

Фармакологическая нейропротекция при внутримозговых кровоизлияниях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

Н.С. ТИХОНОВ¹, Г.П. ПЛОТНИКОВ^{2*}, В.В. КРАСНОВ¹, Е.В. ГРИГОРЬЕВ², Д.Л. ШУКЕВИЧ²

¹ГБОУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиодиспансер им. акад. Л.С. Барбараша», Кемерово, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности фармакологической нейропротекции белково-пептидными и метаболитическими препаратами в комплексной интенсивной терапии при внутримозговых кровоизлияниях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. **Материал и методы.** Обследовали 28 пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергнутых хирургическому лечению внутримозговых гематом, которые находились на искусственной вентиляции легких. Из них 16 больных (основная группа) дополнительно к базовой терапии получали целлекс (0,2 мг 1 раз в сутки подкожно), 12 (группа сравнения) — цитофлавин (10 мл внутривенно капельно). Оценивались показатели центральной гемодинамики; уровень внутричерепного давления; непрерывные показатели линейной скорости кровотока; тяжесть состояния по SOFA; маркеры повреждения головного мозга (белок S-100-β), антиоксидантной активности (супероксиддисмутазы), глутатионпероксидазы в системном кровотоке и яремной вене со стороны поражения; летальность в группах, длительность пребывания в реанимационной палате и госпитальный койко-день. **Результаты и заключение.** Внутричерепная гипертензия в обеих группах стремилась к субнормальным показателям на 3—5-е сутки. Вазоспазм был быстрее (на 3-и сутки) купирован у пациентов группы сравнения по сравнению с основной (174 [152; 189] и 205 [182; 219] см/с соответственно). В группе целлекса наблюдалась меньшая степень церебрального повреждения по концентрации белка S100. Антиоксидантная активность при межгрупповом сравнении в группе цитофлавина была достоверно выше. У больных группы целлекса был выявлен больший регресс неврологического дефицита по шкале NIHSS ($p=0,025$). Летальность была сопоставима в обеих группах, как и реанимационный койко-день; госпитальный период незначимо короче в группе целлекса. Таким образом, целесообразно добавление в стандартизованную схему интенсивной терапии после хирургического лечения внутримозговых гематом у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как антиоксидантных, так и нейропептидных фармакологических нейропротекторов.

Ключевые слова: нейропротекция, внутримозговые кровоизлияния, мультифокальный атеросклероз, антиоксиданты, нейропептиды.

Pharmacological neuroprotection for intracerebral hemorrhages in patients with polyvascular disease

N.S. TIKHONOV, G.P. PLOTNIKOV, V.V. KRASNOV, E.V. GRIGORYEV, D.L. SHUKEVICH

Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary Kemerovo, Russia; State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

Objective. To evaluate the efficacy of pharmacological neuroprotection with protein, peptide and metabolic drugs as a part of basic intensive therapy for intracerebral hemorrhages in patients with polyvascular disease (PolyVD). **Material and methods.** Twenty-eight male patients with PolyVD referred to surgical treatment of intracerebral hemorrhages, who were on mechanical ventilation and received basic intensive care, were included in a single center prospective observational study. All patients were assigned either to routine daily i/v infusions of 10 ml cytoflavin in 0.9% sodium chloride solution for 10 days ($n=12$) or 0,2 mg daily of cellex subcutaneously ($n=16$). Central hemodynamics, intracranial pressure, and continuous indicators of the linear velocity of blood circulation were assessed. All patients underwent SOFA scoring. The markers of brain damage, including protein S-100-β (ng/l), antioxidant enzyme activity of superoxide dismutase (SOD) U/gr/Hb, glutathione peroxidase (U/gr/Hb) in the systemic circulation and jugular vein on the lesion side were determined. The length of stay in the intensive care unit and the number of nights were calculated. Mortality was assessed in both groups. **Results.** Intracranial hypertension in both groups tended to subnormal parameters by 3—5 days. Vasospasm was reduced more rapidly (by the 3rd day) in the cytoflavin group compared to the cellex group (174 [152; 189] vs. 205 [182; 219], respectively). The latter demonstrated the less extent of cerebral damage according to S100 protein concentration. A comparative analysis showed that the antioxidant activity was significantly higher in the cytoflavin group. The cellex group demonstrated a pronounced trend towards the regression of neurological deficit on the NIHSS ($p=0,025$). The number of fatal outcomes and nights spent in the ICU were similar in both groups. The in-hospital stay was insignificantly shorter in the cellex group. **Conclusion.** It is recommended to add both antioxidant and neuropeptide pharmacological neuroprotectors in the routine intensive therapy for treating intracerebral hematomas in patients with PolyVD after surgical management.

