

# Перспектива использования результатов исследования препаратов с анитигипоксантами и антиоксидантными свойствами в нейропротективной стратегии лечения (Заключение совета экспертов от 26 марта 2022 г.)

© И.А. ВОЗНЮК<sup>1</sup>, В.В. ЗАХАРОВ<sup>2</sup>, М.М. ТАНАШЯН<sup>3</sup>, М.В. ПУТИЛИНА<sup>4</sup>, С.А. ЖИВОЛУПОВ<sup>5</sup>, О.В. ВОРОБЬЕВА<sup>6</sup>, М.А. ГРАНОВСКАЯ<sup>7</sup>, АН.Б. ДАНИЛОВ<sup>6</sup>, АЛ.Б. ДАНИЛОВ<sup>6</sup>, В.Н. ШИШКОВА<sup>8</sup>, Н.В. ПИЗОВА<sup>9</sup>, И.А. ЛИТВИНЕНКО<sup>5</sup>, П.И. КУЗНЕЦОВА<sup>3</sup>, А.А. РАСКУРАЖЕВ<sup>3</sup>, В.В. БУЦЕВ<sup>10</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>Институт профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>Институт системной биологии Университетского колледжа Дублина (Ирландия) EMBL/Uni Heidelberg, Дублин, Ирландия;

<sup>8</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

<sup>10</sup>ГБУЗ ГБН<sup>4</sup> г. Сочи МЗ Краснодарского края, Сочи, Россия

## Резюме

Цереброваскулярная патология различной этиологии является одной из основных причин летальных исходов и стойкой инвалидизации. Снижение бремени цереброваскулярных заболеваний возможно при обеспечении эффективной и своевременной нейропротективной терапии. Анализируются возможности нейропротекции как важного мероприятия, направленного на предупреждение и реабилитацию острых и хронических цереброваскулярных заболеваний.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, когнитивные нарушения, астенический синдром, астения, нейропротекция, нейровосстановление, нейроактивация, ЭМГПС, мельдоний.

## Информация об авторах:

Вознюк И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Захаров В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3267>

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

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Живолупов С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Воробьева О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Грановская М.А. — e-mail: [mgranovsk@gmail.com](mailto:mgranovsk@gmail.com)

Данилов Ан.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>

**Автор, ответственный за переписку:** Вознюк И.А. — e-mail: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru)

Данилов Ал.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>

Шिशкова В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Пизова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Литвиненко И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Кузнецова П.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Раскуражев А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Буцев В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5508-5118>

## Как цитировать:

Вознюк И.А., Захаров В.В., Танашян М.М., Путилина М.В., Живолупов С.А., Воробьева О.В., Грановская М.А., Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б., Шिशкова В.Н., Пизова Н.В., Литвиненко И.А., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Буцев В.В. Перспектива использования результатов исследования препаратов с анитигипоксантами и антиоксидантными свойствами в нейропротективной стратегии лечения. (Заключение совета экспертов от 26 марта 2022 г.). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207151>

## Prospects of use of research results for drugs with anitihypoxic and antioxidative properties in neuroprotective treatment strategies

(Opinion of the Council of Experts dated 26 March 2022)

© I.A. VOZNYUK<sup>1</sup>, V.V. ZAKHAROV<sup>2</sup>, M.M. TANASHYAN<sup>3</sup>, M.V. PUTILINA<sup>4</sup>, S.A. ZHIVOLUPOV<sup>5</sup>, O.V. VOROBYEVA<sup>6</sup>, M.A. GRANOVSKAYA<sup>7</sup>, AN.B. DANILOV<sup>6</sup>, AL.B. DANILOV<sup>6</sup>, V.N. SHISHKOVA<sup>8</sup>, N.V. PIZOVA<sup>9</sup>, I.A. LITVINENKO<sup>5</sup>, P.I. KUZNETSOVA<sup>3</sup>, A.A. RASKURAZHEV<sup>3</sup>, V.V. BUTSEV<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Dzanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Systems Biology Ireland, University College Dublin (Ireland) EMBL/Uni Heidelberg;

<sup>8</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>9</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>10</sup>City Hospital No. 4, Sochi, Russia

### Abstract

Cerebrovascular diseases are one of the main causes of death and permanent disability. Effective and timely neuroprotective therapy can reduce the burden of cerebrovascular disease. The possibilities of neuroprotection as a method of prevention and medical rehabilitation of acute and chronic cerebrovascular diseases are addressed.

