

Окислительный стресс и антиоксидантная защита при нарушениях мозгового кровообращения

© М.М. ТАНАШЯН, М.Ю. МАКСИМОВА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

На современном этапе достигнут большой прогресс в понимании механизмов развития церебральной ишемии. Это стало возможным благодаря достижениям теоретических дисциплин, в связи с чем сформировался общебиологический подход в изучении патогенеза острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК). Раскрытие путей свободнорадикального окисления при ишемии мозга позволило обосновать и разработать терапевтические стратегии с применением препаратов, обладающих антиоксидантной и нейропротективной активностью. В статье представлены собственные данные эффективности применения препарата Милдронат у пациентов с НМК.

Ключевые слова: нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт, окислительный стресс, антиоксидантная терапия, Милдронат.

Информация об авторах:

Танашян М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Максимова М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Автор, ответственный за переписку: Танашян М.М. — e-mail: m_tanashyan2004@mail.ru

Как цитировать:

Танашян М.М., Максимова М.Ю. Окислительный стресс и антиоксидантная защита при нарушениях мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(12):1–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241241211>

Oxidative stress and antioxidant protection in disorders of cerebral circulation

© М.М. TANASHYAN, M.YU. MAKSIMOVA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

At the present stage, great progress has been achieved in understanding the mechanisms of the development of cerebral ischemia. This became possible due to the achievements of theoretical disciplines, in connection with which the general biological approach was formed in the study of pathogenesis of acute and chronic cerebrovascular disorders (CVD). The discovery of pathways of free radical oxidation in cerebral ischemia made it possible to substantiate and develop therapeutic strategies using drugs with antioxidant and neuroprotective activity. The article presents our own data on the effectiveness of Mildronat in patients with CVD.

Keywords: disorders of cerebral circulation, ischemic stroke, oxidative stress, antioxidant therapy, Mildronat.

Information about the authors:

Tanashyan M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Maksimova M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Corresponding author: Tanashyan M.M. — e-mail: m_tanashyan2004@mail.ru

To cite this article:

Tanashyan MM, Maksimova MYu. Oxidative stress and antioxidant protection in disorders of cerebral circulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(12):1–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20241241211>

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) занимают важное место среди причин смертности, длительной нетрудоспособности современного человека, снижения его интеллектуального потенциала, вплоть до деменции и деградации лич-

ности [1]. Окислительный стресс — патологический процесс, при котором в организме накапливаются активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы, вызывая повреждение клеточных структур, включая ДНК, белки и липиды [2, 3].

Понимание роли молекул радикалов в клеточной биологии значительно изменилось, поскольку была показана их решающая роль как необходимых модуляторов в различных внутриклеточных сигнальных процессах. Синглетный кислород и гидроксильные радикалы участвуют в модуляции ключевых сигнальных путей, таких как каскад фосфорилирования и экспрессия генов. Свободные радикалы участвуют в активации факторов транскрипции и регуляции иммунного ответа. Наряду с другими фундаментальными клеточными процессами они участвуют в модуляции апоптоза, антиоксидантного ответа и гомеостаза кальция. По мере углубления знаний в этой области стало известно, что молекулы радикалов являются основными регуляторами клеточной сигнальной сети, дисфункция которых может приводить к различным заболеваниям и патологическим состояниям. Длительное и неконтролируемое образование радикалов может способствовать развитию окислительного стресса и последующему повреждению биомолекул [4].

Для поддержания баланса между прооксидантами и антиоксидантами существует антиоксидантная система, включающая такие ферменты, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, действие которых направлено на утилизацию супероксида, перекиси водорода и синглетного кислорода соответственно. В тех случаях, когда продукция АФК подавляет упомянутые защитные механизмы, в биомолекулах могут запускаться патологические процессы. Так, одна клетка ежедневно продуцирует от 1 до 3 млрд молекул радикалов, что обуславливает значимость антиоксидантных и восстановительных механизмов в регуляции клеточного гомеостаза [5].