Keywords: neuroprotection, intracerebral hemorrhages, polyvascular disease, antioxidants, neuropeptides.

Фармакологическая нейропротекция предполагает применение препаратов, предотвращающих и/или замедляющих окислительные/молекулярные повреждающие ишемические факторы [1]. В настоящее время к препаратам, потенциально эффективным в остром периоде ишемического повреждения головного мозга, чаще всего относят метаболические антиоксиданты и нейропептиды [2]. Из первых наиболее часто применяется цитофлавин, суммирующий активацию сукцинатдегидрогеназы, энергетическую функцию янтарной кислоты, стимуляцию клеточного дыхания никотинамидом [3, 4]. Вторым перспективным препаратом считается целлекс. Его действие в остром периоде ишемии обусловлено торможением возбуждающих аминокислот (аспартат и глутамат), что приводит к уменьшению повреждения в зоне пенумбры за счет снижения проапоптотических факторов и активации аутофагии [5–8]. Ряд авторов [9, 10], получивших положительные результаты в экспериментах, в дальнейшем не показали доказательной эффективности нейропротекторов в клинической практике.

Цель исследования — оценка эффективности фармакологической нейропротекции белково-пептидными и метаболическими препаратами в комплексной интенсивной терапии при внутримозговых кровоизлияниях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование были включены 28 последовательно поступавших в клинику пациентов-мужчин, подвергнутых хирургическому лечению внутримозговых гематом. *Критерии включения:* мужской пол, наличие письменного информированного согласия, подписанного ближайшими родственниками (из-за крайней тяжести состояния пациента); диагноз «внутримозговая гематома» (геморрагический инсульт или разрыв аневризмы внутримозговых артерий в соответствии с критериями МКБ-10), подтвержденный данными компьютерной томографии (КТ) головного мозга; наличие мультифокального атеросклероза, подтвержденного данными объективных исследований (коронарография, дуплексное сканирование); госпитализация и оперативное лечение (дренирование гематомы, клипирование аневризм) в течение первых 24 ч после события.

Критерии исключения: женский пол; уровень сознания ниже 5 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ); наличие у пациента заболеваний или состояний, указанных в противопоказаниях к назначению препаратов; хроническая печеночная или почечная недостаточность; предшествующая нейротропная метаболическая терапия в срок до 14 сут перед госпитализацией; летальный исход в течение 7 сут наблюдения в палате реанимации.

Все пациенты находились на продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме нормовентиляции (FiO_2 40% при индексе оксигенации не менее 280) с контролем etCO_2 (38–40 мм рт.ст.). Стандартизованная базовая интенсивная терапия включала коррекцию системной гемодинамики, достижение нормоволемии (при скорректированной анемии $80 < \text{Hb} < 130$ г/л) инфузией 20–30 мл/кг/сут сбалансированных ионных растворов, поддержание нормотермии (36–37,2 °С), седацию (1-е сутки тиопентал, в дальнейшем пропофол) методом титрования эффекта для достижения уровня 55–60 по BIS (обеспечивает синхро-

низацию с ИВЛ без релаксантов), комбинированную парентерально/зондовую нутритивную поддержку (25–30 ккал/кг/сут).

