

УДК 616.127-005.3+616.831-005

Ишемический инсульт и инфаркт миокарда: перспективные терапевтические цели для защиты мозга и сердца

■ Свиридова Н.К.

д.мед.н., профессор, зав. кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме

В течении последнего десятилетия медицинской практики активно обсуждается вопрос комплексного лечения ишемического повреждения сердца и головного мозга, поэтому внимание ученых все больше вызывает интерес создания потенциально новых моделей лечения в остром периоде заболеваний. Многие исследователи сегодня активно проводят различные фармакологические модуляции с комплексом патогенетически обоснованного влияния различных изоформ, которые участвуют в развитии инсульта, инфаркта миокарда, сахарного диабета, атеросклероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, роста опухоли, воспалительных заболеваний, сердечной недостаточности и гипертрофии миокарда. За последние годы прогресс в тактике лечения достигнут в исследованиях, влияющих на окислительный стресс, который приводит к необратимым последствиям поражения серого и белого вещества головного мозга, что влечет за собой отек и массивную гибель клеток, поэтому обосновывает использование антиоксидантной терапии. Концепция использования антиоксидантов на ранних этапах заболевания демонстрирует перспективное направление и требует дальнейшего изучения при разных патологических состояниях, поскольку потенциал эффективности лечения достаточно высок. Использование антиоксидантной терапии, направленной на предотвращение или уменьшение окислительного стресса, стало широко использоваться в области профилактики и лечения

острых и хронических состояний, где применение препаратов с плеотропным эффектом имеет стратегическое значение. Для изучения оценки нейропротекторного эффекта этилметилгидроксипиридина сукцината недавно были проведены цитологические исследования влияния глутаматного стресса на клетки мозжечка и доказано, что препарат влияет на увеличение выживаемости нейронов ($p < 0,05$), где основное внимание уделяется фармакотерапии сочетания нейропротекторного лечения цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, плеотропный эффект, нейропротекторы, лечение инсульта, лечение инфаркта, мультиморбидность, Мексиприм.

В течении последнего десятилетия в медицинской практике активно обсуждается вопрос комплексного лечения ишемического повреждения сердца и головного мозга, поэтому внимание ученых все больше привлекает интерес создания новых моделей лечения острого периода этих заболеваний. Большинство исследователей сегодня оценивают различные фармакологические модуляции при комплексном влиянии патогенетических составляющих, которые способствуют развитию и прогрессированию инсульта, инфаркта миокарда, сахарного диабета, атеросклероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, роста опухоли, воспалительных заболеваний, сердечной недостаточности и гипертрофии миокарда [1, 2, 5]. Одним из наиболее перспективных разработок тактики лечения цереброваскулярной патологии является оценка комплекса C-Jun

N-концевых киназ (JNK) [3, 4, 5], связанного с влиянием на прогрессирование острой патологии, при ингибировании которого возможно повлиять на этапы развития и исход заболеваний. Разнообразие физиологических свойств JNK и перекрестная связь JNK-зависимого пути с другими сигнальными системами не позволяют системно использовать неспецифические ингибиторы, влияющих на активность различных JNK-изоформ, однако фармакологическая модуляция JNK обязательно должна учитывать наличие сопутствующих заболеваний, которые усугубляет ишемическое повреждение сердца или головного мозга [5].

Сегодня следует учитывать частое сочетание кардиальной патологии у пациентов с инсультом, поэтому оценка фармакологической модуляции JNK-активности является актуальной как для первичной, так и вторичной профилактики сердечнососудистых и цереброваскулярных заболеваний. Перспективность нейропротекторных и кардиопротекторных препаратов уже доказана, поскольку контроль JNK-активности происходит на уровне фосфорилирования и дефосфорилирования [6, 7, 8, 11], а препараты, которые являются NO-донорским оксимом и ингибитором JNK, проявляют двойные эффекты, способствующие нейропротекции [11]. Точные молекулярные механизмы модуляции передачи сигналов JNK при ишемии или реперфузии остаются сегодня неясными для многих агентов, демонстрирующих нейропротекторный и кардиопротекторный эффект, что открывает путь для создания новых терапевтических подходов с безопасным профилем эффективности при одновременном сочетании острой и хронической патологии головного мозга и сердца [9, 10, 11].

