

Эффективность применения Мексидола в комбинации с реваскуляризацией головного мозга в терапии ишемического инсульта

© А.М. АЛАСХЕЕВ¹, Е.В. ЛАНЦОВА²

¹ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

²ООО «Сайнсфайлз», Екатеринбург, Россия

Резюме

Ишемический инсульт (ИИ) является острым жизнеугрожающим состоянием, его исход определяется степенью повреждения ткани мозга, качеством и скоростью оказания медицинской помощи в первые минуты и часы заболевания. Важным механизмом повреждения ткани мозга как при ишемии, так и при реперфузии является окислительный стресс. В обзоре рассмотрено неблагоприятное влияние окислительного стресса при ишемии и реперфузии головного мозга при ИИ. Представлены результаты доклинических исследований, демонстрирующих способность Мексидола устранять действие свободных радикалов, активировать антиоксидантную защиту. Рассмотрены данные клинических исследований применения Мексидола в комбинации с тромболитической терапией у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реваскуляризация, окислительный стресс, Мексидол.

Информация об авторах:

Аласхеев А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>

Ланцова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1412-0711>

Автор, ответственный за переписку: Аласхеев А.М. — e-mail: alashchev@live.ru

Как цитировать:

Аласхеев А.М., Ланцова Е.В. Эффективность применения Мексидола в комбинации с реваскуляризацией головного мозга в терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3 вып. 2):67–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403267>

Efficacy of Mexidol in combination with cerebral revascularization in the treatment of ischemic stroke

© А.М. ALASHEEV¹, E.V. LANTSOVA²

¹Sverdlov Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia;

²Sciencefiles, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Stroke is an acute life-threatening condition; its outcome is determined by the degree of damage to brain tissue, the quality and speed of medical care in the first minutes and hours after its occurrence. The main mechanism of brain tissue damage during both ischemia and reperfusion is oxidative stress. The review covers adverse influence oxidative stress at the cerebral ischemia and reperfusion periods of ischemic stroke. The results of preclinical studies demonstrating the ability of Mexidol to neutralize the effects of free radicals and activate antioxidant protection are presented. Data from clinical studies of the use of Mexidol in combination with thrombolysis in patients with ischemic stroke are reviewed.

Keywords: stroke, revascularization, oxidative stress, Mexidol.

Information about the authors:

Alashev A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>

Lantsova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1412-0711>

Corresponding author: Alashev A.M. — e-mail: alashchev@live.ru

To cite this article:

Alashev AM, Lantsova EV. Efficacy of Mexidol in combination with cerebral revascularization in the treatment of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3 vyp 2):67–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403267>

Инсульт является острым жизнеугрожающим состоянием, его исход определяется степенью повреждения ткани мозга, качеством оказания медицинской помощи в первые минуты и часы после возникновения. Результаты исследования глобального бремени болезней показали, что в 2019 г. было зарегистрировано 12,2 млн случаев инсульта в мире, 6,55 млн из них привели к летальному исходу [1]. Таким образом, инсульт оказался на втором месте среди значимых причин смерти и третьей по совокупности причиной смерти и инвалидности. В течение последних 10 лет частота развития инсульта увеличилась на 70%. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится более 60% всех случаев острых мозговых катастроф [1]. Анализ многолетней заболеваемости ИИ в регионах Российской Федерации показал, что средняя частота ИИ колеблется от 2,81 до 5,37 случаев на 1000 населения [2].

Окислительный стресс при ишемическом/реперфузионном повреждении при ИИ

В норме в митохондриях за счет окислительного фосфорилирования вырабатывается универсальный источник энергии АТФ [3]. В процессе задействованы АТФ-синтаза митохондрий и электрон-транспортная цепь, включающая убихиноноксидоредуктазный комплекс (NADH-дегидрогеназный комплекс), сукцинатдегидрогеназу (СДГ), цитохром-*bc*1-комплекс, цитохром-*c*-оксидазу и АТФ-синтазу. Помимо энергоснабжения, АТФ-синтаза участвует в формировании структуры крист внутренней мембраны митохондрий. В нормальных условиях АТФ-синтаза обеспечивает синтез АТФ, при дефиците кислорода — дефосфорилирование с образованием активных форм кислорода (АФК) [4].

При гипоксии митохондрии перестают справляться с детоксикацией АФК, в клетке развивается окислительный стресс, образуется избыточное количество кислородных радикалов, разрушающих клетку [1]. Для окислительного стресса характерен феномен самоподдержания, когда небольшое количество уже образовавшихся АФК инициирует процесс высвобождения значительно большего их количества [5]. Изменения мозга в зоне ишемии носят ступенчатый характер. Во время ранней фазы (<2 ч от начала ишемии) наблюдается внутриклеточный отек, уменьшающийся после реперфузии. Промежуточная фаза (2—4 ч) характеризуется внутри- и внеклеточным отеком, менее чувствительным к реперфузии. В позднюю фазу (4—6 ч) в зоне ишемии развивается выраженный отек, значимо нарастающий после реперфузии, сопровождающийся появлением зон кровоизлияния и некроза [6].