Пациенты случайным образом были разделены на две группы по характеру применяемой фармакопротекции: 16 пациентов (основная группа) дополнительно к базовой терапии получали целлекс (АО «Фарм-Синтез», Россия) 0,2 мг 1 раз в сутки подкожно, 12 больных (группа сравнения) — цитофлавин («Полисан», Россия) 10 мл ежедневно с 1-х суток послеоперационного периода внутривенно капельно в течение 10 сут. Группы были сопоставимы по основным клинико-антропометрическим данным (табл. 1). Оценка выраженности неврологического дефицита при неврологической паузе в седации проводилась по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) на 1, 3 и 7-е сутки наблюдения. Мониторинг включал: общеклинические лабораторные данные, в том числе газовый состав венозной и артериальной крови; определение показателей центральной гемодинамики (монитор ISM4113K, «Nihon Kohden», Япония) с расчетом доставки/потребления кислорода (DO_2/VO_2); уровень внутричерепного давления (монитор «Spiegelberg», Германия; полный объем мониторинга исследуемых показателей был обеспечен у 19 (67,9%) пациентов, что было обусловлено отсутствием возможности или необходимости установки датчиков внутричерепного давления); непрерывные показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) (аппарат для транскраниальной доплерографии Ангиодин Универсал, «БИОСС», Россия); оценку тяжести состояния больных по шкале оценки органной недостаточности в динамике (Sequential Organ Failure Assessment — SOFA); биохимические прогностические маркеры: повреждения головного мозга — белок S-100- β (S100, нг/л), антиоксидантной активности — супероксиддисмутазу (СОД, Ед/гр/Нб), глутатионпероксидазу (ГП, Ед/гр/Нб) в системном кровотоке и яремной вене со стороны поражения. Оценивались летальность в группах, длительность пребывания в реанимационной палате и госпитальный койко-день для выживших пациентов.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Для статистического анализа использовали программу Statistica 10. Данные представили в виде медианы и интерквартильного размаха ($\text{Me} [Q_{25}; Q_{75}]$), если не указано другое. Для меж- и внутригруппового сравнения использовали непараметрические методы (Манна—Уитни, Вилкоксона). Статистически значимыми различия считали при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении в отделение реанимации состояние пациентов обеих групп оценивалось как крайне тяжелое, с высоким риском летального исхода. На фоне проводимой комплексной интенсивной терапии к 7-м суткам наблюдения состояние стабилизировалось без достоверных различий на этапах исследования при межгрупповом сравнении (табл. 2).

Показатели центральной гемодинамики характеризовались гипердинамическим типом, переходящим к нормальному с 3-х суток терапии, и значимо не отличались в обеих группах. Общее периферическое сосудистое сопро-

Таблица 1. Клинико-антропометрические характеристики пациентов обеих групп

Показатель	Группа сравнения (n=12)	Основная группа (n=16)
Возраст, годы, M (min; max)	58,9 (38; 72)	61,1 (40; 69)
Масса тела, кг, M (min; max)	74,7 (51; 112)	72,9 (53; 110)
ШКГ, баллы, M (min; max)	7,8 (3; 9)	7,1 (3; 10)
Геморрагический инсульт, n (%)	7 (58,3)	9 (56,3)
Аневризма внутримозговых артерий, n (%)	5 (41,7)	7 (43,7)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	8 (66,7)	11 (68,75)
Поражение брахиоцефальных артерий >50%, n (%)	10 (83,3)	13 (81,25)
Поражение брюшного отдела аорты и артерии нижних конечностей, n (%)	3 (25)	5 (31,25)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	5 (41,7)	6 (37,5)

Таблица 2. Оценка тяжести состояния пациентов обеих групп по шкале SOFA в динамике, баллы

Группа	Исходно	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	$P_{1/3}$	$P_{1/7}$	$P_{исх/7}$
Основная (n=16)	10 [8; 14]	11 [7; 12]	10 [7; 11]	6 [5; 10]		<0,05	0,01
Сравнения (n=12)	11 [8; 15]	11 [8; 12]	9 [6; 10]	7 [5; 10]	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. $P_{1/3}$, $P_{1/7}$, $P_{исх/7}$ — при внутригрупповом сравнении на этапах исследования.