Изучение механизмов повреждения церебральной и кардиальной ишемии имеет важную клиническую значимость, учитывая хронизацию процессов и наличие сосудистой коморбидности у пациентов. Учитывая перспективность доказательной базы и анализа влияния на JNK-зависимые пути при развитии ишемического инсульта и инфаркта миокарда, оценена эффективность действия и модуляции JNK-зависимых путей в головном мозге и сердце, ингибиторов глутаматных рецепторов и оксида азота (NO). Ишемия мозга вызывает увеличение трансэндотелиальной проницаемости, что способствует прогрессированию повреждения гематоэнцефалического барьера у пациентов с инсультом [12, 13], а ишемия миокарда связана с некрозом кардиомиоцитов, сократительной дисфункцией и развитием желудочковых аритмий [14, 15, 16, 17]. Исследования 2010 года положили начало развития теории лечения кардионеврологических

больных, доказав, что эффективность динамики острого периода и периода реабилитации после инфаркта мозга или сердца зависит от степени влияния на JNK, принимающей непосредственное участие в прогрессировании заболеваний [18, 19, 20]. Значение JNK-активности в мозге, как было доказано в работе [27], достаточно высоко, поскольку этот процесс играет роль в физиологической регуляции нейронов, усугубляет воспаление и приводит к гибели клетки [28]. В 2010 году также появились ряд исследований, которые доказали влияние JNK-киназ на прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии сердца [18, 19], метаболической регуляции и других физиологических процессах, включая нейронные и иммунологические реакции, влияющие на поражение клеток сердца [19, 21]. Было доказано, что JNK-сигнальный путь ишемии связан с активностью NO, а экзогенный и эндогенный NO модулирует активность JNK-киназ, влияя на воспаление или апоптоз.

С 2013 года ряд экспериментальных работ доказали, что JNK-активность приводит к образованию реактивных видов кислорода (ROS), митохондриальной дисфункции и потере кардиомиоцитов [38]. Липополисахариды защищают изолированные кардиомиоциты от гипероксидной гибели клеток через JNK-ассоциированные сигнальные пути [22], а JNK-активация усугубляет процессы ишемии или реперфузии миокарда [23] или способствует подавлению пролиферации мезенхимальных стволовых клеток, которые играют важную роль в восстановлении сердца [24]. Было проведено ряд исследований, которые показали, что JNK-активация участвует в регуляции апоптоза кардиомиоцитов в митохондриях [25], что способствует аутофагии, которая усугубляет повреждение миокарда [26]. Активация JNK в митохондриях во время ишемии требует введения Ca²⁺, переноса электронов на внутренних мембранах митохондрий и генерации ROS [29].

Однако поиск высокоселективных ингибиторов JNK, подходящих для терапевтических целей профилактики и лечения острой патологии сердца и мозга, продолжается [11, 30, 31]. Структуры низкомолекулярных ингибиторов JNK-пути с терапевтическими эффектами, на моделях инфаркта головного мозга показали, что ингибирование JNK на ранней стадии ишемии не только уменьшает объем инфаркта мозга и улучшает результаты инсульта, но и может оказывать неблагоприятное воздействие на исход заболевания. Поэтому в 2016 году был представлен новый JNK-ингибитор с двойным действием (IQ-1S), который способен высвободить оксид

азота [11]. Терапевтическая эффективность JNK-ингибитора изучалась на экспериментальной модели церебральной ишемии и реперфузии, где введение IQ-1S восстанавливало неврологический дефицит уже через 48 ч после реперфузии [11]. Следует учитывать и тот факт, что нейропротекция уменьшала на 50% повреждение головного мозга еще в течении 14 недель после гипоксии [18], что подтвердило эффективность использования препаратов с антиоксидантными свойствами не только в остром периоде, но и периоде реабилитации [32, 33, 34]. Все больше доказательств свидетельствуют о том, что экзогенные донаторы NO ингибируют активацию JNK-зависимого пути и оказывают нейрозащитный и кардиозащитный эффект [35, 36, 37]. Например, применение селективного ингибитора JNK (SR-601245) за 5 минут до конца развития ишемии миокарда уменьшает объем инфаркта и ослабляет активность креатинфосфокиназы и креатинкиназы в крови [38,39]. В работе Erikson et al. (2017) также была показана эффективность антиоксидантной терапии при патологии миокарда, влияя на окислительный стресс и уменьшая активацию воспалительных цитокинов, хемокинов, инфильтрацию иммунных клеток при повреждении миокарда [40].

