

Ишемия головного мозга и цереброваскулярная патология: возможности нейрометаболической фармакотерапии

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

В статье рассмотрены современные взгляды на механизмы развития ишемического каскада и их роль в развитии поражения головного мозга при цереброваскулярной патологии. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимальной фармакологической стратегии коррекции патологических изменений мозга при ишемии и, в частности, преимущества нейрометаболической фармакотерапии. Рассмотрены основные проблемы, связанные с клиническим применением наиболее популярных средств данного типа действия. Особое внимание уделено клинико-фармакологическим эффектам и особенностям применения препарата Мексиприм (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и его возможностям, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейрометаболической фармакотерапии при различных клинических формах ишемии головного мозга. Детально рассмотрены клиническая эффективность Мексиприма и его характеристики безопасности.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, нейрометаболическая фармакотерапия, нарушения мозгового кровообращения, Мексиприм.

Цереброваскулярная патология (ЦВП) в настоящее время является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. Среди различных форм сердечно-сосудистых заболеваний цереброваскулярной патологии, составляющей от 30% до 50% всей кардиологической патологии, принадлежит особое место.

Инсульты и острые церебральные сосудистые кризы являются вершиной «айсберга» цереброваскулярных заболеваний. Однако не меньшую роль играют и хронические формы цереброваскулярной недостаточности, в основе которых лежит ишемия головного мозга на фоне атеросклеротических изменений церебральных сосудов [12]. Поэтому ишемию и тесно связанную с ней гипоксию следует рассматривать в качестве ключевых патогенетических факторов развития самых разнообразных нозологических форм в рамках сосудистой патологии ЦНС – как острых (ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), так и хронических (дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция). Именно хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), особенно на ранних стадиях, являются важным компонентом сферы деятельности семейного врача, ибо от его умения правильно распознать природу патологического состояния и назначить адекватную, патогенетически обоснованную терапию в значительной степени зависят качество жизни пациента и прогноз заболевания.

Следует отметить, что сама по себе ишемия головного мозга является всего лишь пусковым фактором развития чрезвычайно многообразного комплекса патобиохимических реакций, нередко весьма косвенно связанных непосредственно с гипоксией и в то же время фатальных с точки зрения их роли в процессах дегенерации и гибели нейронов в результа-

те нарушений мозгового кровообращения. Из этого следует весьма важный в практическом плане вывод: фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть максимально комплексным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение (или ослабление) «ишемического каскада», то есть комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, непосредственно определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах и, в итоге, формирование неврологического и когнитивного дефицита.

В связи с изложенным выше имеет смысл кратко остановиться на биоэнергетике нейрональных структур. Как известно, основным биоэнергетическим субстратом в организме (и в том числе в ЦНС) являются молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Фундаментом биосинтеза АТФ служат реакции гликолиза. В конечном счете, процессы выработки энергии в тканях мозга зависят от катализируемых ферментами окислительных реакций, для которых абсолютно необходимым компонентом служит молекулярный кислород. Упомянутые процессы происходят в митохондриях, что определяет как важнейшую роль данных клеточных структур в процессах тканевого дыхания, так и их крайне высокую уязвимость даже для небольшой степени гипоксии в результате ишемии головного мозга.

Исключительную роль в обеспечении тканевого дыхания и соответственно в образовании АТФ играют системы переноса электронов в дыхательной цепи – флавопротеиды, кофермент Q, цитохромы, цитохромоксидаза. Выделение основного количества энергии в результате функционирования упомянутой цепи реализуется с помощью одного из ведущих метаболических путей организма – цикла лимонной кислоты, или цикла Кребса.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что процессы транспорта кислорода в нейронах могут быть полноценными только в условиях сохранения ионного гомеостаза, то есть нормального соотношения ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} вне и внутри клеток.

Что же происходит с рассмотренной системой в условиях ишемии?

