# Антиоксидантная энергокоррекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии

Е.В. СИЛИНА[1]*, С.А. РУМЯНЦЕВА[2], В.В. АФАНАСЬЕВ[3], В.А. СТУПИН[2], А.Н. КОМАРОВ[4], Н.А. ГАМБОЕВА[1], С.Б. БОЛЕВИЧ[1], Ю.В. АЛЕКСЕЕНКО[1]

[1]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва; [2]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; [3]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург; [4]Реабилитационный центр «Преодоление», Москва

## Antioxidant energocorrection in acute and chronic cerebrovascular disorders

E.V. SILINA, S.A. RUMYANTCEVA, V.V. AFANASYEV, V.A. STUPIN, A.N. KOMAROV, N.A. GAMBOYEVA, S.B. BOLEVICH, YU.V. ALEKSEENKO

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Mechinokov North-West Medical University, St. Petersburg; Rehabilitation Center «Preodolenye», Moscow

***Ключевые слова:*** *хроническая ишемия мозга, инсульт, астения, оксидативный стресс, энергодефицит, антиоксидантная энергокоррекция, цитофлавин.*

***Key words:*** *chronic cerebral ischemia, stroke, asthenia, oxidative stress, energy deficit, antioxidant energocorrection, cytoflavin.*

Важнейшей медико-социальной проблемой современного мира являются увеличение смертности и инвалидизации. Постарение населения привело к росту числа пациентов с сосудистой патологией, в том числе с острой и хронической ишемией мозга, что оборачивается увеличением медико-социальных проблем и экономических потерь [3, 5, 7, 15, 23]. Прогрессирующий характер сосудистой церебральной недостаточности объясняется прогредиентно текущими и взаимопотенцирующими звеньями ишемического каскада. Ключевую роль в функционально-морфологической реализации повреждения церебральных структур в связи со снижением кровотока играют свободнорадикальные процессы (СРП), являющиеся катализатором всех этапов ишемического каскада.

СРП — универсальные метаболические реакции, протекающие при участии кислорода [11, 38], поэтому в адекватных концентрациях свободные радикалы (СР) являются необходимыми для организма, но при их высоком содержании становятся вредоносными. СР — активные окислители, играющие важную роль в нормальных окислительно-восстановительных реакциях, они участвуют в регуляции практически всех клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференциацию, транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий [32, 35, 37]. При их гиперпродукции, определяемой дисбалансом между темпом образования и удаления, они являются фактором дезорганизации деятельности структур клеток и обусловливают клеточную смерть [31, 33]. Негативное действие СР проявляется в окислительном стрессе — нарушении баланса прооксидантного/антиоксидантного статуса в живых организмах с преобладанием прооксидации, сопряженной с нарушением обмена веществ. Это приводит к повреждению клетки в результате окисления (процесс отдачи электронов с увеличением степени окисления) и развитию патологических состояний в виде накопления поврежденных ДНК, продуктов окисления белков и пероксидации липидов, а также к снижению уровня антиоксидантов и связанной с этим повышенной восприимчивостью липидов мембран к действию прооксидантов.

Такие этапы окислительного стресса, как кислородная инициация и активация реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызванные первичной ишемией и низкой активностью собственных антиоксидантных систем организма, вовлекают в патологический процесс микроциркуляторное русло, вызывая эндотелиальную дисфункцию и повреждения гематоэнцефалического барьера. Необратимо повреждая фосфолипидные мембранные комплексы и клеточные органеллы, они в конечном итоге вызывают нейроглиальные деструктивные процессы, обусловливающие клиническую картину ишемии мозга. Интенсивность и выраженность СРП напрямую коррелирует с тяжестью течения и прогнозом заболевания [7, 15, 16, 22, 23]. Методы лечения как острой, так и хронической ишемии головного мозга, основанные на энергокоррекции, позволяют сбалансировать энергетику клетки и уменьшить выраженность церебральных расстройств, обусловленных оксидантным стрессом. Доказано, что максимально раннее применение энергокорректо-

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: silinaekaterina@mail.ru

ров — реальный путь сохранения жизнеспособности нервной ткани при ее ишемии [7, 19, 34, 36].