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция являются одними из основных процессов, развивающихся при ишемическом инсульте, которые активируют различные патологические пути, приводящие к деструкции клеточных мембран и гибели клеток [4]. Вследствие ишемии и резкого снижения синтеза АТФ в нейронах происходит повышение содержания ионов Na^+ и Ca^{2+} . Ионный дисбаланс приводит к накоплению глутамата и эксайтотоксичности, приводящей к митохондриальной дисфункции и способствующей дальнейшему высвобождению кальция из митохондрий [6, 7]. Активация глутаматного каскада приводит к перевозбуждению большого количества NMDA-рецепторов, выработке АФК и нарушению ионного транспорта в митохондриях нейронов. Ионотропные рецепторы обеспечивают поступление Ca^{2+} в клетку, а метаболитные — высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточного депо [6, 8, 9]. Окислительный стресс и накопление Ca^{2+} в митохондриальном матриксе увеличивают проницаемость внутренней митохондриальной мембраны, что способствует нарушению митохондриального мембранного потенциала с последующими изменениями процессов окислительного фосфорилирования и прогрессирующим истощением АТФ [10]. Патогенетическое значение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижения антиоксидантной активности при гипоксических и ишемических состояниях продемонстрировано в модельных экспериментальных и клинико-биохимических исследованиях [2, 11].

Среди причин неудач клинического применения нейротропных препаратов, доказавших свою эффективность в эксперименте, следует отметить ряд факторов: недостаточную релевантность экспериментальных моделей очаговой и глобальной ишемии мозга, гетерогенность причин и значительную коморбидность ишемического инсульта.

В исследованиях, проведенных в Научном центре неврологии, нами было изучено состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза крови у 412 пациентов с острыми и хроническими формами НМК. Выявлено увеличение уровня гидроперекисей и способности липопротеинов к окислению, снижение их резистентности к окислению, а также повышение концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, коррелирующее с объемом и тяжестью поражения. Представленные результаты свидетельствуют об активации процессов свободнорадикального окисления у пациентов с НМК на фоне нарастающего угнетения эндогенной антиоксидантной защиты [12].

Успешное и эффективное применение ингибиторов ПОЛ, антирадикальных и антиоксидантных средств при ишемических поражениях мозга в эксперименте явилось основанием для поиска фармакологических средств, способных корректировать уровень свободнорадикальных метаболитов при НМК [13–15]. Очевидно, что особенности структурно-функциональной организации мозга, наличие гематоэнцефалического барьера, своеобразие физиологической антиоксидантной системы головного мозга налагают существенные ограничения на выбор лекарственных препаратов для клинического применения.

На сегодняшний день в Научном центре неврологии накоплен достаточно большой опыт клинического применения препарата Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний), созданного в Институте органического синтеза в Латвии под руководством И.Я. Кальвиньша. Милдронат является азо-аналогом гамма-бутиробетаина и конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы. Снижение концентрации карнитина тормозит проникновение жирных кислот в митохондрии и предупреждает накопление продуктов бета-окисления в клетках [16, 17].

В открытое сравнительное исследование по изучению эффективности Милдроната при лечении пациентов с ишемическим инсультом в каротидной системе были включены 60 пациентов в возрасте от 42 до 75 лет. Лечение начинали в первые 24–48 ч от момента возникновения неврологической симптоматики. Пациенты основной группы ($n=30$) получали Милдронат в дозе 1000 мг внутривенно в течение 20 дней, затем — внутрь по 1000 мг в день в течение 8 нед. Пациенты группы сравнения ($n=30$) в течение 20 дней получали внутривенно декстран-40. Применение ноотропных, психотропных и вазоактивных препаратов на протяжении всего периода лечения не допускалось. В период исследования разрешалось применение антигипертензивных и антиагрегантных препаратов. При необходимости проводилось также лечение сахарного диабета. На момент начала исследования не удалось выявить статистически значимых различий между двумя группами пациентов. Эффективность Милдроната оценивалась с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS), индекса Бартел, модифицированной шкалы Рэнкина, нейропсихологического исследования. По данным исследования Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции апо-В-липопротеинов сыворотки крови, до начала лечения у всех пациентов выявлено существенное повышение интенсивности ПОЛ. К концу острого периода ишемического инсульта на фоне лечения Милдронатом отмечено снижение уровня гидроперекисей и увеличение резистентности липопротеинов к Fe^{2+} -индуцированному свободнорадикальному окислению, что свидетельствует о повыше-