Таблица 3. Сердечный выброс, частота сердечных сокращений и общее периферическое сопротивление сосудов у пациентов обеих групп в динамике (M±σ)

Этап исследования	Основная группа (n=16)			Группа сравнения (n=12)		
	сердечный выброс, л/мин	частота сердечных сокращений, уд/мин	общее периферическое сопротивление сосудов, дин·см/см ⁵ ·м ²	сердечный выброс, л/мин	Частота сердечных сокращений, уд/мин	общее периферическое сопротивление сосудов, дин·см/см ⁵ ·м ²
Исходно	7,9±5,2	118±21	251,2±36,1	8,6±4,4	124±19	238,4±42,4
1-е сутки	7,6±4,05	116±18	211,5±42,9	8,2±3,6	112±22	205±48,0
3-и сутки	6,6±2,5	98±18	199,8±31,9	55,5±3,3	92±12	186,4±36,2
7-е сутки	5,2±2,7	94±10	166±44,15	4,1±3,3	86±14	156,2±52,5

Таблица 4. Уровень белка S-100-β у пациентов обеих групп в динамике, нг/л

Группа	Исходно	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	$P_{1/3}$	$P_{1/7}$	$P_{3/7}$	$P_{исх/7}$
Основная (n=16)	416,1 [269,5; 440,8]	247,2 [222,9; 284,7]	160,9 [144,4; 191,3]	93,2 [82,9; 107,1]	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01
Сравнения (n=12)	399,4 [272,3; 434,5]	299,2 [264,3; 330,8]	225,6 [199,2; 259,1]	122,7 [105,9; 146,3]		<0,01	<0,01	<0,01
<i>p</i>		<0,05	<0,01	<0,01				

Примечание. Здесь и в табл. 5—7: $P_{1/3}$, $P_{1/7}$, $P_{3/7}$, $P_{исх/7}$ — при внутригрупповом сравнении на этапах исследования; *p* — при межгрупповом сравнении на этапах исследования.

тивление нормализовалось пропорционально снижению потребности в вазопрессорной и/или инотропной поддержке (табл. 3).

Исходная внутричерепная гипертензия в обеих группах стремилась к субнормальным показателям к 3—5-м послеоперационным суткам, без достоверного отличия по темпу снижения на этапах исследования (рис. 1).

В то же время явления вазоспазма были быстрее купированы в группе сравнения (3 сут против 7 сут в основной группе). Так, при исходно высокой ЛСК по средней мозговой артерии в обеих группах (267 [243; 330] см/с в группе сравнения и 273 [240; 332] см/с в основной группе) на 3-и сутки в группе больных, получавших цитофлавин, были отмечены практически нормальные значения — 174 [152; 189] см/с по сравнению с больными, лечеными целлексом — 205 [182; 219] см/с ($p=0,033$) (рис. 2).

Поскольку белок S-100-β, присутствующий в системном кровотоке, указывает на повреждение гематоэнцефалического барьера, то его уровень может служить маркером

степени церебрального поражения. При внутригрупповом сравнении в обеих группах логично исходно высокие и сопоставимые показатели S100 достоверно снижались в течение 7 сут наблюдения, при этом в основной группе уже к 3-м суткам снижение достигало значимых величин, а к 7-м — референсных значений (<105 нг/л). При межгрупповом сравнении основная группа продемонстрировала меньшую степень церебрального повреждения уже с первых суток начала лечения и оставалась такой на всем протяжении исследования (табл. 4).

При определении показателей антиоксидантной активности в системном кровотоке у 5 пациентов (3 в основной группе и 2 в группе сравнения) на 3-и сутки было выявлено увеличение исходных значений: по значениям СОД в среднем с 2,4 до 9,6 Ед/гр/Нв, по значениям ГП в среднем с 93,3 до 246,5 Ед/гр/Нв. Повышение концентрации этих ферментов совпадало по времени с развитием острых коронарных событий (инфаркт миокарда, тромбоз стента) у больных, что было расценено как реакция