В клинической практике на разных этапах оказания медицинской помощи широко используются регуляторы энергетического обмена на основе интермедиата цикла Кребса — янтарной кислоты (сукцинаты). Янтарная кислота (ЯК) содержится во всех тканях и органах, является продуктом пятой и субстратом шестой реакций цикла Кребса, окисление ее контролируется специальным ферментом сукцинатдегидрогеназой (СДГ). Выполняя каталитическую функцию, ЯК снижает в крови концентрацию лактата, пирувата, цитрата, продуцируемых и накапливающихся на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления ЯК получил название «монополизация дыхательной цепи сукцинатом», биологическое значение которого заключается в многократном усилении синтеза АТФ клетками и повышении их антиоксидантной резистентности; поступление в организм ЯК активирует СДГ, восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи митохондрий — цитохромоксидазы [5, 12].

В последние годы появились работы по использованию солей ЯК в качестве субстратного энергокорректора, антиоксиданта, антигипоксанта, под влиянием которых значительно уменьшается либо полностью компенсируется постгипоксический метаболический ацидоз. Такой эффект связывают с увеличением содержания АТФ, растормаживанием гликолиза и усилением глюконеогенеза, что приводит к аккумуляции энергии, необходимой для функции органов и систем. Данное свойство ЯК обеспечивает широту диапазона ее неспецифического терапевтического действия [10].

Таким образом, ЯК повышает кругооборот цикла трикарбоновых кислот и тем самым увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ (и других химических синтезов, например ГАМК). ЯК увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, т.е. усиливает отдачу кислорода тканям [5].

Наиболее распространенными сукцинатами — средствами для коррекции гипоксии и энергодефицита — являются реамберин, цитофлавин и мексидол. Отечественный церебропротектор цитофлавин является многокомпонентным антиоксидантным энергокорректором [15, 21, 28]. В его состав входят: ЯК (1000 мг) — важнейший субстрат цикла Кребса. ЯК способна окисляться несколькими путями, в каждом из которых образуется энергия АТФ; рибофлавин (20 мг) — обеспечивает протекание реакций, регулируемых флавиновыми коферментами, такими как глютатионредуктаза, глютарил-КоА-дегидрогеназа, НАДН-дегидрогеназа, монооксигеназы, сукцинатдегидрогеназа и др., которые участвуют в окислительном фосфорилировании; рибоксин (200 мг) — ускоряет скорость анаэробного гликолиза, при этом является аденозиномиметиком. При увеличении $ЕД_{50}$ втрое оказывает центральное депримирующее действие; никотинамид (100 мг) — прекурсор коферментов дегидрогеназ $НАД^+$ и $НАДФ^+$ соотношение которых ($НАДФ/НАД^+$) служит главным регуляторным механизмом цикла Кребса и, отчасти, окислительного фосфорилирования. Рибофлавин и рибоксин являются антигипоксантами. N-метилглюкамин — трансмембранный переносчик ЯК.

Все компоненты цитофлавина представляют собой самостоятельные лекарственные средства, которые давно известны и широко используются в медицинской практике. Благодаря сбалансированному составу компоненты препарата оказывают синергичное, взаимопотенциирующее метаболотропное энергокоррегирующее действие, активируют сукцинатгидразное окисление, увеличивают содержание ГАМК в головном мозге через шунт Робертса, восстанавливают как НАД-, так и ФАД-зависимые звенья цикла Кребса, ингибируют реакции окислительного стресса. Все это приводит к оптимизации цикла трикарбоновых кислот, способствуя ресинтезу АТФ и предотвращая прогрессирование энергодефицита [8, 9]. Цитофлавин снижает образование СР, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты и энергетический потенциал клетки; активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует синтез белка и нуклеиновых кислот, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и макроэргов. Оказывает противоишемическое действие, улучшает кровоток, ограничивает зону некроза и апоптоза. Обладает выраженными нейропротекторными свойствами, способствуя восстановлению нарушенных функций. В соответствии с распоряжением правительства Российской Федерации №1938 от 11.11.2010 цитофлавин включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (№513 от 01.08.2007) цитофлавин включен в стандарт медицинской помощи больным с инсультом.