Одной из наиболее важных проблем в неврологической практике является прогрессирование внутримозгового кровоизлияния (ВМК), которое чаще наблюдается в раннем возрасте и приводит не только к высокой смертности, но и ведет к неуклонному росту заболеваемости [41]. Несмотря на значительный прогресс в лечении, смертность в течении 5 лет после ВМК у пациентов старше 45 лет с ишемической болезнью сердца составляет более 50% (52% для мужчин, 56% для женщин) [42], а еще 20% пациентов требуют длительной реабилитации [43]. Использование антиоксидантной терапии, направленной на предотвращение или уменьшение окислительного стресса, стало широко использоваться в области профилактики и лечения ВМК [44, 45, 46, 47]. Насыщенная липидами, ткань головного мозга всегда чувствительна к свободным радикалам, которые могут усиливать перекисное окисление липидов, вызывать повреждение мембраны и увеличивать проницаемость мембран клеток и приток ионов кальция [48]. В то же время, полимеризация мембранных липидов, которая происходит из-за перекисного окисления липидов, косвенно ингибирует активность мембранных белков [49], что приводит к дальнейшему увеличению внутриклеточной концентрации кальция, вызывая интерференцию в митохондриальном окислительном фосфорилировании и снижении продукции АТФ [50]. Увеличение концентрации внутриклеточных ионов кальция может также

активировать фосфолипазу, которая способствует разложению мембранного фосфолипида и вызывает повреждение структуры мембран клеток и органелл [51, 52]. Таким образом, свободные радикалы являются главными киллерами геморрагической ткани головного мозга [53, 54, 55, 56, 57], а окислительный стресс, за счет антиоксидантной терапии, может влиять на уровни ROS, включая различные внутриклеточные сигнальные пути [63] для улучшения перфузии мозга при ВМК [64]. Так в 2018 году было проведено исследование в **остром периоде ишемического инсульта** [95] по изучению влияния антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцината на динамику биохимических маркеров воспаления при повреждении мозговой ткани: **750 мг инфузии развели в 250 мл 0,9% раствора NaCl и вводили в течении 6 дней**. После проведенного лечения был сделан вывод, что в достоверно снизились маркеры воспаления и была увеличена физическая активность пациентов. Еще одно исследование у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта показало положительное терапевтическое действие, где, в качестве этилметилгидроксипиридина сукцината, использовали препарат **Мексиприм («Стада Арцнаймиттель АГ», Германия)** в дозе **200 мг в сутки** в виде 5%-го раствора (4,0 мл **внутривенно капельно развели в 250 мл 0,9% раствора NaCl**) в течение **10 дней**, с последующем назначением в суточной дозе **375 мг** (по 1 таблетке 3 раза в сутки) на протяжении **4 недель** [98].

Перспективность лечения острого и раннего восстановительного периода инсульта объясняется не только быстрым восстановлением пациентов, но и профилактикой таких грозных осложнений, как развитие когнитивных нарушений и деменции (сосудистая деменция, сосудистое когнитивное расстройство без деменции, синдром сосудистых умеренных когнитивных нарушений, Болезнь Альцгеймера (БА) с сосудистым компонентом). Проявляется это инвалидизирующим дефицитом скорости обработки информации, внимания, рабочей памяти, нарушением функций гнозиса и праксиса, дефицитом исполнительных функций, психической замедленностью. Учитывая сниженную активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) у пациентов при наличии когнитивных нарушений [65-70, 91], наблюдается последующее прогрессирование Болезни Альцгеймера [65, 91], что подтверждено митохондриальной дисфункцией, которая при окислительном повреждении, кроме БА [71-75], приводит к биполярным нарушениям [76-81], депрессивным состояниям [82-84], шизофрении [85, 91], болезни Хантингтона [86-88] и боковому амиотрофическому склерозу