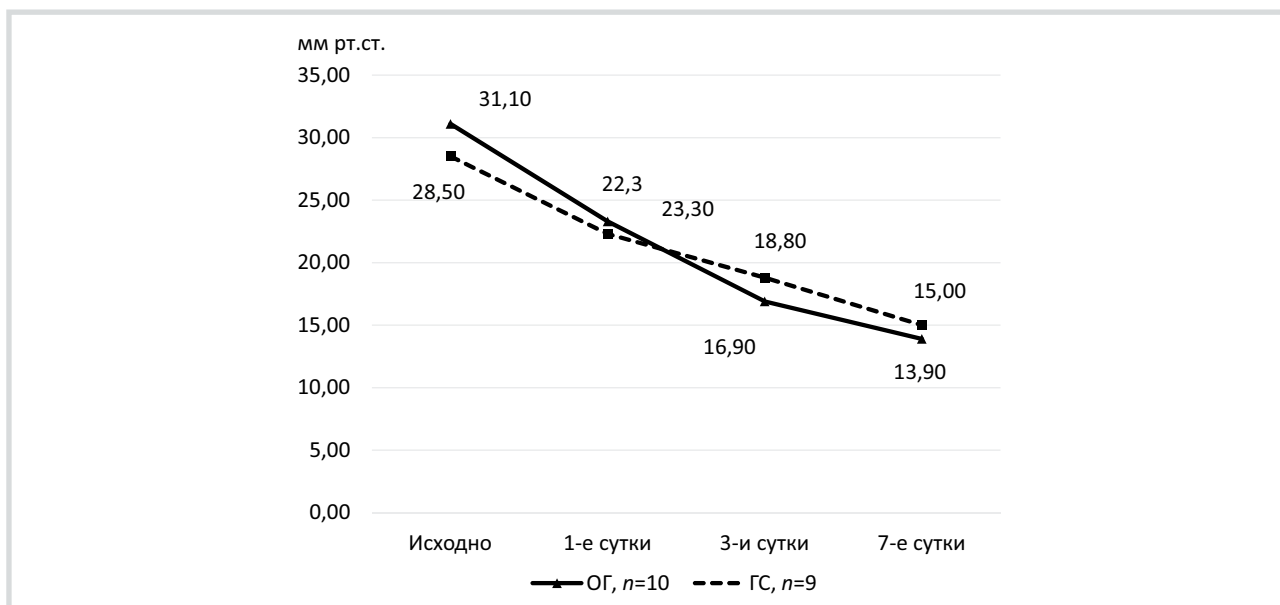


Рис. 1. Внутричерепное давление в группах пациентов на этапах исследования.

Здесь и на рис. 2: ГС — группа сравнения; ОГ — основная группа.