Клинические исследования продемонстрировали эффективность препарата у больных с отравлениями нейротропными ядами, в кардиологии, неонатологии [30], а также при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. При острых состояниях цитофлавин применяется в виде инфузий в суточной дозе 10—40 мл обычно 2 раза в сутки (внутривенно капельно медленно на 5—10% глюкозе или 0,9% растворе натрия хлорида), курсом не менее 10 дней. При хронических заболеваниях цитофлавин назначается в таблетках, по 2 таблетки 2 раза в день, курсом не менее 25 дней.

В многоцентровом рандомизированном исследовании была доказана эффективности цитофлавина у 300 больных с острым ишемическим инсультом [2], наблюдение за пациентами составило 120 дней. Применение цитофлавина в раннем восстановительном периоде обеспечивает высокую клиническую эффективность, положительную неврологическцю динамику, достоверное улучшение показателей двигательной активности, речи. Влияя на когнитивные функции, препарат улучшает концентрацию внимания, запоминание, увеличивает скорость сенсомоторных реакций, достоверно повышает объем кратковременной и долговременной памяти. Он оказывает влияние на биоэлектрическую активность головного мозга. Важным доказательством положительного действия препарата на острую церебральную ишемию явилось достоверное снижение летальности как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапах, причем чем раньше от момента дебюта заболевания был назначен цитофлавин, тем меньшей была летальность.

Цитофлавин продемонстрировал свою эффективность в составе комплексной консервативной терапии геморрагического инсульта. Результаты лечения 120 больных показали снижение госпитальной летальности, более быстрое и опережающее группу сравнения восстановление сознания, уменьшение неврологической симптоматики и улучшение функционального исхода к моменту выписки больных из стационара [8]. Авторы также установили наличие оксидативного стресса у больных с внутримозговыми кровоизлияниями, выраженность которого в острейшем периоде превосходит таковую при инфаркте мозга. В ходе исследования продемонстрировано положительное влияние раннего включения (с 1—3-х суток заболевания) цитофлавина в комплексную терапию не только на клиническую картину заболевания, но и на различные показатели свободнорадикальных процессов кислородного и перекисно-липидного звеньев [17, 20].

В 2010 г. закончено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности ступенчатой схемы применения цитофлавина у больных с инфарктом головного мозга. Главной особенностью данной работы стало определение динамики объема инфаркта по данным МРТ, проводимой на 1—2, 5 и 20-е сутки от начала заболевания. В исследовании принимали участие ведущие клиники Москвы, Санкт-Петербурга и Уфы. Препарат назначали в составе стандартной терапии по схеме: 1—10-й день по 10 мл 2 раза в сутки, 11—35-й день по 2 таблетки 2 раза в сутки. В ходе исследования выявлено, что в период 1—5-е сутки заболевания в группе стандартной терапии объем ишемического очага увеличился в среднем на 54%, в группе цитофлавина — на 21%, а в период 5—20-е сутки зарегистрирован регресс ишемии на 18 и 41% соответственно, т.е. цитофлавин способствовал сохранению мозговой ткани почти в 5 раз более эффективней, чем в группе сравнения **(рис. 1)**. Уменьшение объема инфаркта коррелировало с положительной динамикой СРП, а также с клинической эффективностью, выражающейся в выраженном регрессе неврологической недостаточности и улучшении функционального исхода в виде сокращения доли больных с тяжелой инвалидизацией и увеличением числа пациентов, самостоятельно себя обслуживающих и не нуждающихся в посторонней помощи [6, 14, 15, 18, 24].

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность терапии цитофлавином при остром инсульте. Аналогичный позитивный эффект был показан и при пероральном приеме препарата у пациентов с хроническими формами цереброваскулярной недостаточности. Так, по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [25, 26, 29], проводимого на базах Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, научного центра неврологии РАМН, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Нижегородской государственной медицинской академии, Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Саратовского государственного медицинского университета, Санкт-Петербургской государственной медицинской академии последипломного образования, Московского государственного медико-стоматологического университета, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимир-