При реперфузии головного мозга после ишемии запускаются патологический механизм высвобождения нейротрансмиттеров (эксайтотоксичность), накопление внутриклеточного кальция, повреждения структур клеточными свободными радикалами, развиваются нейровоспаление, липолиз и апоптоз нейронов [7]. Избыточное количество свободных радикалов приводит к дисфункции эндотелия и стойкой вазодилатации, вплоть до вазопареза. В результате срыва ауторегуляции мозгового кровообращения и повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера происходит дальнейшее нарушение церебральной гемодинамики [8]. Во время гипоксии в межклеточное пространство из нейронов выходит большое количество глутамата, что запускает механизм глутаматного стресса, в котором так-

же участвуют ионы кальция, результатом чего является возрастание степени перекисного окисления липидов (ПОЛ). В процессе ПОЛ в мозге образуются токсичные альдегиды и кетоны. Наиболее значимым считается малоновый диальдегид (МДА), обладающий цитотоксическим и мутагенным действием [9]. Антиоксидантная система организма теряет способность нейтрализовать нарастающее количество свободных радикалов, что ведет к нарастанию оксидативного стресса. Сочетание прямого повреждающего действия свободных радикалов и их опосредованных эффектов усугубляет повреждение мозга в зоне пенумбры и расширяет очаг поражения [10].

По данным экспериментальных исследований, даже на 4-е сутки после восстановления кровообращения мозга сохраняется снижение содержания АТФ в тканях мозга более чем в 2 раза. Признаки выраженного угнетения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания сохраняются даже через 7 сут после реперфузии. Несмотря на возможное решение проблемы в виде восстановления мозгового кровотока, в течение длительного времени сохраняются нарушения энергетического баланса, что усугубляет поражение ЦНС [11]. Клетки мозга продолжают погибать, будучи не в состоянии устоять перед повреждающим воздействием АФК.

Методы реперфузии при ИИ

К современным методам восстановления кровотока в ишемизированных зонах головного мозга относятся тромболитическая терапия (ТЛТ) и тромбэкстракция. Успешность внутривенной ТЛТ составляет 46%, внутриартериальной ТЛТ — 63%, механической тромбэктомии — 83% [12]. Реканализация не всегда приводит к эффективному восстановлению кровоснабжения в поврежденной ткани и может вызывать ухудшение состояния за счет развития отека мозга, геморрагической трансформации зоны ишемии, реперфузионного повреждения [13]. Окислительный стресс и нейровоспаление существенно усугубляют данные осложнения.

ТЛТ осложняется геморрагической трансформацией у 1,2—28,1% пациентов, летальным исходом — у 2—15,5% [14—22]. Согласно данным федерального госпитального регистра больных с острым нарушением мозгового кровообращения, уровень летальности при ТЛТ в России составляет 13,2% [23]. Неэффективность в виде частичной реканализации наблюдается в 35,2% случаев, а отсутствие восстановления кровотока — в 36,6—48,3% [16, 17]. Понимание механизмов развития ишемического/реперфузионного повреждения и поиск путей их предотвращения позволят существенно улучшить прогноз у пациентов с ИИ [13—15, 24, 25].

Коррекция окислительного стресса

Развитие окислительного стресса при ишемическом/реперфузионном повреждении головного мозга подчеркивает важность включения в схему терапии ИИ препаратов с антиоксидантным действием. Их применение предотвращает развитие энергодефицита в клетках во время гипоксии и препятствует негативному воздействию окислительного стресса. Противоишемический эффект достигается активацией процесса СДГ-зависимого окисления

и восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи митохондрий — цитохромоксидазы [26]. К таким препаратам относится Мексидол, созданный на основе янтарной кислоты [27]. Способность Мексидола накапливаться в мозжечке и таламусе уже через 30 мин, а в коре больших полушарий и продолговатом мозге — через 1 ч после введения обуславливает возможность его применения в первые часы ИИ [28].

В ишемизированных клетках вследствие гипоксии образуется фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1). Увеличение концентрации HIF-1 запускает механизмы долговременной адаптации к гипоксии, включающие активацию экспрессии генов эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов, альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, влияющих на процессы воспаления, аутофагии, апоптоза, ангиогенеза [29]. Мексидол активирует образование 1α -субъединицы HIF-1 в поврежденном гипоксией мозге, что запускает синтез активной формы фактора [30]. Способность Мексидола устранять действие свободных радикалов реализуется за счет влияния на редокс-чувствительный транскрипционный фактор (Nrf2). В условиях гипоксии увеличенное количество Nrf2 приводит к активации супероксиддисмутазы (СОД), катализирующей реакции снижения концентрации АФК [31].

Патогенетически обосновано применение Мексидола как непосредственно в остром периоде ИИ, т.е. во время процессов ишемии/реперфузии, когда наблюдается максимальная активация свободнорадикального окисления (СРО), так и в более отдаленное время, что способствует уменьшению выраженности последствий оксидативного стресса [32]. Применение Мексидола в эксперименте продемонстрировало уменьшение периваскулярного и перипеллюлярного отека в зоне ишемии/реперфузии более выраженное, чем в контрольной группе животных. Подтверждено нейропротективное действие Мексидола, способствующее сохранению неповрежденной ткани мозга [33]. Лабораторные исследования подтвердили антиоксидантную активность Мексидола. Так, у животных, получавших Мексидол, уровень МДА и диеновых конъюгатов был почти на 70% ниже по сравнению с контрольной группой, активность СОД была выше в 19,4 раза ($p<0,02$), каталазы — на 245,5% ($p<0,05$) и глутатионпероксидазы (ГП) — на 292,8% ($p<0,02$) [34].