нии эндогенного антиоксидантного резерва и устойчивости ткани мозга к гипоксии. По завершении курса терапии Милдронатом основными показателями эффективности лечения являлись улучшение общего состояния, повышение активности, уменьшение степени неврологических нарушений (рис. 1) и инвалидизации (рис. 2, 3), улучшение темпа психической деятельности, показателей внимания, кратковременной и оперативной слухоречевой памяти (рис. 4, 5).

Таким образом, при исследовании применения Милдроната у пациентов с ишемическим инсультом нами установлен высокий нейропротективный потенциал, реализуемый в том числе через антиоксидантный эффект препарата, что открывает возможности эффективной коррекции свободнорадикальных процессов, неврологических и когнитивных нарушений в острый и восстановительный период НМК [18].

Одним из основных факторов риска сосудистой деменции является атеросклероз, развитие которого тесно связано с окислительным стрессом, приводящим к ро-

сту атеросклеротических бляшек и, вероятно, играющим значительную роль в развитии сосудистой деменции [19]. Критическим фактором, способствующим развитию атеросклеротических бляшек, является нарушение регуляции оксида азота (NO). NO образуется в результате превращения L-аргина в L-цитруллин в присутствии кофакторов, включая тетрагидриобиптерин (BH4), посредством действия NO-синтазы (NOS). Существует три изоформы NOS — nNOS (нейрональная), iNOS (индуцируемая) и eNOS (эндотелиальная) [19]. Окислительный стресс может опосредованно нарушать регуляцию выработки NO, поскольку биодоступность NO снижается из-за повышенной продукции оксидантов. Во-первых, АФК могут поглощать NO, образуя пероксинитрит — высокоактивный радикал, тем самым снижая циркуляцию NO. В исследовании на крысах было показано, что образование пероксинитрита происходит в микрососудистых эндотелиальных клетках. Во-вторых, окисление BH4 приводит к нарушению продукции NO ферментов eNOS, что приводит к образованию супероксида [19].

В контексте сосудистой деменции окислительный стресс играет решающую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, воспаления и повреждения нейронов. Регуляция процессов окислительного стресса имеет ключевое значение в лечении сосудистой деменции [20]. Ранее увеличение продукции свободных радикалов было связано с церебральной ишемией — фактором риска сосудистой деменции. Изучена роль маркеров окислительного стресса при патологии кровообращения [21]. Продемонстриро-

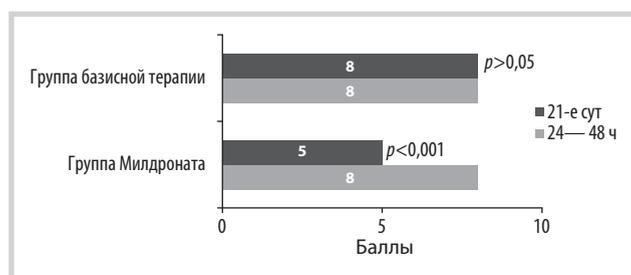


Рис. 1. Динамика суммарной оценки по шкале NIHSS, баллы.
Fig. 1. Dynamics of mean total values on the scale of NIHSS, points.