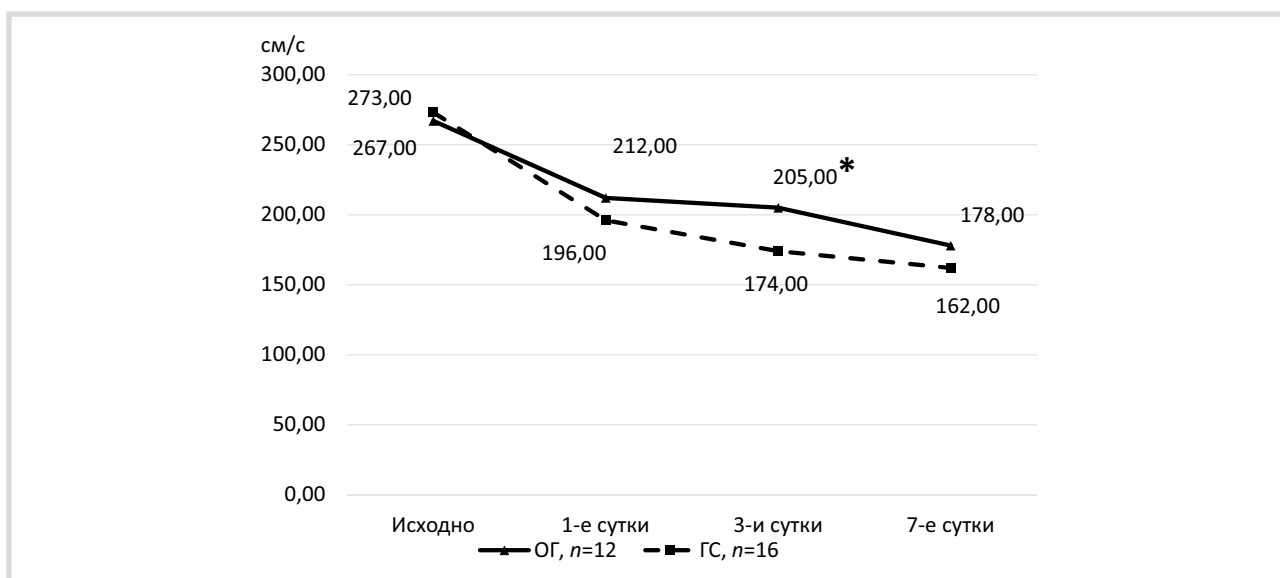


Рис. 2. ЛСК на средней мозговой артерии у обследованных пациентов обеих групп на этапах исследования.

* — $p < 0,05$.

на повреждение миокарда. Данные показатели были исключены из анализа и в дальнейшем оценивались только показатели крови из яремной вены со стороны поражения. Значения СОД значительно повышались с 1-х суток и оставались повышенными в течение всего наблюдения только в группе сравнения. При межгрупповом сравнении значимое различие с основной группой наблюдалось на 3-и сутки терапии, хотя и в этой группе антиоксидантная активность была стабильно умеренно повышенной (табл. 5).

Более значимая динамика была отмечена по показателям ГП — в обеих группах уверенный рост значений был выявлен с начала лечения, но при межгрупповом сравне-

нии в группе цитофлавина активность была достоверно выше (табл. 6).

Полученные лабораторные данные подтверждаются и клиническими результатами — достоверным уменьшением значений по NIHSS в основной группе к 3-м суткам, в группе сравнения к 7-м суткам ($p=0,03$ и $p=0,025$ соответственно). При межгрупповом сравнении в основной группе продемонстрирован больший регресс неврологического дефицита (табл. 7).

Летальность, причинами которой в большинстве случаев были поздние гнойно-септические осложнения с полиорганной недостаточностью, в обеих группах была сопоставима: 5 (31,25%) случаев в основной группе и 4 (33,3%) — в

Таблица 5. Уровень СОД у пациентов обеих групп в динамике, Ед/г/Нб

Группа	Исходно	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	$P_{3/7}$	$P_{исх/7}$
Основная ($n=13$)	2,44 [2,12; 2,65]	2,71 [2,67; 2,91]	2,92 [2,78; 3,25]	2,85 [2,74; 3,33]		
Сравнения ($n=10$)	2,39 [2,19; 2,66]	2,98 [2,72; 3,15]	3,91 [3,61; 4,15]	3,03 [2,78; 3,22]	<0,05	<0,05
p			<0,05			

Таблица 6. Уровень ГП у пациентов обследуемых групп в динамике, Ед/г/Нб

Группа	Исходно	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	$P_{1/3}$	$P_{1/7}$	$P_{3/7}$	$P_{исх/7}$
Основная ($n=13$)	89,9 [85,1; 100,3]	90,3 [85,8; 92,4]	97,9 [92,3; 100,3]	102,7 [98,4; 103,6]	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Сравнения ($n=10$)	96,3 [84,8; 102,3]	112,9 [109,1; 114,7]	159,6 [151,6; 162,3]	154,9 [149,8; 156,1]	<0,01	<0,01		<0,01
p		<0,01	<0,01	<0,01				

Таблица 7. Динамика неврологических нарушений у обследуемых пациентов по шкале NIHSS, баллы

Группа	Исходно	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	$P_{1/3}$	$P_{1/7}$	$P_{3/7}$	$P_{исх/7}$
Основная ($n=16$)	15,1 [11,9; 20,7]	14,9 [11,2; 19,1]	12,7 [8,3; 12,9]	9,9 [7,45; 10,6]	<0,05	0,01	<0,05	0,01
Сравнения ($n=12$)	15,8 [12,2; 21,6]	15,2 [11,5; 19]	14,6 [9,9; 14,5]	11,3 [9,1; 13,4]		0,05		<0,05
p			<0,05	<0,05				

группе сравнения. Для выживших пациентов также была сопоставима длительность пребывания в отделении реанимации: 14,3 [8,1; 15,7] и 14,7 [8,2; 16,2] сут соответственно, госпитальный период незначимо короче был в основной группе, чем в группе сравнения (27,5 [17,9; 34,6] и 25,7 [18,3; 32,1] сут соответственно; $p=0,0475$).

