Linker R, Lee D, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134(3):678-692. <https://doi.org/10.1093/brain/awq386>
23. Bratic A, Larsson N-G. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):951-957. <https://doi.org/10.1172/JCI64125>
24. 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):55-62. Kirova YI, Shakova FM, Germanova EL, et al. The effects of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):55-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001155>
25. Воронина Т.А. Новые направления поиска новых психотропных препаратов (проблемная статья). *Вестник РАМН*. 1998;1:16-21. Voronina TA. Novie napravleniya poiska novih psihotropnih preparatov (problemnaya statya). *Vestnik RAMN*. 1998;1:16-21. (In Russ.).
26. Оковитый С.В., Радко С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) — перспективная мишень фармакотерапии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49:3-7. Okovitiy SV, Radko SV, Shustov EB. Suckinatnye receptori (SUCNR1) — perspektivnaya mishen farmakoterapii. *Chem Pharm J*. 2015;49:3-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1331-8>
27. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;180(6):1-4. Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;180(6):1-4. (In Russ.).
28. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2012;14:97-103. Drozdova TV, Fitmova OA, Fitmova AA. Rol meksidola v terapii umerenih kognitivnih rasstrojstv v ramkah proyavleniya hronicheskoi nedostatochnosti mozgovogo krovoobrascheniya. *Farmateka*. 2012;14:97-103. (In Russ.).
29. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. *Терапевтический архив*. 2013;12:100-105. Duma S.N. Possibilities of antioxidant therapy for asthenia and cognitive deficit in elderly patients with chronic brain ischemia. *Ter Arkh*. 2013;12:100-105. (In Russ.).
30. Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-26. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Cerebrovascular diseases: perspectives of pathogenetic metabolic haemangiocorrective treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159170-75>
31. 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. Н.И. Корсакова*. 2015;2:71-74. 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;2:71-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74>
32. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*. М.: Издательство ИБХ РАМН. 1995;271. Dumayev KM, Voronina TA, Smirnov LD. *Antioxidants in the prevention and therapy of CNS pathologies*. M.: Publishing house IBH RAS. 1995;271. (In Russ.).
33. 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 Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
34. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011;1:2-18. Lukyanova LD. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2011;1:2-18. (In Russ.).
35. 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. Schulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
36. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-87. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>
37. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. *Физиологический журнал*. 2013;59(6):141-154. Lukyanova LD. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia. *Physiological Magazine*. 2013;59(6):141-154. (In Russ.).
38. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиян М.М. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни*. 2006;1:33-36. Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, et al. Klinicheskaya effektivnost i antioksidantnaya aktivnost Meksidola pri hronicheskikh cerebrovaskulyarnih zabolevaniyah. *Nervnie Bolezni*. 2006;1:33-36. (In Russ.).

39. Воронина Т.А., Кутепова О.А. Влияние антиоксиданта из класса 3-оксипиридина на функциональную активность центральной нервной системы мышей разных возрастных групп. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1988;38(6):1126-1131. Voronina TA, Kuteпова OA. Effect of a 3-hydroxypyridine-class antioxidant on the functional activity of the central nervous system in mice of different age groups. *Zh Vyssh Nerv Deiat im. I.P. Pavlova*. 1988;38(6):1126-1131. (In Russ.). <https://doi.org/10.1002/ddr.430140329>
40. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Смирнов Л.Д. и др. Геропсихотропные свойства антиоксиданта из класса 3-оксипиридина в эксперименте. *Бюлл Экспер Биол и Мед*. 1986;102(9):307-310. Voronina TA, Garibova TL, Smirnov LD, et al. Geropsychotropic properties of an antioxidant of the 3-hydroxypyridine class in an experiment *Biull Eksp Biol Med*. 1986;102(9):307-310. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/bf00842240>
41. 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):69-72. Shchulkin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. The distribution of mexidol in the rat's brain and its subcellular fractions. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):69-72. (In Russ.).
42. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):75-83. Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):75-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>
43. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В. и др. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , 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, et al. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1 α expression in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):87-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710187-91>
44. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В. и др. 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, et al. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):64-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185164>
45. 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 Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
46. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45. Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
47. Куташов В.А., Ульянова О.В. Исследование эффективности и безопасности применения Мексидола и Мексидола Форте 250 у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12-2):89-92. Kutashov VA, Ul'janova OV. The study of the efficacy and safety of Mexidol and Mexidol Forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12-2):89-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912289>
48. Абраменко Ю.В. Результаты последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол Форте 250 у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3-2):59-64. Abramenko YuV. Results of the sequential use of Mexidol and Mexidol Forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(3-2):59-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003259>
49. Боголепова А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):133-139. Bogolepova AN. The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):133-139. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081133>
50. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В. и др. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):32-37. Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Taneeva EV, et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(10):32-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202101211159>
51. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии Мексидолом ФОРТЕ 250 пациентов с хронической церебральной венозной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):57-63. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva KhI. The efficacy of antioxidant treatment with mexidol forte in 250 patients with chronic cerebral venous insufficiency. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(3):57-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103157>
52. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>

Поступила 21.07.2022

Received 21.07.2022

Принята к печати 25.07.2022

Accepted 25.07.2022