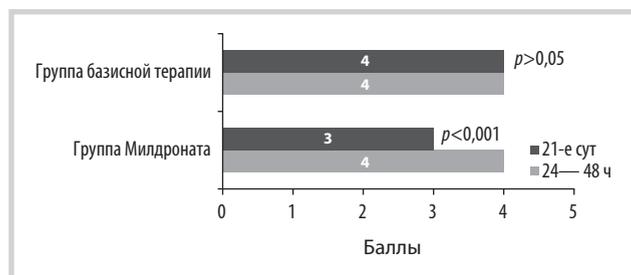


Рис. 2. Динамика оценки по модифицированной шкале Рэнкина, баллы.
Fig. 2. Dynamics of modified Rankin scale, points.

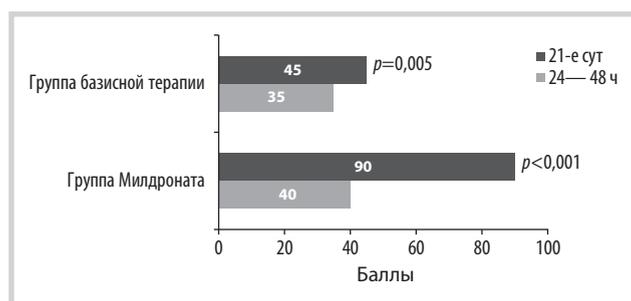


Рис. 3. Динамика индекса Бартел, баллы.
Fig. 3. Dynamics of the Barthel index, points.

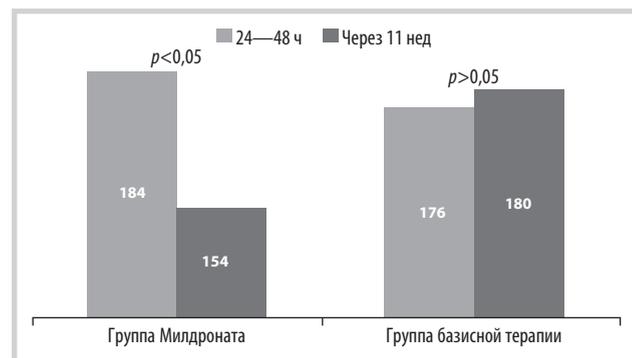


Рис. 4. Динамика времени запоминания 10 слов, с.
Fig. 4. Dynamics of 10-word recall test, sec.

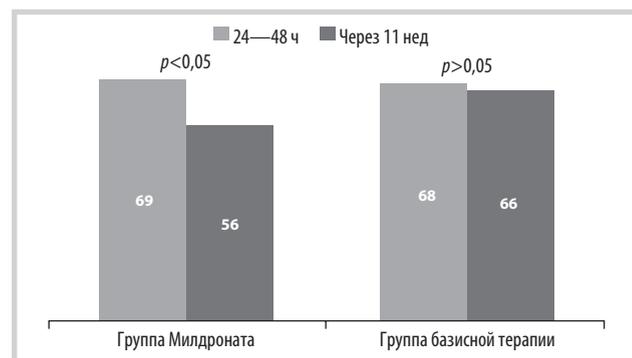


Рис. 5. Динамика времени выполнения серийного счета «100-7», с.
Fig. 5. Dynamics of descending subtraction task «100-7», sec.

вано увеличение концентрации малонового диальдегида у пациентов с сосудистой деменцией по сравнению со здоровыми сверстниками [22]. Показано повышение степени окислительного повреждения ДНК, измеренного с помощью 8-оксо-2'-дезоксигуанозина и уровней 8-оксогуанина, в цереброспинальной жидкости и моче пациентов с сосудистой деменцией [23].

Окислительный стресс тесно связан с прогрессированием сосудистой деменции. Процесс, характеризующийся дисбалансом между выработкой активных форм кислорода и антиоксидантной способностью организма, может вызывать повреждение клеток и способствовать прогрессированию когнитивной дисфункции. Повышение уровня маркеров окислительного стресса, включая продукты окисления липидов и белков, коррелирует с тяжестью симптомов сосудистой деменции и скоростью прогрессирования когнитивных нарушений [23]. Предполагается, что окислительный стресс не только участвует в развитии сосудистой деменции, но также может выступать в качестве ключевого фактора ее прогрессирования [24, 25].