**Keywords:** *ischemic stroke, cognitive impairment, asthenic syndrome, asthenia, neuroprotection, neurorecovery, neuroactivation, ethylmethylhydroxypyridine succinate, meldonium.*

### Information about the authors:

Voznyuk I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Zakharov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3267>

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

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Zhivolupov S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Vorobyeva O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Granovskaya M.A. — e-mail: [mgranovsk@gmail.com](mailto:mgranovsk@gmail.com)

Danilov An.B. — <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>

**Corresponding author:** Voznyuk I.A. — e-mail: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru)

Danilov Al.B. — <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>

Shishkova V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Pizova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Litvinenko I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Kuznetsova P.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Raskurazhev A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Butsev V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5508-5118>

### To cite this article:

Voznyuk IA, Zakharov VV, Tanashyan MM, Putilina MV, Zhivolupov SA, Vorobyeva OV, Granovskaya MA, Danilov AnB, Danilov AlB, Shishkova VN, Pizova NV, Litvinenko IA, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA, Butsev VV. Prospects of use of research results for drugs with anitihypoxic and antioxidative properties in neuroprotective treatment strategies. (Opinion of the Council of Experts dated 26 March 2022). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):51–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207151>

Инсульт является одной из проблем, имеющих национальную значимость для каждого государства, широко охватывая население планеты бременем инвалидизации и смертности [1]. Современная и доминирующая патогенетическая теория гетерогенности поражения вещества головного мозга при церебральных катастрофах опирается на разнообразие факторов риска и этиологии, особенности ангиоархитектоники, законы гемодинамических и перфузионных расстройств в острой фазе заболевания [2]. Тем не менее при всей мультифакториальности установлены универсальные формы реагирования ткани головного мозга на дискретное снижение церебральной перфузии до пороговых величин, актуальным результатом и стратегической терапевтической целью которого становится ишемическая полутень [3]. Длительность ее существования определяет индивидуальные границы «терапевтического окна», в период которого возможно применение центральных технологий патогенетического лечения по восстановлению кровотока в аф-

фектированном сосудистом бассейне. К сожалению, именно чрезвычайная кратковременность «терапевтического окна» является основным ограничением в программе лечения инсульта [4]. Поэтому приоритетной задачей в текущем десятилетии является поиск активных методов и средств, увеличивающих толерантность мозгового вещества к состоявшемуся гипоксическому повреждению [5]. Большинство специалистов по обоснованию нейропротективной терапии выделяется несколько метаболически достижимых целей при борьбе за выживаемость нейроцитов при состоявшейся ишемии: снижение экспрессии глутамата, нормализация работы ионных насосов и активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, восстановление уровня фосфатидилхолина, ослабление активности фосфолипазы и снижение уровня арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления [1–5].

Целесообразность цитопротективной программы лечения не вызывает сомнений при острых цереброваскулярных нарушениях, однако важным фактом является прогресс-

диентность функциональных и атрофических изменений при хронической недостаточности мозгового кровообращения, стремительность которой связана с выраженностью окклюзионно-стенотических изменений артериального русла головного мозга, глубиной, длительностью и частотой эпизодов декомпенсации церебральной перфузии [6]. В связи с этим в числе наиболее эффективных нейропротективных стратегий значатся терапевтические усилия по гипоксической устойчивости, метаболическому балансированию энергетических ресурсов клеток и снижению роли промежуточных продуктов окисления в эскалации области ишемии при вторичном повреждении мозгового вещества [7–8].

### Предпосылки и основания

26 марта 2022 г. в Москве состоялось совещание экспертов, посвященное возможностям повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии.

Цель мероприятия — разработка стратегии повышения эффективности терапии пациентов с ОНМК, васкулярными когнитивными нарушениями и астеническим синдромом.

По результатам проведенных в ходе совещания научных докладов и дискуссии эксперты пришли к ряду общих заключений.

1. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой. Основное место среди ОНМК занимают ишемические инсульты. Ежегодные безвозвратные потери от инсульта превышают 6 млн человек, в России преодоление смертности от инсультов — одна из целей национальных проектов, в последние 5 лет ее показатель колеблется от 88 до 93 на 100 тыс. населения (данные МЗ РФ 2022 г.). Постинсультная инвалидизация занимает в РФ первое место среди всех причин инвалидизации. К труду возвращаются 20% лиц, перенесших инсульт, притом что одна треть из них — люди трудоспособного возраста [1, 4]. Актуальным остается вопрос повышения выживаемости больных с ОНМК и снижения степени инвалидизации после перенесенного события [1]. Ишемический инсульт возникает вследствие острой фокальной церебральной ишемии, вызывающей определенную последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, что может приводить как к обратимым, так и к необратимым тканевым нарушениям. Раннее начало нейропротективной терапии в комплексном лечении пациентов с церебральной патологией имеет решающее значение в минимизации степени повреждения головного мозга [1, 4, 7, 8].