[89, 90, 91]. В 2018 году была опубликована работа [96] по оценке эффективности и переносимости этилметилгидроксипиридина сукцината, используемого для улучшения когнитивных нарушений у пациентов с АГ на фоне хронической сердечнососудистой недостаточности, где была показана достоверная положительная динамика улучшения когнитивных функций. В исследовании, проведенном в Украине [97], оценивали влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на клиническую депрессию, которая развивается у пациентов с инфарктом миокарда, поскольку, на основании данных **EUROASPIRE IV** в Украине известно, что доля пациентов с субклинической и клинической депрессией составляет 21,8% и 13,2% соответственно. Все больные получали базовое лечение: тромболитическую терапию, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, нитраты по показаниям, диуретики, антагонисты минералкортикоидных рецепторов. Дополнительно к базовой терапии был назначен препарат **Мексиприм внутривенно капельно в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, а затем по 125 мг 3 раза в сутки per os в течение 60 дней.** Было показано, что добавление препарата Мексиприм к базовой терапии в течение 1 месяца у больных с ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, гипертонической болезнью III стадии, 2 степени и сердечной недостаточностью уменьшает депрессию сегмента ST. Препарат Мексиприм регулирует симпатический и парасимпатический баланс, что приводит к стабилизации сердечного ритма в виде уменьшения желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии. Выявлена значимая корреляционная связь между шкалой соматической и психической тревоги HARS, шкалой депрессии HADS, шкалой самочувствия SAH и симпато-парасимпатическим дисбалансом, нарушениями ритма сердца и был сделан вывод, что применение препарата Мексиприм в острый период инфаркта миокарда положительно влияет на указанные параметры.

Следует отметить еще один важный факт влияния антиоксидантов на такие процессы повышенного перекисного окисления липидов, которые связаны с развитием гиперлипидемии, прогрессированию атерогенных эффектов, включая образование бляшек в просветах сосудов [92]. Эта патология приводит к прогрессированию таких хронических заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Доказано, что к ускоренным атерогенным событиям, развивающим состояние окислительного стресса, приводит гиперлипидемия, которая нарушает окислительно-восстановительный

баланс и вызывает неконтролируемое высвобождение свободных радикалов [92] а прогрессированию атеросклеротического процесса способствуют циркулирующие липопротеиды низкой плотности и ненасыщенные липиды, включая трансжирные кислоты, что способствует травматизации эндотелиальных клеток. При этерификации полиненасыщенных жирных кислот, эфиры окисляются, инициируя воспаление и атерогенез, а антиоксиданты, присутствующие в плазме крови, борются с прогрессированием окислительного стресса и гиперлипидемией [92]. Так, в одном из исследований [93] по оценке антигипоксической эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с **церебральным атеросклерозом на фоне дисциркуляторной энцефалопатии и артериальной гипертензии,** оценивали эффективность и безопасность применения препарата Мексиприм в течение 4 недель. В результате анализа был сделан вывод о регрессе субъективных и объективных симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, развившейся на фоне атеросклероза и/или артериальной гипертензии. Все пациенты получали препарат **Мексиприм в дозе 100 мг в/м 2 раза в сутки в течение 14 дней, затем – 100 мг/сутки в течение 14 дней** и базовую терапию, которая была максимально унифицирована под коморбидную патологию у пациентов. Доказано достоверное положительное влияние препарата Мексиприм на психоэмоциональное состояние больных по шкалам депрессии и астенизации, а также выявлено достоверное улучшение двигательных и когнитивных функций. Для более длительного периода улучшения субъективных симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, в другом исследовании использовали препарат Мексиприм при приеме в дозе 250 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 5 дней, а затем назначали по 125 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 20 дней [94].