Введение Мексидола снижает выраженность гипергликемии и лактат-ацидоза при ишемии мозга. Ограничение накопления молочной кислоты при применении Мексидола следует рассматривать как один из важных механизмов нейропротективного действия препарата, так как ацидоз негативно влияет на все уровни метаболизма нервной ткани [35]. Способность Мексидола защищать клетки головного мозга в условиях как ишемии, так и реперфузии позволяет сочетать его с ТЛТ. Кроме того, получены данные о положительном влиянии Мексидола на исходы осложнений ТЛТ, например формирование внутримозговой гематомы. Применение Мексидола у крыс с интрацеребральными гематомами способствовало увеличению выживаемости животных почти в 2 раза и уменьшало выраженность неврологического дефицита и судорожного синдрома. При введении Мексидола нормализация показателей СРО у крыс происходила уже в 1-е сутки, а уровень показателей оксидативного стресса не нарастал в последующие дни [36].

Оценка клинической эффективности Мексидола

Клиническая эффективность Мексидола подтверждена рядом рандомизированных и нерандомизированных исследований (см. таблицу).

Влияние применения Мексидола на исходы ИИ и антиоксидантную защиту

На фоне последовательного внутривенного и внутримышечного введения Мексидола у пациентов с ИИ (основная группа, ОГ) уже к 5-му и особенно 11-му дням выявлено значительное улучшение по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) по сравнению с пациентами, не получавшими Мексидол (группа сравнения, ГС), — с $3,9\pm 0,8$ до $2,16\pm 0,4$ балла в ОГ и с $4,0\pm 0,9$ до $2,5\pm 0,6$ балла в ГС ($p<0,05$). Число больных, которые по окончании курса лечения имели независимую двигательную активность, было выше среди пациентов ОГ [37]. В ОГ наблюдалось постепенное снижение уровня первичных и вторичных продуктов СРО (диеновые конъюгаты, МДА и битириозин) с достижением на 11-е сутки терапии уровня здоровых добровольцев. Это свидетельствует, что Мексидол снижает интенсивность СРО липидов и белков. В этом же исследовании было показано, что Мексидол при ИИ способствует снижению уровня оксида азота и его метаболитов ($p<0,05$ по сравнению с ГС), которые инициируют последующие патологические реакции. Таким образом, применение Мексидола уменьшает процесс дальнейшей интенсификации окислительного стресса. На фоне терапии Мексидолом у пациентов с ИИ была подтверждена активация звеньев системы антиоксидантной защиты. К 11-м суткам лечения у данной категории пациентов отмечалось увеличение активности ГП ($p<0,05$ по сравнению с ГС), витамина Е, восстановленного глутатиона и небелковых тиолов до нормального уровня [37].

Еще одно рандомизированное исследование с участием 51 пациента показало нарастание активности СОД при применении Мексидола в отличие от ГС. Активация антиоксидантной системы в ОГ была подтверждена значительным повышением активности ГП по сравнению с плацебо через 2 нед терапии ($p<0,05$) и снижением содержания восстановленного глутатиона. Восстановление дыхательной цепи митохондрий под действием Мексидола привело к нарастанию активности СДГ и снижению активности α -ГФДГ и щелочной фосфатазы (ЩФ). Повышение активности СДГ связано с активацией СДГ-зависимого энергетического пути, стабилизацией клеточных мембран, снижением уровня ЩФ [38].

Эффективность Мексидола при ИИ подтверждается также положительной динамикой уровня биомаркеров повреждения ткани мозга. При введении Мексидола на 7-е сутки после развития ИИ снижался уровень мозгового натрийуретического пептида и маркера повреждения тканей — ассоциированного с беременностью протеина плазмы, синтез которого повышается в условиях ишемии и эндотелиальной дисфункции [39, 52]. Сравнение результатов МР-спектроскопии по водороду, выполненной в 1-е и 5-е сутки ИИ, показало, что при включении Мексидола в схему терапии достоверно снижаются концентрации в зоне пенумбры лактата ($p=0,016$) и инозитола ($p=0,005$). Эти данные свидетельствуют о превалировании

Исследования клинической эффективности Мексидола
Clinical efficacy studies of Mexidol