Проведение профилактического лечения пациентов с хроническими формами НМК, при котором используются только три группы лекарственных средств (антигипертензивные, антитромботические, гиполипидемические), во многих случаях оказывается недостаточным для повышения качества жизни таких пациентов, что обосновывает необходимость дополнительного приема нейропротек-

торов-антиоксидантов, уменьшающих выраженность процессов свободнорадикального окисления в ткани мозга [15].

Место нейропротективной терапии в лечении острых и хронических форм НМК патогенетически обосновывается в том числе концепцией нейропластичности, то есть способности нервной системы адаптироваться в ответ на воздействия путем структурно-функциональной перестройки. Важную роль в поддержании и регуляции функциональной целостности нервной системы играют нейротрофические факторы. Для Милдроната как одного из хорошо изученных нейропротекторов *in vivo* было показано статистически значимое влияние на концентрацию цилиарного нейротрофического фактора, что обосновывает возможность применения Милдроната для более эффективной реабилитации пациентов с острыми и хроническими формами НМК [26].

Понимание механизмов устранения окислительного стресса открывает новые терапевтические возможности для замедления прогрессирования сосудистой деменции и повышения качества жизни пациентов [27]. Представляют интерес результаты открытого сравнительного клинического исследования эффективности терапии Милдронатом у пациентов с хроническими формами НМК [27]. В группу активного лечения (Милдронат по 10 мл 10% раствора внутривенно в течение 10 дней, затем 1000 мг внутрь в течение 50 дней) вошли 30 пациентов, в группу сравнения — 20 пациентов, которым не назначался Милдронат.

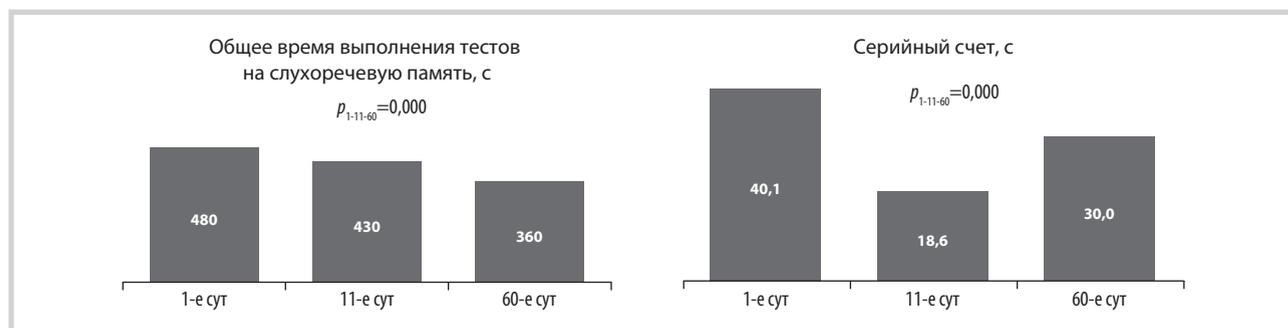


Рис. 6. Динамика когнитивных функций на фоне лечения.

Fig. 6. Dynamics of cognitive functions during the treatment.