Учитывая важность восстановительного периода ишемического инсульта и тяжесть осложнений, в 2017 году проведено исследование [99], где были включены пациенты с сосудистыми коморбидными состояниями, страдающие **хронической недостаточностью мозгового кровообращения** или имеющие **последствия острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу** с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой на фоне метаболического синдрома с нарушениями углеводного обмена. У 25% больных в анамнезе был перенесенный ишемический инсульт. Из основных сосудистых заболеваний: у 70% пациентов была артериальная гипертензия, у 87% пациентов – атеросклеротический стенозирующий процесс магистральных артерий головы или интракраниальных артерий, у 40% – сахар-

ный диабет, у 53% пациентов – метаболический синдром, у 43% – ишемическая болезнь сердца. Оценивали влияние препарата Мексиприм на неврологический статус, психоэмоциональное состояние, когнитивные функции, качество жизни, уровень антиоксидантных ферментов и биоэлектрическую активность мозга у пациентов с ЦВЗ, а также изучение профиля его безопасности. Использовали двухэтапное курсовое лечение препаратом **Мексиприм: внутривенные инфузии 500 мг/сут один раз в сутки** утром в течение **14 дней** с переходом на пероральный прием таблеток **125 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки** в течение **30 дней**. При необходимости больные получали базовую гипотензивную и кардиальную терапию, антидиалектические, антиагрегантные и антикоагулянтные препараты, но не назначались вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты. Был сделан вывод [99], что применение Мексиприма приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности кохлеовестибулярного, вестибулоломозжечкового, астенического синдромов, мнестических нарушений и эмоционально-волевых расстройств; улучшению церебральной перфузии по данным КТ-перфузиографии и нормализации эндогенного антиоксидантного фона (нормализация уровня каталазы и супероксиддисмутазы). Применение препарата Мексиприма **не влияет на основные параметры сердечной деятельности (артериальное давление и частота пульса)** и не мешает достижению

оптимального гипотензивного эффекта на фоне адекватно подобранной гипотензивной терапии. Авторы работы отметили, что полученный результат свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата Мексиприм при острых и хронических формах нарушений мозгового кровообращения и позволяют включить этот препарат в арсенал медикаментозных средств, используемых в терапии указанной цереброваскулярной патологии [99].

Таким образом, концепция использования антиоксидантной терапии на ранних этапах заболевания по-прежнему демонстрирует перспективу и требует дальнейшего изучения при цереброваскулярной и сердечнососудистой патологии, поскольку потенциал лечения, учитывая общее патофизиологическое происхождение и механизмы прогрессирования, достаточно высок [91]. Оценивая этапы современного комплексного лечения ишемического повреждения сердца и головного мозга, все больше вызывает интерес новая модель лечения острого периода заболеваний, которая включает комплексную коррекцию терапии у пациентов с сосудистой коморбидностью. Учитывая данные представленных проведенных исследований препарата Мексиприм («Стада Арцнайmittel AG», Германия), предложена схема использования его как в острый период, так и в период реабилитации при различной цереброваскулярной и сердечнососудистой патологии (табл. 1)

Таблица 1
Алгоритм использования препарата Мексиприм у кардионеврологического пациента

	ОСТРЫЙ ПЕРИОД		РЕАБИЛИТАЦИЯ		
Препарат	МЕКСИПРИМ р-р		МЕКСИПРИМ таб.		
Путь введения	в/в капельно (1 амп. = 100 мг)		per os (1 таб. = 125 мг)		
Курс	10 дней		60 дней		
Режим приема	утро	вечер	утро	обед	вечер
Инсульт	200 мг	200 мг	125 мг	125 мг	125 мг
Инфаркт					
Инсульт + Инфаркт	300 мг	200 мг	250 мг	125 мг	125 мг

Эффективность терапии сегодня основывается на результатах доказательной базы клинических исследований, где основное внимание уделяется фармакотерапии с сочетанием нейропротекторного лечения у кардионеврологического пациента. Прогресс в тактике лечения уже достигнут в исследованиях, влияющих на окислительный стресс, который часто приводит к необратимым последствиям, что влечет за собой отек и массивную гибель клеток не только головного мозга, но и сердца. Поэтому использование антиоксидантной терапии, направленной на предотвращение или уменьшение окислительного стресса, стало широко использоваться в области профилактики и лечения острых состояний, где применение препаратов с плеотропным эффектом имеет стратегическое значение в современной неврологии.