Обсуждение

Критические состояния с очаговыми или генерализованными нарушениями мозговых функций у пациентов с мультифокальным атеросклерозом отягощаются нарушениями механизма обеспечения потребностей головного мозга в кислороде и его адекватной перфузии, что наиболее ярко проявляется при поражении брахиоцефальных и внутримозговых артерий [11]. Отдельной проблемой остается лечение неврологических осложнений у этой категории больных после оперативных вмешательств [12, 13]. В целом категорию пациентов с мультифокальным атеросклерозом отличает многофакторность этиологии неврологических осложнений, а острые нарушения мозгового кровообращения продолжают превалировать в структуре всех цереброваскулярных расстройств [14].

В дополнение к стандартным методам лечения в последние годы существенное место занимает применение антиоксидантных и нейропептидных препаратов [4]. За счет улучшения тканевого дыхания и повышения эргономичности клеток цитофлавин неоднократно демонстрировал улучшение показателей мозгового кровообращения, проявившихся снижением госпитальной летальности, более быстрой активацией сознания, уменьшением выраженности неврологической симптоматики [15–17]. Цитофлавин в комплексе интенсивной терапии в остром периоде не вызывал гемодинамических реакций у пациентов с нестабильной гемодинамикой и обеспечивал большую ней-

родинамику за счет стимуляции процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов [15–18], поэтому пациенты с рутинным применением этого препарата были приняты за группу сравнения.

В настоящем исследовании при стандартном течении послеоперационного периода клинико-биохимические показатели отражали более быстрое восстановление неврологического статуса после операции на внутримозговых артериях с использованием препарата целлекс, что подтвердилось как динамикой оценки неврологического статуса по NIHSS ($p=0,033$), так и значимо низкими значениями нейроспецифического маркера повреждения мозга — белка S-100-β (к 3-м суткам; $p<0,01$). Это особенно важно, так как к этому сроку в других работах [1, 6] отмечался пик развития когнитивного дефицита. Аналогичный результат был получен и другими авторами [19] при применении целлекса у больных после острого нарушения мозгового кровообращения.

Таким образом, нейропротективный эффект целлекса позволяет начинать активные реабилитационные мероприятия на более раннем этапе послеоперационного периода.

Существовавшие определенные опасения в плане гемодинамической нестабильности или геморрагических осложнений у пациентов с мультифокальным атеросклерозом не подтвердились — примененные нейропротекторы обеспечивали стабильный гемодинамический профиль и не влияли на частоту геморрагических осложнений.

Проведенное исследование показало целесообразность добавления в стандартизованную схему интенсивной терапии после хирургического лечения внутримозговых гематом у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как антиоксидантных, так и нейропептидных фармакологиче-

ских нейропротекторов с позиции церебральной гемодинамики, ограничения церебрального повреждения и регресса неврологической симптоматики. Однако наиболее перспективным представляется изучение комплексной нейропротекции, включающей применение не только фармаконейропротекторов, но и искусственной терапевтической гипотермии, селективной химической ангиопластики.