Исследование	Вид исследования	Длительность наблюдения	Число пациентов	Характеристики включенной популяции	Схема назначения Мексидола в ОГ	Терапия в ГС
М.А. Луцкий [37]	Сравнительное контролируемое	11 сут	ОГ — 50, ГС — 30	ИИ до 48 ч от начала заболевания; возраст 50—70 лет; 9 баллов и более по шкале комы Глазго (ШКГ); мШР — 0—4 балла	1—5 сут — 600 мг/сут в/в капельно 6—8 сут — 200 мг/сут в/в капельно, 9—10 сут — 100 мг/сут в/м	Комплексная терапия ИИ без антиоксидантной терапии
В.И. Скворцова и соавт. [38]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	21 сут	ОГ — 24, ГС — 27	ИИ в каротидной системе	1—3 сут 300 мг в/в капельно, 4—14 сут 100 мг в/м 3 раза/сут	Плацебо
А.Р. Годунова [39]	Сравнительное контролируемое	7 сут	ОГ — 30, ГС — 30	Пациенты в возрасте 47—79 лет, поступившие в стационар в период «терапевтического окна» с ИИ со степенью тяжести 7—9 баллов по шкале Alberta Stroke Program Early CT Score	750 мг 2 раза в сутки в/в капельно 6 дней	Стандартная терапия
М.М. Одинак и соавт. [40]	Сравнительное контролируемое	30 сут	ОГ — 37, ГС — 35	Впервые развившийся ИИ в течение 24 ч от момента развития первых симптомов	500 мг/сут в/в капельно 14 дней	Стандартная терапия
С.А. Румянцева и соавт. [41]	Сравнительное контролируемое	21 сут	ОГ — 120, ГС — 80	ИИ различной степени тяжести	300 мг/сут до 10 сут	Базисная терапия
Лянг О.В. и соавт. [42]	Сравнительное контролируемое	10 сут	ОГ — 59, ГС — 53	Тяжелый ИИ в системе сонной артерии с госпитализацией в 1-е сутки заболевания	400 мг/сут в/в капельно 10 дней	Базисная терапия
Л.В. Стаховская и соавт. [43]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	65—71 сут	ОГ — 75, ГС — 75	Полушарный ИИ	500 мг/сут в/в капельно 10 дней, далее 375 мг/сут внутрь 8 нед	Плацебо
М.А. Лоскутников и соавт. [44]	Проспективное наблюдательное	2,5 мес	ОГ — 25, ГС — 25	Впервые развившийся атеротромботический ИИ в системе внутренней сонной артерии, подтвержденный МРТ, оценка по мШР 3 балла и более, по шкале NIHSS 9 баллов и более, по ШКГ 15 баллов	500 мг/сут в/в капельно 14 дней, далее Мексидол ФОРТЕ 250 по 750 мг/сут внутрь 60 дней	Базисная терапия
И.А. Стрельникова и соавт. [45]	Нерандомизированное	2,5 мес	ОГ — 25, ГС — 25	Впервые возникший ИИ в каротидной системе, в 1-е сутки от начала заболевания	500 мг/сут в/в капельно 14 дней, далее Мексидол ФОРТЕ 250 по 750 мг/сут внутрь 60 дней	Базисная терапия
И.А. Ястребцева и соавт. [46]	Рандомизированное	10 сут	ОГ — 18, ГС — 18	Ранний восстановительный период ИИ в каротидной системе	250 мг в/м 10 дней	1. Этилметилгидроксипиридина сулцинат 100 мг в/м 10 дней; 2. Отсутствие терапии этилметилгидроксипиридина сулцинатом

Окончание таблицы см. на след. странице.

Исследования клинической эффективности Мексидола. (Окончание)
Clinical efficacy studies of Mexidol. (Ending)

Исследование	Вид исследования	Длительность наблюдения	Число пациентов	Характеристики включенной популяции	Схема назначения Мексидола в ОГ	Терапия в ГС
К.С. Клинн и соавт. [47]	Ретроспективное	10 сут	123	ИИ, ТЛТ	200 мг в/в капельно на догоспитальном этапе в сочетании с ТЛТ	Стандартная терапия
Ж.Ю. Чефанова и соавт. [24]	Сравнительное контролируемое	21 сут	ОГ — 46, ГС — 70	Полушарный ИИ в течение 3 ч от начала заболевания, подтвержденный нейровизуализацией	500 мг/сут в/в капельно 21 сут в комбинации с глицином, магния сульфатом, ТЛТ	Глицин, магния сульфат, ТЛТ
Ш.Г. Мусин и соавт. [48]	Наблюдательное	10 сут	20	ИИ с NIHSS 4 — 22 балла, не более 3 ч от появления первых симптомов	800 мг/сут в/в капельно 1 день, далее по 400 мг/сут 1 в/в капельно 10 дней в сочетании с ТЛТ	ТЛТ
С.В. Астраков и соавт. [49]	Рандомизированное проспективное	10 сут	ОГ — 30, ГС — 30	Острый период ИИ	400—600 мг/сут в/в капельно 7—10 дней	Стандартная терапия
V. Cherniy и соавт. [50]	Открытое проспективное	8 сут	ОГ — 27, ГС — 32	Острый период ИИ	150—800 мг/сут 8 дней в сочетании со стандартной терапией	Стандартная терапия
D. Khaudatova и соавт. [51]	Обсервационное		ОГ — 85, ГС — 69	Острый период ИИ	400—600 мг/сут в/в капельно 7—10 дней	Стандартная терапия

аэробного окисления над анаэробным в ишемизированной ткани под воздействием Мексидола [40]. Стимулирующее действие Мексидола использовалось в исследовании с участием пациентов с ИИ с нарушением сознания до уровня кома 1 — сопор. В течение первых 3 сут уровень летальности в ОГ соответствовал таковому в ГС, однако уже на 3-и сутки терапии в ОГ возросло число пациентов с нарушением сознания до уровня оглушения, положительная динамика сохранялась до момента завершения наблюдения. В конце исследования у 59,3% пациентов ОГ удалось достичь полного восстановления сознания, у 40,7% — восстановления до уровня оглушения, что является статистически значимым по сравнению с 15,6 и 52,4% в ГС. Положительная динамика уровня сознания соответствовала регрессу неврологического дефицита при оценке по Скандинавской шкале инсульта и NIHSS [50].