Уже на начальных стадиях нарушений кровоснабжения головного мозга отмечаются выраженные сдвиги ионного гомеостаза – нарушения деятельности энергозависимого натриевого «насоса» и накопление внутриклеточного натрия и внеклеточного калия. Данный фактор в дальнейшем может провоцировать отек и набухание астроглии, усугубляющей ишемическое повреждение мозга. Следующим важным звеном в развитии ишемических нарушений является повышение концентрации кальция внутри нейронов, вызванное высвобождением его из митохондрий в условиях высокой концентрации натрия и свободных жирных кислот и из эндоплазматического ретикулума – при недостатке АТФ. Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует активации мембранных фосфолипаз, что приводит к раз-

рушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот. Одна из них – арахидоновая кислота – может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, обладающие разрушительным действием на ишемизированные ткани. Накопление простагландинов и тромбоксанов способствует также агрегации тромбоцитов и усугублению нарушений микроциркуляции. Разрушение мембран вызывает изменение деятельности рибосом и нарушение синтеза белка, значительно снижающие адаптационно-компенсаторные возможности нейронов, и усугубляет нейрометаболические нарушения. Еще одним важным последствием ишемии и связанным с ней ослаблением гликолиза является развитие лактат-ацидоза вследствие анаэробного метаболизма глюкозы в условиях недостатка кислорода. При этом запускается одно из ведущих звеньев патогенеза ишемического поражения нейронов – активация процессов свободнорадикального окисления. Развитие в результате гипоксии окислительного стресса приводит к нарастанию перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов и дальнейшему нейротоксическому эффекту, прежде всего – в отношении митохондриальных ферментов дыхательной цепи, вызывая необратимые дегенеративные изменения внутри нейронов. Наконец, деполаризация клеточных мембран приводит к высвобождению возбуждающих нейромедиаторов – глутамата и аспартата, что оказывает дополнительный нейротоксический эффект (феномен «эксайтотоксичности»). Глутамат активирует NMDA-рецепторы, что способствует дальнейшему входу ионов кальция в нейроны и выходу из них ионов калия, и вновь запускает описанный выше патобиохимический каскад, формируя так называемый порочный круг деструктивных изменений, приводящих к реализации механизмов программируемой гибели нейронов – апоптозу, их дегенерации и деструкции [4, 7, 16, 17].

В зависимости от той или иной клинической формы (ОНМК или ХНМК) отмеченные нейрометаболические изменения развиваются либо в течение нескольких часов (при остром ишемическом инсульте), либо на протяжении месяцев и даже лет (при дисциркуляторной энцефалопатии), отдельные компоненты данного каскада могут быть более или менее выраженными, но в конечном итоге результатом ишемии является дегенерация и гибель нейронов.

Таким образом, необходимость комплексной патогенетической коррекции действия фактора ишемии на ЦНС не вызывает сомнений [3, 4]. С этой целью используют самые различные лекарственные препараты (антиагрегаты, тромболитики, нейропротекторы, ноотропы, вазотропы, ангиопротекторы, нейротрофические факторы и др.) [3, 5]. Вместе с тем, важнейшей задачей данной терапии следует считать максимально возможное ограничение полипрагмазии, то есть желательное использование лекарственных средств с комплексным, многосторонним нейрометаболическим механизмом действия, способных эффективно влиять на разные звенья «ишемического каскада». Такое средство, по возможности, должно обладать следующими эффектами:

- 1) Стимуляция транспорта кислорода как из крови в нейроны, так и на интранейрональном уровне.
- 2) Активация дыхательной цепи митохондрий.
- 3) Стимуляция накопления АТФ в нейронах.
- 4) Ослабление выраженности лактат-ацидоза.
- 5) Активация транспорта и утилизации глюкозы.
- 6) Антиоксидантное действие.

Только при обеспечении всего комплекса упомянутых эффектов становится возможным достижение *интегрально-нейропротекторного действия* при самых различных клинических формах ишемии головного мозга.

Однако сегодня в клинической неврологии сформировалась ситуация, когда у практического врача есть достаточно

широкий выбор разнообразных препаратов преимущественно нейромедиаторного и вазотропного типа действия, позволяющих успешно решать задачи коррекции нейромедиаторного дисбаланса и/или стабилизации мозгового кровотока. Однако при этом третий важнейший компонент фармакотерапевтической стратегии при лечении заболеваний ЦНС и, в частности, цереброваскулярной патологии – нейрометаболический остается наиболее проблемным звеном клинической практики в силу следующих причин:

1) весьма ограниченный выбор лекарственных средств, обладающих комплексным мультимодальным воздействием на метаболические процессы в нейронах, прежде всего в условиях гипоксии;

2) недостаточное серьезное в ряде случаев отношение практических врачей к необходимости проведения направленной нейрометаболической фармакотерапии, оценка данного направления лечебной стратегии как «вспомогательного», «фонового», «вторичного» и т.д.;

3) отсутствие в современной классификации нейротропных средств отдельной группы препаратов с преимущественно нейрометаболическим эффектом, что приводит к «размыванию» немногочисленных лекарственных средств такого рода по другим группам и, прежде всего, среди ноотропных средств. В то же время, несмотря на наличие в той или иной степени нейрометаболического компонента в действии ноотропов эти препараты отнюдь не тождественны понятию «нейрометаболические средства».