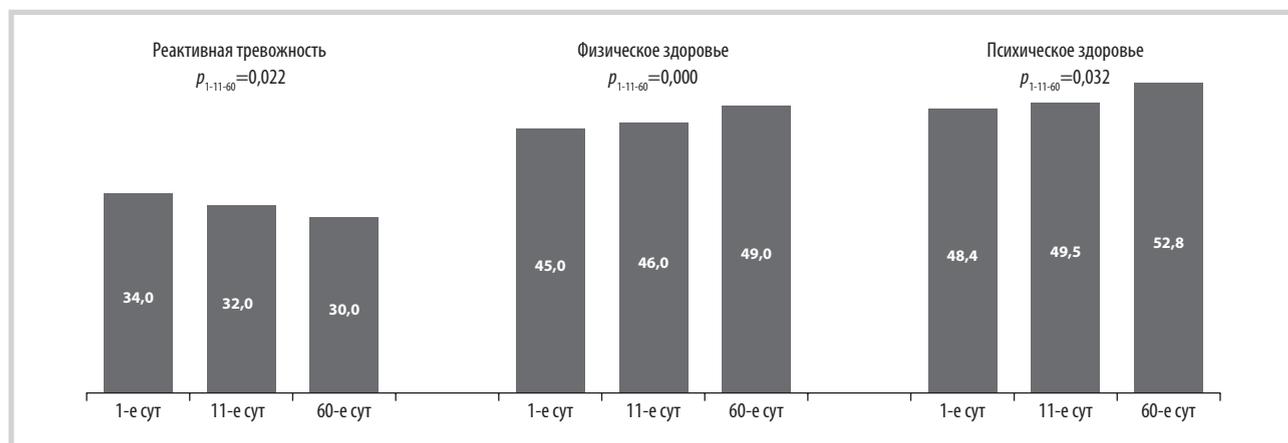


Рис. 7. Динамика показателей реактивной тревожности (по шкале Спилбергера) и качества жизни (по шкале SF-36), баллы.

Fig. 7. Dynamics of state anxiety (according to the Spielberger scale) and quality of life (according to the SF-36 scale), points.

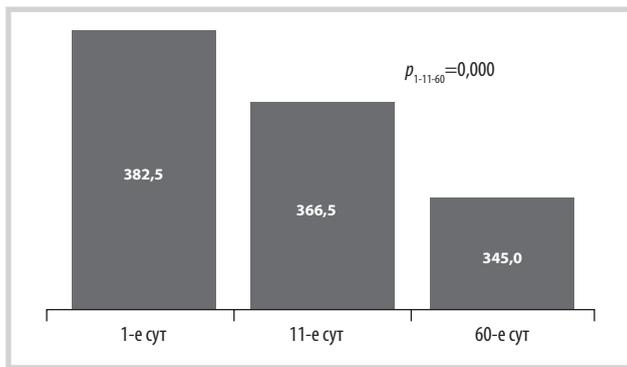


Рис. 8. Динамика латентного периода когнитивных вызванных потенциалов P300, мс.

Fig. 8. Dynamics of the latent period of cognitive evoked potentials P300, ms.

Все пациенты получали стандартное лечение (антигипертензивные, кардиальные, гипогликемические препараты, статины), на фоне которого Милдронат применяли в качестве дополнительной терапии. Период наблюдения за динамикой изменений, произошедших в состоянии пациентов в результате лечения Милдронатом по сравнению с группой сравнения, составил 60 дней. Для достижения поставленной цели проводилось 3-кратное обследование каждого из пациентов: до начала лечения, на 11-е и 60-е сутки. Динамику основных субъективных проявлений и неврологического статуса оценивали с помощью 5-балльной рейтинговой шкалы. Оценку состояния когнитивных функций проводили с использованием шкал MMSE и MoCA, исследования кратковременной и отсроченной памяти, серийного счета, когнитивных вызванных потенциалов P300. Для оценки эмоционального статуса использовали шкалы У. Цунга и Ч. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина. Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36. Особый интерес представляло исследование влияния Милдроната на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки (содержание асимметричного диметиларгинина, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена-1, эндотелина-1 в крови).