Результаты рандомизированного клинического исследования ЭПИКА с участием 151 пациента с полушарным ИИ подтвердили эффективность длительной последовательной терапии Мексидолом и его положительное влияние в отношении регресса неврологического дефицита, улучшение жизнедеятельности в остром и раннем восстановительном периодах ИИ. После терапии, продолжавшейся в течение 66 дней, у пациентов ОГ было достигнуто статистически значимое улучшение при оценке по мШР по сравнению с ГС ($p=0,023$) с большей долей пациентов, достигших восстановления, соответствующего 0—2 баллам ($p=0,039$). При тестировании по шкале NIHSS в ОГ среднее значение было ниже, чем у пациентов ГС ($p=0,035$). Пациенты ОГ в итоге имели меньше проблем с передвижением ($p=0,022$) [43].

Последовательное назначение Мексидола с началом терапии с внутривенных инфузий 14 дней и продолжением в таблетированной форме Мексидол ФОРТЕ 250 в течение 60 дней достоверно улучшает когнитивные функции пациентов с ИИ при оценке по шкале MoCA, двигательные — по шкале NIHSS, что приводило к повышению качества жизни у этих пациентов по сравнению с ГС ($p<0,05$ по всем шкалам). Это означает, что эффект Мексидола нарастает при длительной последовательной терапии [44, 45].

Необходимость антиоксидантной терапии сохраняется и в восстановительном периоде ИИ. Для уменьшения оксидативного стресса возможно применение Мексидола и в восстановительном периоде ИИ. После купирования острого эпизода ишемии применение таблетированного Мексидола в дозе 250 мг/сут приводило к статистически значимому улучшению внимания, памяти, оптико-пространственной деятельности при оценке по шкале MoCA и тесту Бурдона ($p<0,05$). В этот период проявляется анксиолитическое и антидепрессивное действие Мексидола, что подтверждается достоверным снижением показателей субшкалы депрессии ($p<0,05$) и повышением мотивации к лечению и реабилитации ($p<0,05$) [46].

Сочетание Мексидола и ТЛТ

Ретроспективный анализ данных 123 пациентов с ИИ показал, что введение Мексидола до проведения ТЛТ положительно влияет на регресс неврологического дефицита, независимо от исходной его выраженности [47]. Начало терапии Мексидолом на догоспитальном этапе с последующим

продолжением введения в стационаре у пациентов с ИИ, получавшим ТЛТ, способствовало лучшему восстановлению неврологических функций, причем восстанавливались и двигательные, и речевые функции. Положительное влияние Мексидола на клиническую картину сопровождалось достоверным снижением уровня С-реактивного белка и лейкоцитоза [24]. Введение Мексидола перед ТЛТ снижает частоту развития геморрагической трансформации в 2 раза в сравнении с пациентами, не получавшими Мексидол [47].

Благоприятное действие Мексидола у пациентов с ИИ наблюдается при его назначении и после проведения ТЛТ. Так, на 10-й день терапии Мексидолом достоверно увеличился объем оперативной памяти при оценке по тесту повторения цифр, улучшились внимание при оценке по тесту Шульце, слуховая и зрительная память. Отмечено положительное влияние Мексидола на эмоциональное состояние пациентов и качество ночного сна. Это исследование подтвердило значимое влияние Мексидола на восстановление не только двигательных, но и когнитивных функций, что имеет важное значение в терапии ИИ [48].

Способность Мексидола влиять на разные звенья патогенеза ИИ была показана при терапии пациентов с ИИ в условиях нейрореанимации. У пациентов, в схему лечения которых был включен Мексидол, наблюдалась меньшая выраженность синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В отличие от пациентов, не получавших Мексидол, снижение уровня растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) и фибриногена было отмечено уже на 3-и сутки, к 7-м суткам терапии уровень РФМК снижался в среднем до 8—10 мг%, фибриногена — до 4—6 г/л ($p=0,01$). У пациентов с летальным исходом, получавших Мексидол, на аутопсии не было обнаружено геморрагической трансформации ишемических очагов в отличие от тех, кому не проводились инфузии Мексидола, что подтвердило способность Мексидола восстанавливать нарушения системы гемостаза [49].

Заключение

Важной проблемой терапии ИИ является развитие реперфузионного синдрома, осложняющего течение заболевания, в том числе после применения такого высокоэффективного метода терапии, как реканализация пораженной артерии. Результаты исследований показали, что применение Мексидола позволяет уменьшить ишемически-реперфузионное поражение головного мозга, что проявляется уменьшением уровня МДА, диеновых конъюгатов, повышением активности СОД и каталазы. Соответственно, улучшается исход заболевания с уменьшением уровня летальности и большим восстановлением неврологических функций, включая двигательную и когнитивную сферу.