Одним из наиболее перспективных средств нейропротекторного типа действия, обладающим комплексным антиишемическим, антигипоксическим, антиоксидантным и вазотропным эффектами, следует назвать этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭПС) – производное янтарной кислоты (ЯК).

Для того чтобы понять причины этой популярности и возможности данного средства в клинической неврологии, необходимо кратко коснуться роли ЯК в энергообеспечении мозга.

ЯК – один из важнейших компонентов цикла Кребса. Ее роль в организме заключается в том, что по сравнению с другими соединениями данного типа она быстро повышает уровень макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и восстановленных митохондриальных никотинамидадениндинуклеотидов (НАД), ускоряет оборот в клетке восстановительных синтезов, поддерживает физиологические параметры транспорта кальция [2]. Важно подчеркнуть, что ЯК легко окисляется даже в условиях гипоксии, когда уже не происходит окисления НАД-зависимых субстратов. Более того, при гипоксии активируется именно сукцинатзависимое дыхание митохондрий, что способствует стимуляции образования АТФ [9]. При этом энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении ЯК существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Кроме того, фермент сукцинатдегидрогеназа является важнейшим компонентом физиологической антиоксидантной системы организма, а ЯК – антиоксидантом направленного митохондриального действия. В целом можно сказать, что ЯК выполняет роль универсального адаптогена, способствующего активации процессов восстановления организма и, в первую очередь, головного мозга в условиях стрессового воздействия, примером которого может служить ишемия и гипоксия в рамках различных форм ангионеврологической патологии.

Вместе с тем, в условиях длительной ишемии неизбежно проявляется феномен «срыва адаптации», когда сукцинатзависимые процессы уже не в состоянии поддерживаться на должном уровне за счет внутренних резервов организма, то есть эндогенной ЯК, что ведет к усугублению энергодефицита клеток, активации перекисного окисления липидов и, в частности, мембранных фосфолипидов. Результатом этого являются нарушения естественной транспортной-защитной

функции биологических мембран, повышение их микровязкости, изменения проницаемости для различных ионов и, в результате, изменения в жизнедеятельности нейрона, а в дальнейшем – его деструкция и гибель.

Все описанное выше обуславливает целесообразность направленной фармакологической коррекции производными ЯК функций ЦНС в условиях ишемии с помощью экзогенно вводимых ее препаратов в качестве мощных нейропротекторов и, в частности, ЭПС.

ЭПС – препарат с уникальным клинико-фармакологическим спектром, обладающий влиянием на нейрометаболические, нейромедиаторные и сосудистые механизмы, лежащие в основе нарушений мозгового кровообращения. Однако среди всего многообразия эффектов данного средства особо следует подчеркнуть его антиишемическое, антигипоксическое и антиоксидантное действие. ЭПС – один из очень немногих нейропротекторов, оказывающий в условиях ишемии прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ. При этом ЭПС также повышает устойчивость нейронов к гипоксии. Во многом это связано с тем, что ЭПС не только активирует сукцинатдегидрогеназное окисление, но и восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы [15]. Таким образом, ЭПС является уникальным внутриклеточным корректором утилизации глюкозы и функции митохондрий, что выгодно выделяет его среди препаратов нейрометаболического типа действия.

Как антиоксидант широкого спектра действия ЭПС ингибирует начальные стадии перекисного окисления липидов в нейрональных мембранах, ответственные за образование активных форм кислорода и появление токсических активных ионов железа Fe²⁺ и фермент супероксиддисмутазу [8], то есть работает, в отличие от многих нейропротекторов, как блокатор образования свободных радикалов и как их «ловушка». В итоге реализуется важнейший компонент действия данного средства – мембранопротекторный – как в отношении внешних, так и внутренних митохондриальных мембран, обеспечивается нормализация кальциевого тока, содержания липидных фракций и соотношения холестерина/фосфолипиды [6].

ЭПС представляет собой средство с уникальным мультимодальным нейропротекторным действием, «концентрирующим» в рамках одной молекулы достоинства различных нейропротекторов из разных химических групп. Это определяет его широкие перспективы в неврологической практике при различных формах ишемии головного мозга.