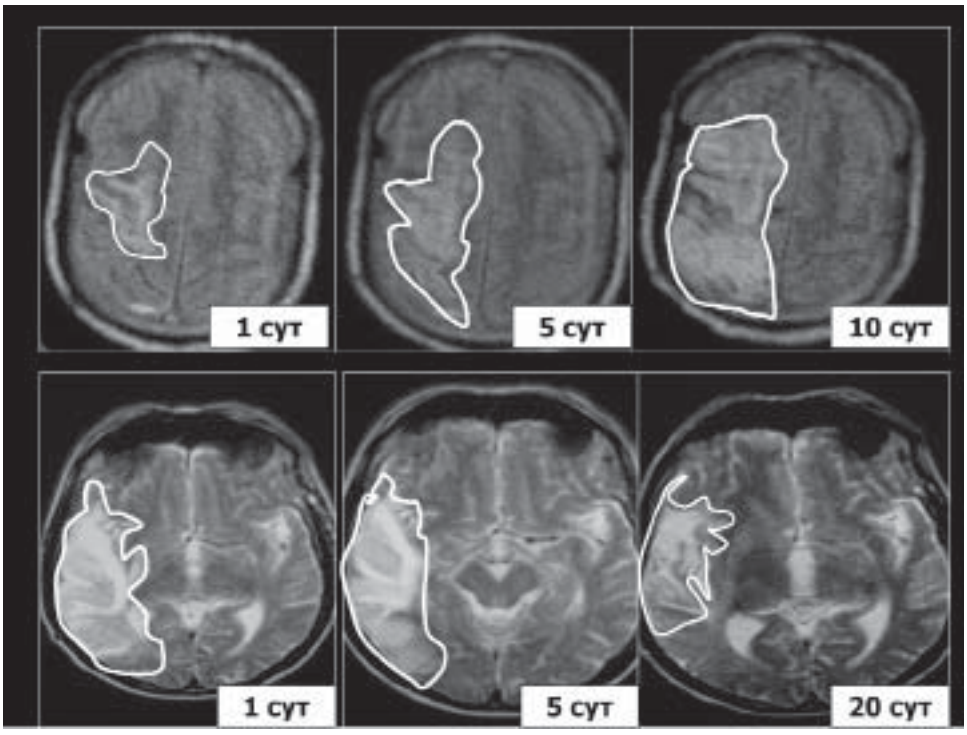


***Рис. 1.*** **Уменьшение зоны инфаркта моза на фоне применения цитофлавина (область инфаркта обозначена сплошной светлой линией).**

а — больной *К.*, 60 лет (группа сравнения); б — больной *Л.*, 63 года (группа цитофлавина).

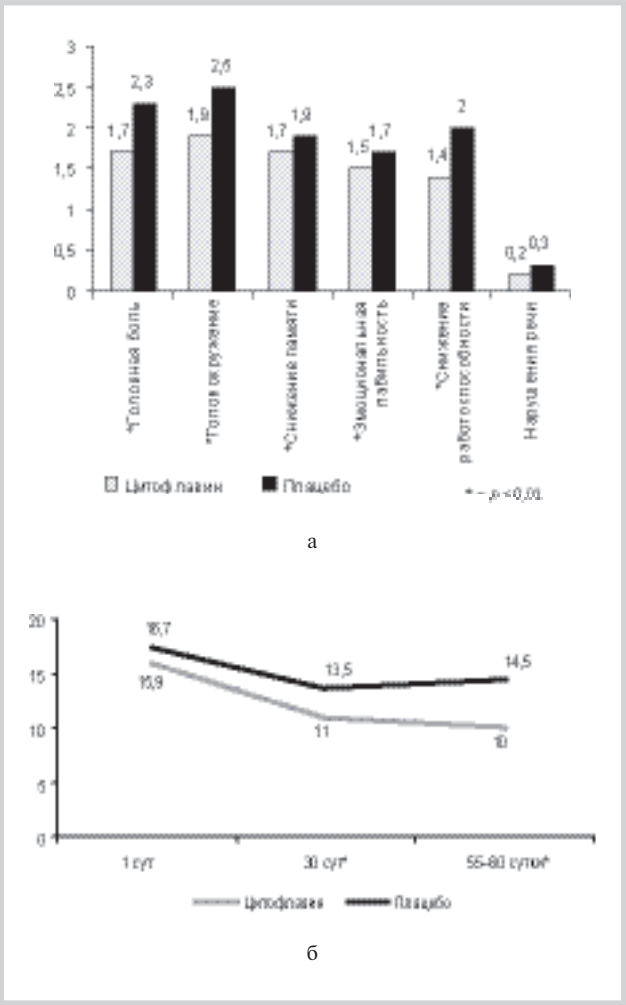


***Рис. 2.*** **Динамика жалоб и качества сна у больных с хронической ишемией мозга в группе получавших цитофлавин и в группе сравнения.**

а — симптоматика (баллы по формализованной шкале) у больных хронической ишемией мозга на 3-е сутки; б — качество сна по шкале Sleep Quality scale.