Сочетание в терапии ИИ Мексидола и ревазуляризационных методик позволяет достичь лучших итоговых результатов. Применение Мексидола как на догоспитальном этапе, так и после ревазуляризации приводит к статистически более значимому восстановлению двигательной активности, речевых нарушений, памяти и внимания по сравнению с пациентами, не получавшими Мексидол. Следует отметить, что этот эффект наблюдается при ИИ любой степени тяжести. Применение Мексидола позволяет уменьшить частоту осложнений ревазуляризации, снижает уровень смертности и геморрагической трансформации очага ишемии, в случаях развития внутримозговой гематомы активирует антиоксидантную систему в зоне поражения и нормализует показатели оксидативного стресса начиная с 1-х суток введения, ограничивая патологический процесс и развитие неврологических осложнений. Антиоксидантное, антигипоксантное действие, церебральный вазодилатационный, нейропротективный эффекты Мексидола позволяют применять его в комбинации с ревазуляризацией при ИИ.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
2. Ключихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. Анализ среднесноголетней заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12-2):37–41. Klochihina OA, Shprakh VV, Stakhovskaya LV, Polunina EA. An analysis of the long-term stroke morbidity and mortality in the regions of the Russian Federation included in the Federal patient assistance reorganization program. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(12-2):37–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012237>
3. Schapira ANH. Mitochondrial diseases. *Lancet.* 2012;379(9828):1825–1834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61305-6)
4. Узлова Е.В., Зиматкин С.М. АТФ-синтаза митохондрий. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета.* 2020;18(6):648–654. Uzlova EV, Zimatkin SM. АТФ-синтаза митохондрий. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta.* 2020;18(6):648–654. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-648-654>
5. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии.* 2015;14(2):13–22. Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Meditsinskoi Akademii.* 2015;14(2):13–22. (In Russ.).
6. Lu H, Hu H, He Z, et al. Therapeutic imaging window of cerebral infarction revealed by multisequence magnetic resonance imaging: An animal and clinical study. *Neural Regen Res.* 2012;7(31):2446–2455.
7. Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:3804979. <https://doi.org/10.1155/2018/3804979>
8. Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture. *Stroke.* 2001;32(11):2712–2716. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098653>
9. Шичкова Ю.С. Роль путей клеточной сигнализации в развитии последствий окислительного стресса. *Научный электронный журнал Меридиан.* 2020;(3):6–8. Shichkova YuS. Role of cellular signals ways in development of consequences of oxidative stress. *Nauchnyi Elektronnyi Zhurnal Meridian.* 2020;(3):6–8. (In Russ.).
10. Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Жданова С.В. Коррекция свободно-радикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. *Трудный Пациент.* 2010;8(6-7):26–30. Kamchatnov PR, Mikhailova NA, Zhdanova SV. Korrektsiya svobodnoradikal'nogo oksisleniya u bol'nykh s rasstroistvami mozgovogo krovoobrashcheniya. *Trudnyi Patsient.* 2010;8(6-7):26–30. (In Russ.).