Лечение Милдронатом привело к статистически значимой положительной динамике суммарных показателей шкал MMSE и MoCA. Сопоставление результатов исходного нейропсихологического исследования с данными на 60-й день терапии выявило значимое повышение внимания и темпа психической деятельности (рис. 6). Также увеличился объем оперативной и кратковременной памяти, улучшилась счетная деятельность (см. рис. 6). После окончания лечения Милдронатом уменьшился уровень реактивной тревожности (рис. 7). Важным оказалось улучшение показателей психического и физического компонентов повседневной жизни пациентов (см. рис. 7). Позитивные изменения отмечены и в отношении когнитивных вызванных потенциалов P300. Так, у большинства пациентов отмечено уменьшение их латентного периода (рис. 8) и увеличение амплитуды, что указывает на улучшение состояния высших корковых функций. Параллельно клиническому улучшению у пациентов с хроническими формами НМК на фоне терапии Милдронатом отмечен атромбогенный эффект (снижение уровня эндотелина-1 и ингибитора активатора плазминогена-1) [27] (рис. 9).

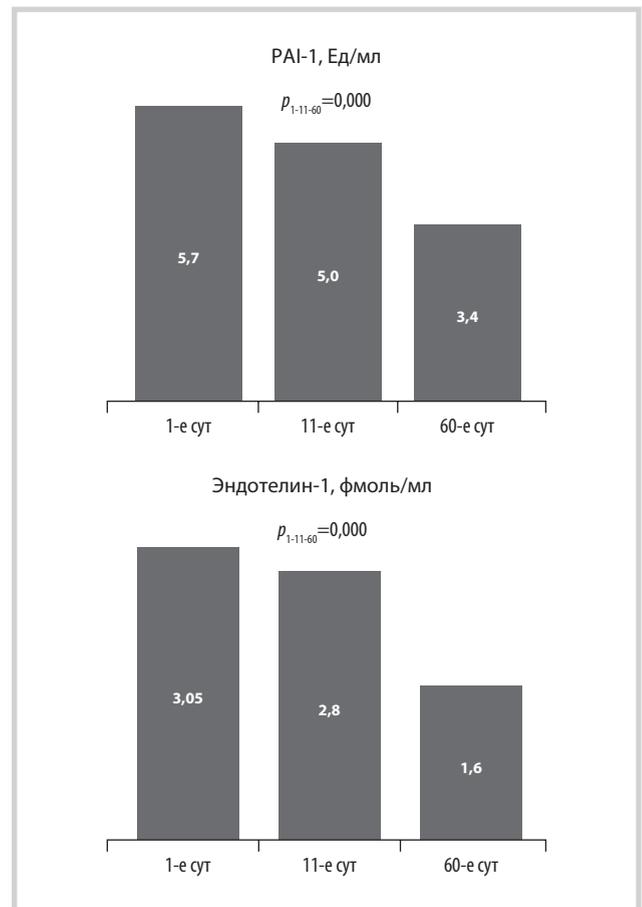


Рис. 9. Динамика показателей дисфункции эндотелия сосудистой стенки.

Fig. 9. Dynamics of parameters of endothelial dysfunction of the vascular wall.

Заключение

Проведенные нами исследования убедительно свидетельствуют, что Милдронат является эффективным средством дополнительной терапии острого ишемического инсульта и хронических форм НМК, оказывая влияние на их основные клинические проявления. Продемонстрировано значимое улучшение когнитивных функций при использовании препарата Милдронат в комплексной терапии пациентов с острыми и хроническими формами НМК, что открывает возможности его использования для более эффективной реабилитации и уменьшения степени инвалидизации у таких пациентов. Наиболее высокую эффективность Милдронат проявляет при применении в дозе 1000 мг/сут при внутривенном введении в течение 10–20 дней с последующим применением внутрь по 500 мг каждые 12 ч в течение 8 нед.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ «НЦН» №122041300193-8.