В целом можно отметить, что характерной особенностью клинического действия ЭПС является широта влияния на различные клинические синдромы:

- 1) неврологический;
- 2) когнитивный;
- 3) психоэмоциональный;
- 4) астенический [1, 2, 6, 13].

ЭПС при курсовом введении (3–4 нед) у пациентов с ХНМК нормализует параметры *двигательной активности* (темп и ритм ходьбы, динамика и координация произвольных движений) на фоне улучшения *общемозговой симптоматики* (головная боль, головокружение) и существенного ослабления *астенических проявлений* (повышение физической и психической работоспособности, появление чувства бодрости, увеличение повседневной активности) [5, 10, 11, 13, 14]. При оценке влияния ЭПС на *когнитивные параметры* у данного препарата выявляется комплексный ноотропный эффект, а именно – улучшение основных показателей нейропсихологических тестов: увеличение количества заучиваемых

слов, повышение точности, качества и темпа работы, уменьшение числа ошибок и т.д., то есть благоприятное влияние на различные компоненты когнитивной сферы [1, 6, 14].

Наконец, ЭПС, в отличие от подавляющего большинства других препаратов-нейропротекторов, обладает исключительно ценной в условиях ХНМК способностью коррекции *психоэмоциональной симптоматики* – тревожности, депрессии, психоэмоциональной лабильности, существенно уменьшая выраженность всех видов аффективных расстройств [6, 14]. Таким образом, при применении ЭПС снижается потребность в сопутствующем назначении препаратов психотропного типа действия – анксиолитиков, антидепрессантов, тимостабилизаторов и др., а следовательно, и уменьшаются риски, связанные с полипрагмазией.

Также важно подчеркнуть быстроту проявления эффектов ЭПС, достаточно быстро по сравнению с другими нейропротекторами – уже к концу 1-й недели терапии [5], что является существенным фактором сохранения приверженности к лечению и улучшения качества жизни у пациентов с ХНМК.

Следует отметить, что описанные клинические эффекты ЭПС сочетаются с позитивной динамикой параметров мозгового кровообращения (улучшение микроциркуляции и венозного оттока, снижение периферической сосудистой резистентности) [14] и биохимии крови (уменьшение в плазме крови концентраций малонового диальдегида – одного из конечных продуктов перекисного окисления и маркера его активности), что подтверждает на уровне клинико-биохимических показателей наличие у ЭПС непосредственного антиоксидантного действия в сочетании с нормализацией липидного спектра плазмы [10].

Сфера клинических эффектов ЭПС не имеет аналогов среди известных препаратов нейропротекторного и ноотропного типа действия. Это сочетается с весьма благоприятными характеристиками его безопасности и возможностями широкого применения в рамках комбинированной терапии (минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия с другими нейро- и соматотропными средствами).

Среди препаратов ЭПС на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает препарат Мексиприм, производимый в полном соответствии с критериями GMP и оптимально сбалансированный по показателю цена/качество. Особо следует выделить тот факт, что при изготовлении Мексиприма в рамках одной компании-производителя обеспечивается как производство сырья согласно самым современным стандартам качества, так и выпуск готового лекарственного средства, что позволяет обеспечить максимальный контроль качества на всех этапах производства препарата и выгодно выделяет Мексиприм среди других препаратов ЭПС.

Разнообразие форм выпуска Мексиприма – как пероральных, так и парентеральных (таблетки по 125 мг ЭПС и раствор для инъекций – 1 мл раствора содержит 50 мг ЭПС, в 1 ампуле содержится 2 мл), как для внутримышечного, так и для внутривенного применения (инфузионным либо капельным путем) – также обеспечивает возможность максимального широкого применения данного препарата в условиях различных дозовых схем и курсов при разных формах патологии ЦНС.

В заключение следует подчеркнуть, что проблема эффективной фармакологической регуляции «ишемического каскада» при различных формах ХНМК является одной из наиболее сложных и в то же время актуальных проблем ангионеврологии. Будущее развитие данной стратегии видится, прежде всего, в применении лекарственных средств с максимально комплексным, мультимодальным механизмом действия, направленным на фундаментальные пути патогенеза ишемии и гипоксии головного мозга. Именно таким средством и является ЭПС (Мексиприм), позволяющий оптимизировать стратегию борьбы с основными формами современной неврологической патологии.