Представленные данные доказывают, что препарат Мексиприм является эффективным как при острых, так и хронических нарушениях мозгового кровообращения у пациентов с хронической сердечнососудистой патологией. Перспективность лечения препаратом Мексиприм в дозировке 500 мг/сутки подтверждена улучшением церебральной перфузии по данным КТ-перфузиографии у пациентов с последствиями ишемического инсульта и объясняется не только быстрым восстановлением пациентов, но и профилактикой осложнений.

Литература*

1. Farrokhnia N., Roos M. W., Terént A., Lennmyr F. (2005) Differential early mitogen-activated protein kinase activation in hyperglycemic ischemic brain injury in the rat. *Eur. J. Clin. Invest.*, no 35, pp. 457–463.
2. Wen J., Watanabe K., Ma M., Yamaguchi K., Tachikawa H., Kodama M., et al. (2006). Edaravone inhibits JNK-c-Jun pathway and restores anti-oxidative defense after ischemia-reperfusion injury in aged rats. *Biol. Pharm. Bull.* 29, 713–718.
3. Bode A. M., Dong Z. (2007) The functional contrariety of JNK. *Mol. Carcinog.*, no 46, pp. 591–598.
4. Johnson G. L., Nakamura K. (2007) The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. *Biochim. Biophys. Acta*, no 1773, pp. 1341–1348.
5. Javadov S., Jang S., Agostini B. (2014) Crosstalk between mitogen-activated protein kinases and mitochondria in cardiac diseases: therapeutic perspectives. *Pharmacol. Ther.*, no 144, pp. 202–225.
6. Ma Y., Sun S., Zhang J., Chen Z., Guo F., Du Y., et al. (2016) Phosphorylation of JNK increases in the cortex of rat subjected to diabetic cerebral ischemia. *Neurochem. Res.*, no 41, pp. 787–794.
7. Carboni S., Boschert U., Gaillard P., et al. (2008). AS601245, a c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) inhibitor, reduces axon/dendrite damage and cognitive deficits after global cerebral ischaemia in gerbils. *Br. J. Pharmacol.*, no 153, pp. 157–163.
8. Murata Y., Fujiwara N., Seo J. H., Yan F., Liu X., Terasaki Y., et al. (2012) Delayed inhibition of c-Jun N-terminal kinase worsens outcomes after focal cerebral ischemia. *J. Neurosci.*, no 32, pp. 8112–8115.
9. Schepetkin I. A., Kirpotina L. N., Khlebnikov A. I., et al. (2012) Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors. *Mol. Pharmacol.*, no 81, pp. 832–845.
10. Li D., Li X., Wu J., Li J., Zhang L., Xiong T., et al. (2015) Involvement of the JNK/FOXO3a/Bim pathway in neuronal apoptosis after hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *PLoS ONE*. No 10, pp. 0132–98.
11. Atochin D. N., Schepetkin I. A., Khlebnikov A. I., et al. (2016) A novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Neurosci. Lett.*, no 618, pp. 45–49.
12. Diaz-Cañestro C., Merlini M., Bonetti N. R., et al. (2018) Sirtuin 5 as a novel target to blunt blood-brain barrier damage induced by cerebral ischemia/reperfusion injury. *Int. J. Cardiol.*, no 260, pp. 148–155.
13. Liu Y., Huang Y., Xu Y., Qu P., Wang M. (2018) Memantine protects against ischemia/reperfusion-induced brain endothelial permeability. *IUBMB Life.*, no 70, pp. 336–343.
14. Girn H. R., Ahilathirunayagam S., Mavor A. I., Homer-Vanniasinkam S. (2007). Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc. Endovascular Surg.*, no 41, pp. 277–293.
15. Monassier J. P. (2008). Reperfusion injury in acute myocardial infarction. From bench to cath lab. Part I: Basic considerations. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, no 101, pp. 491–500.
16. Sharma V., Bell R. M., Yellon D. M. (2012). Targeting reperfusion injury in acute myocardial infarction: a review of reperfusion injury pharmacotherapy. *Expert Opin. Pharmacother.*, no 13, pp. 1153–1175.
17. Messner F., Grammer J., Hautz T., Brandacher G., Schneeberger S. (2016). Ischemia/reperfusion injury in vascularized tissue allotransplantation: tissue damage and clinical relevance. *Curr. Opin. Organ Transplant.*, no 21, pp. 503–509.