2. Астенический синдром является одним из наиболее часто встречающихся синдромов в клинической практике любого врача. В популяции частота хронической формы астении, или синдрома хронической усталости, достигает 2,8%, а на первичном приеме — 3%. Астения является полиморфным синдромом. Помимо слабости и утомляемости, как правило, отмечаются и другие расстройства, среди которых наиболее частыми являются нарушения когнитивных функций [9]. При этом когнитивные симптомы (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти) могут быть следствием наличия или прогрессирования соматических заболеваний, в частности сосудистых поражений, и развития состояний, связанных с ишемией, что диктует необходимость как можно более раннего лечения [10]. В на-

стоящее время есть основания связывать развитие астенического синдрома и когнитивных нарушений различного генеза с гипоксией и гипоксемией, влекущих за собой энергодефицит нейрональных структур, ослабление биосинтеза макроэргических соединений, нарушение тканевого дыхания и активацию процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением нейрональных и митохондриальных мембран клеток [9–10].

3. Одним из решений задач по цитопротекции может рассматриваться применение субстанций комплексного действия — комбинированных нейрометаболических препаратов, соединяющих несколько терапевтических эффектов, в том числе антиоксидантный, ноотропный, противоишемический, антигипоксический, вазодилатирующий, стресс-протекторный. В настоящее время накоплен богатый клинический опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) и триметилгидразиния пропионата. ЭМГПС сочетает в себе фармакологические эффекты янтарной кислоты и структурного аналога витамина B<sub>6</sub>. Механизм действия препарата ЭМГПС определяется его антиоксидантным и мембранопротекторным действием [11–14]. Триметилгидразиния пропионат — структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина, относится к группе цитопротекторов/антигипоксантов, обеспечивает защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Данные о механизме действия, фармакологических эффектах, фармакокинетике, терапевтической эффективности и профиле безопасности препаратов позволяют предполагать их комбинацию как одну из наиболее перспективных в лечении астенического синдрома, различных когнитивных нарушений, острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, а также неврологических последствий перенесенной коронавирусной инфекции [15–17]. В связи с этим сочетание триметилгидразиния пропионата и ЭМГПС, объединенных в единой лекарственной форме, следует рассматривать как перспективное. Заявленные и апробированные в клинической практике свойства каждого из них ожидаемо должны иметь синергическое фармакодинамическое взаимодействие. Имеющийся к настоящему времени опыт применения комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс демонстрирует его способность к антиагнестическому, противогипоксическому, антиоксидантному и противоишемическому эффектам [18–19]. Разработчики указывают на ряд клинически значимых действий препарата, связывая их с «оптимизацией работы клетки, восстановлением процессов доставки кислорода в клетку, актуализацией его потребления в условиях состоявшейся гипоксии». Нейрональная протекция, по их мнению, направлена на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение — прерывание быстрых процессов некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада, а также уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии — окислительного стресса, активации микроглии, дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции, трофической дисфункции и апоптоза, лежащих в основе отсроченной смерти клеток нервной ткани [20].

4. В рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях продемонстрировано, что лекарственный препарат Брейнмакс по сравнению с монокомпонентами (триметилгидразиний пропионат и ЭМГПС) оказывает по-

ложительное влияние на состояние пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде, повышая уровень дееспособности и мобильности пациентов, значительно уменьшая выраженность когнитивных нарушений и улучшая неврологический статус. Обосновано как можно более раннее включение лекарственного препарата Брейнмакс в схемы терапии церебральных сосудистых катастроф для минимизации повреждающего биохимического воздействия на клетки, профилактики вторичных повреждений головного мозга и генерализации системной воспалительной реакции [18, 19]. Сочетание фармакологических эффектов компонентов лекарственного препарата Брейнмакс позволяет снизить глутаматную нейротоксичность за счет влияния триметилгидразиния пропионата (через влияние на NR2- и NR3-рецепторы) и нормализовать энергетический метаболизм за счет активации анаэробного гликолиза, антиоксидантного действия ЭМГПС при ишемии [21]. Сочетание рецепторных эффектов компонентов лекарственного препарата Брейнмакс определяет улучшение переносимости и повышение профиля безопасности терапии. Так ЭМГПС относится к агонистам сигма-1-рецепторов и ослабляет антихолинергический эффект второго компонента препарата — триметилгидразиния пропионата, что снижает риски повышения нервной возбудимости или тахикардии, характерной для приема монокомпонентов, что особенно важно для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [22]. Более того, известно, что сигма-1-рецепторы модулируют NMDA-нейротрансмиссию, что способствует защите клеток от гибели в условиях избытка активных форм кислорода. Это обеспечивает дополнительную нейропротекцию при применении комбинированного препарата Брейнмакс как при острой ишемии, связанной с длительной окклюзией сосудов мозга, так и при легких и отсроченных сосудистых повреждениях. Терапия комбинированным препаратом Брейнмакс характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, в частности не было отмечено местнораздражающего действия препарата [18, 19, 21].