ского, Первой Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Военно-медицинской академии, доказана высокая клиническая эффективность применения цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга. В исследование были включены 589 пациентов (средний возраст 51,3±9,4 года), которые наблюдались в течение 60 сут. Цитофлавин был назначен 316 пациентам, плацебо — 273, цитофлавин назначали в дозе 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 25 дней на фоне терапии, включающей антиагрегантные и антигипертензивные средства.

У пациентов, получавших цитофлавин, значимо уменьшились жалобы на головную боль, головокружение, снижение памяти, эмоциональную лабильность, снижение работоспособности. Исследование качества сна по шкале Sleep Quality Scale показало, что к концу терапии в группе принимавших цитофлавин на 26,8% увеличилось число пациентов с нормализацией сна, что сохранялось и на 60-й день, тогда как после курса плацебо улучшения сна удалось достичь у 9,9% пациентов ($p<0,05$) **(рис. 2)**.

Положительная динамика неврологического статуса на 30-й день была установлена у 79% пациентов, получивших цитофлавин, и у 27% пациентов, получивших плацебо ($p<0,05$). Чаще всего улучшения касались цефалгического, вестибуло-мозжечкового и кохлео-вестибулярного синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере. Общая устойчивость по шкале Тиннети у больных с хронической ишемией мозга на 30-е сутки после начала лечения в группе цитофлавина в среднем улучшилась до 57,3% от нормы и составила 14,1±1,4 балла, что на 13% выше, чем в группе плацебо ($p<0,05$).

Результаты нейропсихологического тестирования подтвердили эффективность цитофлавина при лечении хронической ишемии мозга различного генеза и длительности. Так, при исследовании беглости речи в группе цитофлавина достоверно выше была скорость воспроизведения как свободной ассоциации слов, начинающихся на букву «С» на 64,5% на 30-е сутки, так и субтестов (называние глаголов и животных) — на 23,6 и 26,8% соответственно, что значимо лучше, чем в группе плацебо. По тесту «10 слов» в группе принимавших цитофлавин достоверно возросло качество кратковременной и отсроченной памяти на 78,5 и 56,0% соответственно **(табл. 1)**.

У больных, принимавших цитофлавин, к 60-м суткам исследования сохранялся положительный эффект, достигнутый к 30-м суткам по всем показателям нейропсихологического тестирования, тогда как у пациентов, получавших плацебо на фоне базовой терапии, результаты сохранялись на исходном уровне.

Таким образом, было установлено, что назначение цитофлавина достоверно влияет на объем непосредственного запоминания словесного или цифрового материала, а также запоминания информации. По результатам динамики ЭЭГ были выявлены позитивные изменения биоэлектрической активности мозга у пациентов, получавших цитофлавин, свидетельствующее о нормализации энергетического баланса. При анализе динамики вызванного потенциала Р300 выявлено, что в группе принимавших цитофлавин на 45,4% увеличилось число пациентов с восстановлением пика когнитивного потенциала Р300, что подтверждает активацию метаболических процессов мозга. Это коррелировало с увеличением объема оперативной памяти, улучшением опознавания и дифференцировки стимулов.

Анализ показателей опросника качества жизни SF-36 показал, что все исследуемые составляющие качества жизни, коррелировавшие с клиническими проявлениями болезни, у больных с хронической ишемией мозга изначально были снижены. В наибольшей степени это снижение было отмечено по показателям жизнеспособности, общему восприятия здоровья и роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Показатели, отражающие уровни физической активности, жизнеспособности и психического здоровья, статистически значимо ухудшались по мере прогрессирования тяжести хронической ишемии мозга. На 30-е сутки терапии у больных, принимавших цитофлавин, практически все значения шкалы были существенно выше, чем у пациентов группы плацебо. Почти по всем базовым значениям субсфер опросника SF-36 к 30-м суткам терапии цитофлавином был превышен 60-балльный барьер, что свидетельствовало о достижении пациентами удовлетворительного качества жизни. Позитивное влияние заключалось в повышении физической активности, улучшении общего восприятия состояния своего здоровья и жизнеспособности, а также в досто-