МЕКСИПРИМ®

(ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТ)

Надійна терапія ішемії серця та мозку

захист
живлення
відновлення



МЕКСИПРИМ. Таблетки, вкриті оболонкою. Р. П. № UA/10375/01/01. Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТС: N07XX. Виробник: ЗАТ «Обнінська хіміко-фармацевтична компанія», Російська Федерація. МЕКСИПРИМ. Розчин для ін'єкцій. Р. П. № UA/10375/02/01. Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТС: N07XX. Побічні реакції: рідко – нудота, сухість слизової оболонки рота, порушення координації, алергічні реакції, сонливість та ін. Повна інформація нагнється в інструкції для медичного застосування. Виробник: Федеральне державне унітарне підприємство «Московський ендокринний завод», Російська Федерація. Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для фахівців охорони здоров'я та фармацевтів. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

120
POKIB

STADA
ALL THE BEST

Ішемія головного мозку та цереброваскулярна патологія: можливості нейрометаболическої фармакотерапії
С.Г. Бурчинський

Brain ischemia and cerebrovascular pathology: possibilities of neurometabolic pharmacotherapy
S.G. Burchinsky

У статті розглянуті сучасні погляди на механізми розвитку ішемічного каскаду та їхню роль в ураженні головного мозку при цереброваскулярній патології. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимальної фармакологічної стратегії корекції патологічних змін головного мозку при ішемії і, зокрема, переваги нейрометаболическої фармакотерапії. Розглянуті основні проблеми, пов'язані з клінічним застосуванням найбільш популярних засобів зазначеного типу дії. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Мексиприм (етилметилгідроксипіридину сукцинат) та його можливостям, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейрометаболическої фармакотерапії при різних клінічних формах ішемії головного мозку. Детально розглянуті клінічна ефективність Мексиприму та його характеристики безпеки.

In the present paper a modern sights to the mechanisms of ischemic cascade and its role in brain damage in cerebrovascular pathology have been looked. Based on this point of view, the requirements to choice of optimal pharmacological strategy concerning correction of brain pathological changes during ischemia, and particularly neurometabolic pharmacotherapy' advantages have been analyzed. A basic problems, connecting with the use of most popular drugs of this type of action have been looked. A main attention paid to mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drug Mexiprim (ethylmethylhydroxypyridine succinat) and its possibilities in plane to realization of pathogenetically grounding neurometabolic pharmacotherapy of different clinical forms of brain ischemia. A clinical efficacy of Mexiprim and its safety characteristics have been looked in detail.

Ключові слова: ішемія головного мозку, нейрометаболическа фармакотерапія, порушення мозкового кровообігу, Мексиприм.

Key words: brain ischemia, neurometabolic pharmacotherapy, cerebrovascular disturbances, Mexiprim.

Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», 01004, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 254-15-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. Неврол. Психиат. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 35–41.
2. Арабська Л.П., Антипкін Ю.Г., Смірнова О.А. та ін. Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії. – К., 2006. – 47 с.
3. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая стратегия // Терапія. – 2008. – № 2. – С. 53–56.
4. Виничук С.М., Черненко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. – К.: ООО Комполис, 2003. – 120 с.
5. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – К., 2004. – 16 с.
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. Неврол. Психиат. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2007. – 328 с.
8. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмксипина и проксипина // Вопр. Мед. Химии. – 2001. – № 3. – С. 45–51.
9. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. – Пущино, 1997. – 182 с.
10. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга // Журн. Неврол. Психиат. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 126–129.
11. Медведева Л.А. Применение Мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий // Неврол. Психиат. – 2002. – № 4. – С. 38–41.
12. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Судистая деменция // НейроNews. – 2011. – № 2/1. – С. 32–34.
13. Мищенко Т.С., Здеенко И.В., Липская А.В. и др. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Міжнар. Неврол. Журн. – 2011. – № 2. – С. 7–17.
14. Пузырева Т.А. К вопросу о применении Мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // Неврол. Психиат. – 2004. – № 2. – С. 27–30.
15. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга // Журн. Неврол. Психиат. – 2011. – № 4, вып. 2. Инсульт. – С. 28–31.
16. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврол. Журн. – 2007. – № 4. – С. 24–28.
17. Labiche L.A., Grotta J.C., Clinical trials for cytoprotection in stroke // Neuro Rx. – 2004. – V. 1. – P. 46–70.
18. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Textbook of Psychopharmacology. – Washington: Amer. Psychiat. Ass., 2007. – 854 p.

Статья поступила в редакцию 03.02.2016