The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology №122041300193-8.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Руководство для врачей.* Под ред. Пирадова М.А., Танашян М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2018. Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment. Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, eds. 3rd ed. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
2. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. *Соровский образовательный журнал.* 2001;7(4):21-28. Boldyrev AA. Oxidative stress and the brain. *Soros Educational Journal.* 2001; 7(4):21-28. (In Russ.).
3. Kumar V, Bishayee K, Park S, et al. Oxidative stress in cerebrovascular disease and associated diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1124419. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1124419>
4. D'Apolito E, Sisalli MJ, Tufano M, et al. Oxidative Metabolism in Brain Ischemia and Preconditioning: Two Sides of the Same Coin. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(5):547. <https://doi.org/10.3390/antiox13050547>
5. Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, et al. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(12):737-753. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00884-1>
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnoy mozga.* M.: Meditsina; 2001. (In Russ.).
7. Ludhiadch A, Sharma R, Muriki A, Munshi A. Role of Calcium Homeostasis in Ischemic Stroke: A Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2022;21:52-61. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210212141232>
8. Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke.* 2007;38(2 Suppl):674-676. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000256294.46009.29>
9. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi D.W. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest.* 2000;106:723-731. <https://doi.org/10.1172/JCI11003>
10. Yang JL, Mukda S, Chen SD. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biol.* 2018;16:263-275. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.03.002>
11. Sommer C. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017;133(2):245-261. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1667-0>
12. Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Варакин Ю.Я. и др. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(1):30-33. Fedorova TN, Maksimova MYu, Varakin YuYa, et al. Oxidation of blood lipoproteins in patients with cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014;8(1):30-33. (In Russ.).
13. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(10):34-38. Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova MYu, et al. Antioxidant therapy for ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2000; 100(10):34-38. (In Russ.).
14. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(1):41-50. Piradov MA, Tanashyan M.M., Domashenko MA, et al. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or a promising line of treatment? Part 1. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(1):41-50. (In Russ.).
15. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):10-19. Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, et al. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(3):10-19. (In Russ.).
16. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. *Милдронат в кардиологии. Обзор исследований.* 2012. Dzerve VYa, Kalvinsh IYa. *Mildronat in cardiology. Research Review.* 2013. (In Russ.).
17. Логина И.П., Калвинш И.Я. *Милдронат в неврологии. Обзор исследований.* 2012. Logina IP, Kalvinsh IYa. *Mildronat in neurology. Research Review.* 2012. (In Russ.).
18. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Российский кардиологический журнал.* 2009;4(4):55-63. Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Domashenko M.A., et al. Clinical effectiveness and antioxidant activity of mildronate in ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology.* 2009;4(4):55-63. (In Russ.).
19. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
20. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules.* 2020;10:1158. <https://doi.org/10.3390/biom10081158>
21. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal Injuries in Cerebral Infarction and Ischemic Stroke: From Mechanisms to Treatment (Review). *Int J Mol Med.* 2022;49:15. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070>
22. Casado A, Encarnación López-Fernández M, Concepción Casado M, de La Torre R. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in vascular and Alzheimer dementias. *Neurochem Res.* 2008;33(3):450-458. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9453-3>
23. Trujillo-Rangel WÁ, García-Valdés L, Méndez-Del Villar M, et al. Therapeutic Targets for Regulating Oxidative Damage Induced by Ischemia-Reperfusion Injury: A Study from a Pharmacological Perspective. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:8624318. <https://doi.org/10.1155/2022/8624318>
24. Bennett S, Grant M, Aldred S. Oxidative Stress in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: A Common Pathology. *J Alzheimer's Dis.* 2009;17:245-257. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1041>
25. Luca M, Luca A, Calandra C. The Role of Oxidative Damage in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:504678. <https://doi.org/10.1155/2015/504678>
26. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Современные возможности улучшения восстановительного потенциала у пожилых пациентов после ишемического инсульта. *Consilium Medicum.* 2019; 21(9):24-28. Shishkova VN, Remennik AI, Kerimova EI. Current opportunities for improving recovery potential in elderly patients after ischemic stroke. *Consilium Medicum.* 2019;21(9):24-28. (In Russ.).
27. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А. и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мелдония (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):14-21. Tanashyan MM, Maksimova MYu, Shabalina AA, et al. Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of melatonin (Mildronat). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(10):14-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>

Поступила 22.10.2024

Received 22.10.2024

Принята к печати 28.10.2024

Accepted 28.10.2024