***Таблица 1.*** **Показатели нейропсихологического тестирования (*M±m*)**

| Тест, баллы | Группа пациентов | 1-е сут | 25—30-е сут | Разница 1—30-е сут | 55—60-е сут |
|---|---|---|---|---|---|
| Концептуализация интеллекта | Цитофлавин | 2,2±0,4 | 2,7±0.3* | +0,5* | 2,6±0,3 |
| | Плацебо | 2,3±0,3 | 2,2±0.4* | –0,1* | 2,4±0,4 |
| Беглость речи | Цитофлавин | 1,8±0,2 | 2,5±0,4* | +0,7* | 2,7±0,4* |
| | Плацебо | 1,9±0,2 | 1,9±0,3* | 0* | 1,8±0,2* |
| «Пятый лишний» | Цитофлавин | 4,8±0,2 | 5,6±0,2* | +0,8* | 5,5±0,3* |
| | Плацебо | 4,7±0,2 | 5,1±0,4* | +0,4* | 5,0±0,3* |
| Запоминание 10 слов | Цитофлавин | 5,6±1,1 | 9,0±0,9* | +3,3* | 8,8±0,8 |
| | Плацебо | 6,0±1,6 | 6,5±0,9* | +0,5* | 6,6±1,1 |
| Мюнстберга (оценка внимания) | Цитофлавин | 1,1±0,6 | 1,8±0,9* | +0,7* | 1,8±0,9 |
| | Плацебо | 1,2±0,7 | 1,4±0,7* | +0,2* | 1,6±0,54 |

*Примечание.* * — межгрупповое различие $p<0,05$.

***Таблица 2.*** **Субъективная оценка пациентами эффективности лечения к 55—60-му дню исследования**

| Эффект от лечения | Цитофлавин (*n*=316) | | Плацебо (*n*=273) | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Отрицательный | 3 | 0,9 | 7 | 2,6 | <0,05 |
| Без эффекта | 11 | 3,5 | 37 | 13,6 | <0,05 |
| Удовлетворительный | 38 | 12,1 | 146 | 53,5 | >0,05 |
| Хороший | 171 | 54,1 | 61 | 22,2 | <0,05 |
| Отличный | 93 | 29,4 | 22 | 8,1 | <0,05 |

верном увеличении социальной активности, улучшении психического здоровья, снижении эмоциональной лабильности по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, терапия цитофлавином снижает выраженность субъективных симптомов и жалоб, приводя к повышению работоспособности пациентов; улучшает функции поддержания равновесия и ходьбы; уменьшает выраженность как астенического, так и невротического синдромов; улучшает когнитивные функции, нормализует процессы запоминания, мышления, внимания; позитивно влияет на качество сна и на все аспекты качества жизни больных, страдающих хронической ишемией головного мозга. Последнее заключается в повышении физической и социальной активности, улучшении общего восприятия своего состояния, снижении эмоциональной лабильности. Однако через месяц после окончания терапии показатели качества жизни пациентов, получавших цитофлавин, несколько снизились, хотя и не достигли фоновых значений, что свидетельствует о необходимости проведения энергокоррегирующей терапии прерывистыми курсами.

Терапия цитофлавином хорошо переносилась больными с хронической ишемией головного мозга. Частота побочных эффектов составила 6,25%, что всего на 1% выше, чем в группе плацебо, и в большинстве случаев отмены препарата не требовалось. Важно подчеркнуть высокую удовлетворенность пациентов проведенной терапией, так, 83,5% оценивали результат хорошим или отличным **(табл. 2)**.

Исходя из результатов проведенного исследования, рекомендован прием цитофлавина по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней пунктирными курсами продолжительностью 6—12 мес.

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 600 пациентов, было показано положительное влияние цитофлавина на астению у больных с цереброваскулярной недостаточностью [27]. Распространенность астенических расстройств в популяции достигает 45%, они встречаются в клинической практике специалистов различного профиля как стационарного, так и амбулаторного звена — терапевтов, неврологов, хирургов, инфекционистов, психиатров, психологов, психотерапевтов и др. Доля жалоб, связанных с астенией, составляет около 60% [1, 4, 13].