* Весь список литературы находится в редакции.

Ішемічний інсульт та інфаркт міокарда: перспективні терапевтичні цілі для захисту мозку і серця

Свиридова Н.К.

д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме

Протягом останнього десятиліття в медичній практиці активно обговорюється питання комплексного лікування ішемічного ураження серця та головного мозку, тому увага вчених все більше викликає інтерес до створення потенційно нових моделей лікування в гострому періоді захворювань. Сьогодні багато дослідників проводять різні фармакологічні модуляції з комплексом патогенетично обґрунтованого впливу різних ізоформ, які беруть участь у розвитку інсульту, інфаркту міокарда, цукрового діабету, атеросклерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, пухлинних захворювань, серцевої недостатності та гіпертрофії міокарда. За останні роки прогрес в лікувальній терапії досягнуто в дослідженнях, що впливають на окислювальний стрес, який призводить до незворотних наслідків ураження сірої та білої речовини головного мозку, що веде до загибелі клітин, тому обґрунтовує використання антиоксидантної терапії. Концепція використання антиоксидантів на ранніх стадіях захворювання демонструє перспективний напрямок і вимагає подальшого вивчення при різних патологічних станах, оскільки потенціал ефективності лікування досить високий. Використання антиоксидантної терапії, спрямованої на запобігання або зменшення окислювального стресу, стало широко використовуватися в області профілактики та лікування гострих і хронічних станів, де застосування препаратів з плеотропним ефектом має стратегічне значення. Для вивчення оцінки нейропротекторного ефекту етилметилгідроксипіридину сукцинату були проведені цитологічні дослідження впливу глутаматного стресу на клітину мозочка та доведено, що препарат впливає на збільшення виживаності нейронів ($p < 0,05$), оскільки основна увага приділяється фармакотерапії комбінацій нейропротекторного лікування цереброваскулярної патології.

Ключові слова: етилметилгідроксипіридину сукцинат, плеотропний ефект, нейропротектори, лікування інсульту, лікування інфаркту, мультиморбидність, Мексиприм.

Ischemic stroke and myocardial infarction: promising therapeutic goals for protecting the brain and heart

Svyrydova N.

Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary

During the last decade of medical practice, the issue of integrated treatment of ischemic heart and brain damage is actively discussed, therefore the attention of scientists is increasingly of interest in the creation of potentially new models of treatment in the acute period of illness. Many researchers today actively pursue various pharmacological modulations with a complex of pathogenetically validated effects of various isoforms that are involved in the development of stroke, myocardial infarction, diabetes mellitus, atherosclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tumor growth, inflammatory diseases, heart failure and hypertrophy of the myocardium. In recent years, progress in treatment tactics has been achieved in studies that affect oxidative stress, which leads to irreversible effects of damage to the gray and white matter of the brain, which entails swelling and massive cell death, and therefore justifies the use of antioxidant therapy. The concept of the use of antioxidants in the early stages of the disease demonstrates promising direction and requires further study in various pathological conditions, since the potential for treatment effectiveness is quite high. The use of antioxidant therapy aimed at preventing or reducing oxidative stress has become widely used in the field of prevention and treatment of acute and chronic conditions, where the use of drugs with a pleiotropic effect is of strategic importance. To study the evaluation of the neuroprotective effect of ethyl methylhydroxypyridine succinate recently, cytological studies of the effect of glutamate stress on cerebellum cells have been performed and it has been shown that the drug affects the increase in neuronal survival ($p < 0.05$), where the focus is on pharmacotherapy of the combination of neuroprotective treatment of cerebrovascular pathology.

Key words: ethylmethylhydroxypyridine succinate, pleiotropic effect, stroke treatment, infarct treatment, multimorbidity, Mexiprim.