11. Семенов А.И. Состояние энергетического метаболизма головного мозга крыс на фоне введения некоторых инфузионных растворов при ишемии-реперфузии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;(4 (58)):60-62. Semenenko AI. Sostoyaniye energeticheskogo metabolizma golovnogo mozga krysa na fone vvedeniya nekotorykh infuzionnykh rastvorov pri ishemii-reperfuzii. *Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;(4 (58)):60-62. (In Russ.).
12. Щеглов Д.В., Конотопчик С.В., Чебанюк С.В. и др. Эволюция инвазивных и неинвазивных вмешательств при острой церебральной ишемии. *Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія*. 2015;(2 (12)):74-84. Sheglov DV, Konotopchik SV, Chebanyuk SV, et al. Evolyutsiya invazivnykh i neinvazivnykh vmeshatel'stv pri ostroi tserebral'noi ishemii. *Ukrains'ka Interventsiina Neuroradiologiya Ta Khirurgiya*. 2015;(2 (12)):74-84. (In Russ.).
13. Jurcau A, Ardelean AI. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2022;10(3):574. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030574>
14. Кислицын Ю.В., Татаренко С.А. Эпидемиология инсультов в Кировской области (по результатам деятельности Кировского регионального сосудистого центра в 2016 году). *Медицинский Альманах*. 2017;(5 (50)):22-25. Kislitsyn YuV, Tatarenko SA. Epidemiologiya insul'tov v Kirovskoi oblasti (po rezul'tatam deyatel'nosti Kirovskogo regional'nogo sosudistogo tsentra v 2016 godu). *Meditsinskii Al'manakh*. 2017;(5 (50)):22-25. (In Russ.).
15. Демин Т.В., Сайхуннов М.В., Мусин Ш.Г., Хасанова Д.Р. Реперфузионная терапия у больных с ишемическим инсультом в условиях сосудистых центров Республики Татарстан. *Фарматека*. 2013;(19):99-103. Demin TV, Saikhunov MV, Musin ShG, Khasanova DR. Reperfuzionnaya terapiya u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom v usloviyakh sosudistykh tsevtrov Respubliki Tatarstan. *Farmateka*. 2013;(19):99-103. (In Russ.).
16. Катаев П.В., Тимченко Л.В., Андреев С.М., Алиев К.Б. Опыт применения эндovasкулярной реперфузионной терапии ишемического инсульта в ГБУЗ «НИИ — ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского». *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2019;(S3):23-29. Kataev PV, Timchenko LV, Andreev SM, Aliev KB. Opyt primeneniya endovaskulyarnoi reperfuzionnoi terapii ishemicheskogo insul'ta v GBUZ «NIИ — KKB №1 im. prof. S.V. Ochapovskogo». *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii*. 2019;(S3):23-29. (In Russ.).
17. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А., Никонов А.А. Опыт системного тромболитического лечения пациентов с ишемическим инсультом. *Нервные болезни*. 2012;(4):2-6. Domashenko MA, Maksimova MYu, Loskutnikov MA, Nikonov AA. Opyt sistemnogo trombolitizma v lechenii patsientov s ishemicheskim insul'tom. *Nervnye Bolezni*. 2012;(4):2-6. (In Russ.).
18. Шилоносова И.В., Шестаков В.В. Опыт тромболитической терапии у пациентов в острейший период ишемического инсульта в городе Перми. *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(5):15-22. Shilonosova IV, Shestakov VV. Opyt tromboliticheskoi terapii u patsientov v ostreishii period ishemicheskogo insul'ta v gorode Permi. *Permskii Meditsinskii Zhurnal*. 2016;33(5):15-22. (In Russ.).
19. Скворцова В.И., Губский Л.В., Шамалов Н.А. и др. Особенности базисной терапии ишемического инсульта при проведении системной тромболитической терапии. *Доктор Ру*. 2007;(5):2-4. Skvortsova VI, Gubskii LV, Shamalov NA, et al. Osobennosti bazisnoi terapii ishemicheskogo insul'ta pri provedenii sistemnoi tromboliticheskoi terapii. *Doktor Ru*. 2007;(5):2-4. (In Russ.).
20. Сенько К.В., Федулов А.С., Курочкин А.В., Головатая Е.А. Прогнозирование исхода тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на основе применения нейросетевого анализа. *Неврология и нейрохирургия Восточная Европа*. 2020;10(3):12-16. Sen'ko KV, Fedulov AS, Kurochkin AV, Golovataya EA. Predicting the Outcome of Thrombolytic Therapy in Patients with Ischemic Stroke Based on the Use of Neural Network Analysis. *Neurologiya I Neurokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2020;10(3):12-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.031>
21. Клевостов К.Б., Куликов Ю.В., Султанов И.Р. и др. Эндovasкулярная реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в условиях РСЦ I РКБ Ижевска. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2017;(48-49):50-50. Klestov KB, Kulikov YuV, Sultanov IR, et al. Endovaskulyarnaya reperfuzionnaya terapiya pri ishemicheskom insul'te v usloviyakh RSTs I RKB Izhevsk. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Interventsionnoi Kardiologii*. 2017;(48-49):50-50. (In Russ.).
22. Праздничкова Е.В., Алашеев А.М., Белкин А.А., Волкова Л.И. Реперфузионные успехи и геморрагические неудачи системной тромболитической терапии ишемического инсульта в Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. 2014;9(123):12-19. Prazdnichkova EV, Alasheev AM, Belkin AA, Volkova LI. Systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke in Sverdlovsk region. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;9(123):12-19. (In Russ.).
23. Шамалов Н.А. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. *Фарматека*. 2015;9(302):14-18. Shamalov NA. Problemy i perspektivy reperfuzionnoi terapii pri ishemicheskom insul'te v Rossii. *Farmateka*. 2015;9(302):14-18. (In Russ.).
24. 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. Efficiency 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.).
25. Боцина А.Ю., Суханова Е.О., Анисимов К.В. и др. Применение методов реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в стационаре инсультной сети Москвы (ГКБ им. И.В. Давыдовского). *Московская медицина*. 2019;6:34-38. Botsina AYU, Sukhanova EO, Anisimov KV, et al. Primenenie metodov reperfuzionnoi terapii u patsientov s ishemicheskim insul'tom v stacionare insul'tnoy seti Moskvyy (GKB im. I.V. Davydovskogo). *Moskovskaya Meditsina*. 2019;6:34-38. (In Russ.).
26. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;4(2):22-28. Rumyantseva SA, Fedin AI, Sokhova ON. The antioxidant treatment of brain ischemic lesions. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;4(2):20-28. (In Russ.).
27. 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.).
28. Верткин А.Л. Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):69-78. Vertkin AL. Effektivnaya tkanevaya protivoiшемическая terapiya sosudistykh zabolevaniy golovnogo mozga razlichnogo genesa. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2016;15(2):69-78. (In Russ.).
29. Calvert JW, Cahill J, Yamaguchi-Okada M, Zhang JH. Oxygen treatment after experimental hypoxia-ischemia in neonatal rats alters the expression of HIF-1 alpha and its downstream target genes. *J Appl Physiol*. 1985. 2006;101(3):853-865. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00268.2006>
30. Якушева Е.Н., Мылников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1α, в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):87-91. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1α expression in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):87-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710187-91>
31. Якушева Е.Н., Мылников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):64-68. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):64-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811818164>
32. Amaro S, Soy D, Obach V, et al. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(7):2173-2175. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480699>
33. Курганов Н.А., Гераскина М.М., Низин П.Ю. и др. Фармакологические подходы к профилактике реперфузионных поражений головного мозга в эксперименте. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2017;19(12):252-256. Kurganov NA, Geras'kina MM, Nizin PYu, et al. Farmakologicheskie podkhody k profilaktike reperfuzionnykh porazhenii golovnogo mozga v eksperimente. *Mediko-Farmatsevticheskii Zhurnal «Puls»*. 2017;19(12):252-256. (In Russ.).
34. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Хури Е.И. и др. Оценка антиоксидантной активности 4-гидрокси-3, 5-дигидротетрагидрокоричной кислоты, мексидола и тиоктовой кислоты на модели фокальной ишемии