Цитофлавин принимали 320 пациентов, плацебо — 280 по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней. В качестве базисной терапии использовали 100 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно и, при необходимости, антигипертензивные средства. Продолжительность наблюде-

***Таблица 3.*** **Динамика среднего балла шкал астенизации, тревоги и депрессии (*M±m*)**

| Шкала, баллы | Больные, получавшие цитофлавин | | Больные, получавшие плацебо | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-е сут | 30-е сут | 1-е сут | 30-е сут |
| Астенизация | 77,9±21,3 | 61,3±15,4* | 71,2±19,3 | 68,9±17,6 |
| Тревога | 13,4±3,2 | 9,6±2,7* | 12,9±4,1 | 12,6±3,9 |
| Депрессия | 11,1±2,5 | 8,4±2,9* | 10,7±3,1 | 9,9±2,6 |

*Примечание.* * — отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$).

ния составила 55—60 сут. При цереброваскулярной патологии признаки астении выявлялись у 62,7% больных. Из них клинически значимая астения (более 50 баллов по шкале астении) отмечена у 59,7% пациентов. Сочетание астении с тревогой и депрессией было зарегистрировано в 51,9% случаев.

Авторами установлено положительное влияние цитофлавина на проявления и течение астенического синдрома больных с хронической ишемией мозга. К 30-м суткам исследования у подавляющего числа пациентов снизились жалобы на быструю утомляемость, раздражительность, плохой сон, эмоциональную неустойчивость, несколько реже — на плохую память, внимание. Астения регрессировала почти у половины больных группы принимавших цитофлавин, в остальных случаях улучшилась структура астении. В группе больных, получавших плацебо, отмечена только статистически незначимая тенденция к улучшению. Положительная динамика была зарегистрирована также по показателям субшкал «тревога» и «депрессия» **(табл. 3)**. Кроме того, в данном исследовании показана корреляция регресса астенических и тревожно-депрессивных расстройств с улучшением когнитивных функций.

Таким образом, приведенные данные о положительных эффектах цитофлавина при острой и хронической цереброваскулярной патологии позволяют сделать вывод, что антиоксидантная энергокоррекция — универсальный механизм восстановления функции нервной ткани. Результатом его применения явилось улучшение неврологических и когнитивных функций, регресс астении, т.е. улучшение качества жизни пациентов с различными формами цереброваскулярной болезни.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Аведисова А.С.* Антиастенические препараты. РМЖ 2004; 22—27.
2. *Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С. и др.* Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование). Врач 2006; 1: 62—68.
3. *Агафьина А.С., Коваленко А.Л.,Федин А.И. Румянцева С.А., Скоромец А.А., Суслина З.А., Клочева Е.Г., Кухцевич И.И., Шоломов И.И., Белоногов М.А.* Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач 2006; 13: 13—23.
4. Астенические состояния: Пособие для врачей. СПб: ВМедА 2003; 63.
5. *Афанасьев В.В.* Клиническая фармакология реамберина (очерк). Пособие для врачей 2011; 52: http://www.reamberin.ru/index.php?p=v_3-1-1#3
6. *Болевич С.Б., Румянцева С.А., Силина Е.В., Меньшова Н.И., Васильев Ю.Д.* Влияние коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клинико-морфологическую картину ишемического инсульта. Вестн Рос воен-мед академии 2009; 4: 4: 8—111.
7. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001.
8. *Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Романцов М.Г.* Фармакологическая активность янтарной кислоты. Реамберин 1,5% для инфузий — применение в клинической практике. Под ред. М.Г. Романцова, Т.В Сологуб, А.Л. Коваленко. СПб: СП Минимакс 2000; 11—21.
9. *Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Петров А.Ю.* Фармакологическая активность янтарной кислоты и перспектива ее применения в клинике. Сб. статей. Под ред. М.Г. Романцова 6—20.
10. *Коваленко А.Л.* Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезокси-1 (N-метиламино)-D-глюцитола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб 2005.
11. *Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю.* Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксииридина мексидола. Бюл эксп биол и мед 1993; 3: 259—260.
12. *Лукьянова Л.Д., Лукьянова Л.Д.* Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2004; 2: 2—11.
13. *Морозов П.В.* Новое в лечение астении. РМЖ 2005; 7: 3: 12—18.
14. *Румянцева С.А., Федин А.И., Болевич С.Б., Силина Е.В.* Свободнорадикальные процессы и их коррекция при геморрагическом инсульте. Неврологический журнал 2007; 12: 5: 51—56.
15. *Румянцева С.А., Силина Е.В.* Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга. М: Мед книга 2007; 60.
16. *Румянцева С.А., Силина Е.В., Корюкова И.В.* Комплексная нейромедиаторная терапия острых и хронических ишемических поражений мозга. Атмосфера. Нервные болезни 2008; 2: 1—6.
17. *Румянцева С.А., Федин А.И., Силина Е.В., Болевич С.Б.* Антиоксидантная нейропротекция при инсульте. СПб: Тактик-Студио 2008; 104.
18. *Румянцева С.А., Коваленко А.Л., Силина Е.В.* Влияние цитофлавина на клинико-морфологическую картину инфаркта головного мозга. Вестн неврол, психиат и нейрохир 2009; 3: 25—34.
19. *Румянцева С.А., Федин А.И., Болевич С.Б., Силина Е.В., Васильев Ю.Д., Меньшова Н.И., Илюхина О.А. и др.* Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. Журн неврол и психиат 2010; 110: 8: 16—21.
20. *Силина Е.В.* Оксидантный стресс и его коррекция у больных геморрагическим инсультом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 24.
21. *Скоромец А.А., Румянцева С.А., Федин А.И., Пирадов М.А., Парфенов В.А., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Кухцевич И.И., Золкорняев И.Г., Белоногов М.А.* Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). Вестник Спб ГМА им. И.И. Мечникова 2005; 1: 13—19.
22. *Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А., Федин А.И. и др.* Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при хронической ишемии мозга. Журн неврол и психиат 2008; 6: 98—104.