Исследование проводилось в рамках поискового научного исследования «Защита головного мозга при реконструктивных операциях по поводу мультифокального атеросклероза». Спонсорская поддержка фирмами-производителями не оказывалась.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):363-369. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>
- Камчатнов П.Р. Основные принципы ведения больного, перенесшего инсульт. *Фарматека*. 2012;9:43-46. [Kamchatnov PR. Basic principles of management of a patient who has suffered a stroke. *Pharmateka*. 2012;9:43-46. (In Russ.)].
- Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крысы; коррекция с помощью препарата целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):34-39. [Romanova GA, Shakova FM, Barskov IV, Stelmashuk EV, Petrov TV, Sokolov MA. Functional and morphological damage in focal ischemia of the pre-frontal cerebral cortex of rats; correction with the help of the drug tsellex. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakov*. 2011;111(5):34-39. (In Russ.)].
- Liao L, Pilotte J, Xu T, Wong CC, Edelman GM, Vanderklisch P, Yates JR 3rd. BDNF induces widespread changes in synaptic protein content and up-regulates components of the translation machinery: an analysis using high-throughput proteomics. *J Proteome Res*. 2007;6(3):1059-1071.
- Сайко Ю.В., Маркина Л.Д. Цитохимия апоптоза в очаге гипервозбудимости при экспериментальной эпилепсии. *Фундаментальные исследования*. 2012;5(2):342-345. [Saiko YuV, Markina LD. Cytochemistry of apoptosis in a hyperexcitability spot in experimental epilepsy. *Fundam Research*. 2012;5(2):342-345. (In Russ.)].
- Arai K, Lok J, Guo S, Hayakawa K, Xing C, Lo EH. Cellular mechanisms of neurovascular damage and repair after stroke. *J Child Neurol*. 2011;26(9):1193-1198. <https://doi.org/10.1177/0883073811408610>
- Del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med*. 2010;267(2):156-171. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02199.x>
- Kushner EJ, MacEneaney OJ, Weil BR, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Aging is associated with a proapoptotic endothelial progenitor cell phenotype. *J Vasc Res*. 2011;48(5):408-414. <https://doi.org/10.1159/000324837>
- Medina RJ, O'Neill CL, Sweeney M, Guduric-Fuchs J, Gardiner TA, Simpson DA, Stitt AW. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med Genomics*. 2010;3:18. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-18>
- Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;1(1):41-50. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Sergeev DV, Maximova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: a search for life on Mars or a promising direction of treatment? *Acute Disorders of Cerebral Circulation*. 2015;1(1):41-50. (In Russ.)].
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2013;44:870-947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(8):1-10. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint action. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakov*. 2007;107(8):1-10. (In Russ.)].
- Tanaka H, Katura T. Classification of change detection and change blindness from near-infrared spectroscopy signals. *J Biomed Opt*. 2011;16(8):087001. PMID: 21895328. <https://doi.org/10.1117/1.3606494>
- Ghanayem NS, Mitchell ME, Tweddell JS, Hoffman GM. Monitoring the brain before, during and after cardiac surgery to improve longterm neurodevelopmental outcomes. *Cardiol Young*. 2006;16(3):103-109. PMID: 17378048. <https://doi.org/10.1017/S1047951106000837>
- Послеоперационная когнитивная дисфункция и принципы церебропротекции в современной анестезиологии*. Учебное пособие для врачей. Под ред. Овезова А.М. М.: Тактик-Студио; 2015. [Ovezov AM, editor. *Postoperative cognitive dysfunctions and postoperative cerebroprotection principles in modern anesthesiology*. Tutorial for doctors. M.: Taktik-Studio Publ.; 2015. (In Russ.)].
- Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Кухтевич И.И., Золкормяев И.Г., Белоногов М.А. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга. *Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова*. 2005;1:13-19. [Fedin AI, Rumyantseva SA, Piradov MA, Skoromets AA, Parfenov VA, Klocheva EG, Sholomov II, Kukhtsevich II, Zolkornyaev IG, Belonogov MA. Efficacy of the neurometabolic titer of cytoflavin in cerebral infarcts. *Vestnik SPb GMA im. I.I. Mechnikov*. 2005;1:13-19. (In Russ.)].
- Шабанов П.Д. *Цитофлавин в лечении астенических состояний*. СПб.: ВМедА; 2012. [Shabanov PD. *Tsitoflavin in the treatment of asthenic conditions*. SPb.: WMEDA; 2012. (In Russ.)].
- Zarubina IV, Lukk MV, Shabanov PD. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(3):336-339. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5>
- Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):22-26. [Pizova NV, Sokolov MA, Izmailov IA. Zelleks in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident: the results of a Russian multicentre comparative open clinical study. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakov*. 2014;114(5):22-26. (In Russ.)].