- головного мозга. *Вопросы Биологической медицинской и фармацевтической химии*. 2017;60(2):48-52.
- Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Khuri EI, et al. Otsenka antioksidantnoi aktivnosti 4-gidroksi-3, 5-ditretbutilko-richnoi kisloty, meksidola i tioktovoy kisloty na modeli fokal'noi ishemii golovnoy mozga. *Voprosy Biologicheskoi Meditsinskoi I Farmatsevticheskoi Khimii*. 2017;60(2):48-52. (In Russ.).
35. Макарова Л.М. Нейропротекторное действие препарата «Мексидол» при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;131:48-54. Makarova LM. Neuroprotektornoe deistvie preparata «Meksidol» pri total'noi ishemii mozga (k voprosu o tselesoobraznosti primeneniya dannogo preparata pri gravitatsionnykh peregruzkakh). *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii I Meditsiny*. 2006;131:48-54. (In Russ.).
36. Воронина Т.А., Крайнева В.А., Золотов Н.Н. и др. Роль оксидативного стресса при остром экспериментальном геморрагическом инсульте и терапевтические эффекты Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8-2):65-71. Voronina TA, Kraineva VA, Zolotov NN, et al. The role of oxidative stress in hemorrhagic stroke and restorative effects of Mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(8-2):65-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208265>
37. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4-2):57-59. Lutskii MA. An analysis of mexidol efficacy in the complex treatment of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4-2):57-59. (In Russ.).
38. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;18:47-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. Randomizirovannoe dvoynoe slepoe platsebo-kontrolliruemye issledovanie effektivnosti i bezopasnosti meksidola v kompleksnoi terapii ishemicheskogo insul'ta v ostrom periode. *Insul't*. 2006;18:47-54. (In Russ.).
39. Годунова А.Р., Рахимова А.А., Леонтьева О.И. и др. Влияние субмаксимальных доз препарата мексидол на процессы оксидантного стресса и воспаления в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):27-30. Godunova AR, Rakhimova AA, Leontyeva OI, et al. An influence of submaximal doses of mexidol on oxidant stress and inflammation in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):27-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181182127-30>
40. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемического полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12-2):55-60. Odinak MM, Ianishevskii SN, Tsygan NV, et al. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12-2):55-60. (In Russ.).
41. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. *Нервные болезни*. 2009;(3):8-12. Rumyantseva SA, Evseev VN, Eliseev EV. Antioksidantnaya terapiya pri ostrom ishemicheskom insul'te. *Nervnye Bolezni*. 2009;(3):8-12. (In Russ.).
42. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):126-129. Lyang OV, Kochetov AG. The use of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(12):126-129. (In Russ.).
43. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полшарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
44. Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М. и др. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полшарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):22-26. Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, et al. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(10):22-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010122>
45. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрюфагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3-2):54-58. Strel'nikova IA, Svetkina AA, Androfagina OV. The efficacy and safety of Mexidol Forte 250 as part of long-term sequential therapy in patients with carotid stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(3-2):54-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254>
46. Ястребцева И.А., Кривоногов В.В., Белова В.И. и др. Динамика умственных функций у пациентов с церебральным инсультом в зависимости от дозозависимой нейрометаболической поддержки. *Врач*. 2018;29(12):30-32. Yastrebteva IA, Krivonogov VV, Belova VI, et al. Dinamika umstvennykh funktsii u patientsov s tserebral'nyim insul'tom v zavisimosti ot dozozavisimoi neirometabolicheskoi podderzhki. *Vrach*. 2018;29(12):30-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-07>
47. Книи К.С., Демин Т.В., Адеева Л.Б. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):86-90. Knii KS, Dyomin TV, Adeeva LB. Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):86-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-86-90>
48. Мусин Ш.Г. Опыт применения мексидола при тромболитической терапии ишемического инсульта. *Мексидол в клинике и эксперименте*. «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» Приложение 1. Издательство РАМН. 2012;37. Musin ShG. Opyt primeneniya meksidola pri tromboliticheskoi terapii ishemicheskogo insul'ta. *Meksidol in the clinic and experimented*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine Appendix 1. Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012;37. (In Russ.).
49. Астратов С.В. Возможности антиоксидантной терапии в ограничении вторичного повреждения мозга у нейроанестезируемых больных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;176(34):178-181. Astrakov SV. Vozmozhnosti antioksidantnoi terapii v ogranichenii vtorichnogo povrezhdeniya mozga u neuroanestezionnykh bol'nykh. *Byulleten' Eksperimental'noi Meditsiny*. 2006;176(34):178-181. (In Russ.).
50. Черный В., Андронова И., Черный Т. и др. Энергетическая роль сукцината в восстановлении сознания у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. *J Neurosci*. 2018;6(1):31-40. Cherniy V, Andronova I, Cherniy T, et al. The energy-synthesizing role of succinate in the recovery of consciousness in patients with ischemic stroke in an acute period. *J Neurosci*. 2018;6(1):31-40.
51. Khaydarova D, Xaydarov N, Khodjyeva D. Clinical Basis for the Development of Neuroprotective Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Int J Health Sci*. 2022;(1):4177-4183. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS1.5819>
52. Васильева И.Г., Глоба М.В., Чопик Н.Г., Сницар Н.Д. Оценка иммунобиохимических маркеров у пациентов с аневризмом субарахноидальным кровоизлиянием. *Неврология и нейрохирургия Восточная Европа*. 2013;(2):69-79. Vasil'eva IG, Globa MV, Chopik NG, Snitsar ND. Evaluation of immune and biochemical markers in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurologiya I Neurokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2013;(2):69-79. (In Russ.).

Поступила 23.11.2023

Received 23.11.2023

Принята к печати 23.11.2023

Accepted 23.11.2023