23. *Соловьева Э.Ю.* Хроническая ишемия и окислительный стресс. Клинико-патогенетические и прогностические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2009; 47.
24. *Стаховская Л.В., Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., Румянцева С.А., Клочева Е.Г., Новикова Л.Б., Цыган Н.В., Яншевский С.Н., Голохвастов С.Ю.* Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2010; 12: 29—36.
25. *Суслина З.А., Румянцева С.А.* Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Метод. рек. М 2005; 49.
26. *Суслина З.А., Федин А.И., Румянцева С.А., Танашян М.М., Скоромец А.А., Никитина В.В., Кравчук А.А., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Кухцевич И.И., Золкорняев И.Г., Коваленко С.Н., Белоногов М.А.* Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии — хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова 2005; 3: 6: 7—14.
27. *Суслина З.А., Танашан М.М., Румянцева С.А. и др.* Коррекция астено-невротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования). Поликлиника 2007; 1: 21—24.
28. *Суслина З.А., Румянцева С.А., Танашян М.М., Скоромец А.А., Клочева Е.Г., Федин А.И., Коваленко А.Л., Силина Е.В., Шоломов И.И.* Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга. Журн неврол и психиат 2011; 111: 3: 25—30.
29. *Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Густов А.В., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Никитин О.Е., Жулев Н.Н. Стулин И.Д., Котов С.В., Агафьина А.С.* Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией мозга. Врач 2006; 13: 68—74.
30. Цитофлавин: Сб. науч. статей, опубл. в 2006—2007 гг. СПб: НПФ «Полисан» 2008; 176.
31. *Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.* Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы. Современные наукоемкие технологии 2006; 6: 28—34.
32. *Crimi E., Sica V., Williams-Ignarro S., Zhang H., Slutsky A.S., Ignarro L.J., Napoli C.* The role of oxidative stress in adult critical careю Free Radical Biology & Medicine 2006; 40: 398—406.
33. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Free radicals in biology and medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University Press 2007; 851.
34. *Kontos H.* Oxygen radicals in cerebral ischemia. 2001 Willis Lecture. Stroke 2001; 32: 2712—2716.
35. *Maiese K., Chong Z., Hou J., Shang Y.* Oxidative stress: Biomarkers and novel therapeutic pathways. Exp Gerontol 2010; 45: 3: 217—234.
36. *Niizuma K., Endo H., Chan P.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. J Neurochem 2009; 109: 133—138.
37. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39: 1: 44—84.