5. Высокая частота развития и широкий спектр неврологических нарушений при COVID-19, в частности на постковидном этапе, делает целесообразным раннее назначение цитопротекторной и нейропротекторной терапии [22]. Возможно, является целесообразным включение лекарственного препарата Брейнмакс в схемы лечения как постковидного астенического синдрома, так и на этапе лечения новой коронавирусной инфекции после проведения соответствующих клинических исследований. Ожидается, что оптимизация энергетических возможностей клеток организма в условиях постоянной гипоксии и окислительного

стресса, а также антиоксидантный и нейропротекторный эффекты препарата обеспечат ускорение восстановления и повышение работоспособности после перенесенного заболевания, снижение риска развития постковидных неврологических нарушений в целом [22, 23].

## Заключение

Комбинированный препарат Брейнмакс является современным и реальным объектом для возможного применения в круге проблем, связанных с защитой вещества головного мозга при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях, состояниях, сопровождающихся диффузными и региональными гипоксическими и метаболическими расстройствами. Оценка влияния на механизмы патогенетического каскада церебральных повреждений требует детального обсуждения и построения вектора дальнейших клинических исследований.

Необходимо проведение дальнейших исследований клинической эффективности препарата у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями и астеническими расстройствами, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции. Целесообразным также является проведение новых клинических исследований, оценивающих влияние комбинированного лекарственного препарата на маркеры положительного прогноза и факторы риска повторных сосудистых катастроф.

Основанием к заключению совета экспертов послужили представленные на заседании эпидемиологические данные, результаты завершенных исследований эффективности и безопасности лекарственного препарата Брейнмакс, имеющиеся литературные данные о фармакологических эффектах компонентов препарата, а также высказанные в ходе обсуждения экспертные мнения. Компоненты препарата Брейнмакс обеспечивают стабилизацию уровня эндогенных антиоксидантов, активацию рецепторов ацетилхолина, улучшение передачи нервного сигнала и улучшение когнитивных функций пациентов. Широкий спектр фармакологических эффектов вышеописанных компонентов, реализуемый на трех уровнях — нейрональном, сосудистом и метаболическом, лежит в основе нейропротекторных, нейроактивирующих, а также нейровосстановительных эффектов лекарственного препарата Брейнмакс.

Резолюция одобрена и принята единогласно по результатам открытого голосования участников экспертного совета 26 марта 2022 г.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Озтюрк С. Инсульт и факторы риска инсульта в общем бремени болезней. *Анализ риска здоровью*. 2021;4:146-151. Ozturk S. Stroke and stroke risk factors as disease burden. *Health Risk Analysis*. 2021;4:146-151. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.4.16>
2. Костенко Е.В., Энеева М.А. Хронические цереброваскулярные болезни: патогенетическая гетерогенность и терапевтические стратегии. *Медицинский совет*. 2018;18:50-55. Kostenko EV, Eneeva MA. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic heterogeneity and therapeutic strategies. *Medical Council*. 2018;(18):50-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-50-55>
3. Семенов С.Е., Портнов Ю.М., Хромов А.А. и др. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть II (частная КТ- и МР-семиотика, паттерны патологических изменений). Обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;(1):102-111.

- Semenov SE, Portnov YuM, Khromov AA, et al. The cerebral perfusion of circulation disturbances. Part II (CT- and MRI semiotics, patterns of pathological changes). Review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(1):102-111. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-102-111>
4. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2020;207. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations*. 2020;207.
  5. Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):83-89. Pizova NV. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):83-89. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-83-89>
  6. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):58-63. Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):58-63. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161161158-63>
  7. Шнишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43-47. Shishkova VN. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43-47. (I Russ.).
  8. Исайкин А.И., Чернышова Е.А., Яхно Н.Н. Применение нейропротективной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме. *Трудный пациент*. 2012;11. Isaikin AI, Chernyshova EA, Yakhno NN. The use of neuroprotective therapy for strokes and traumatic brain injury. *Difficult Patient*. 2012;11. (In Russ.).  
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18886525>
  9. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012; 1:40-45. Dyukova GM. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;1:40-45. (In Russ.).
  10. Петрова Л.В., Костенко Е.В., Энеева М.А. Астения в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация. *Доктор.Ру*. 2021;20(9):36-42. Petrova LV, Kostenko EV, Eneeva MA. Asthenia and Post-COVID Syndrome: Pathogenesis, Clinical Presentations, Diagnosis, and Medical Rehabilitation. *Doctor.Ru*. 2021;20(9):36-42. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-9-36-42>
  11. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
  12. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;6:28-31. Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Farmateka*. 2009;6:28-31.
  13. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004;3(1):2-14. Novikov VE, Losenkova S.O. Pharmacology of 3-oxypyridine derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2004;3(1):2-14. (In Russ.).
  14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2013;12(3):56-66. Pozhilova EV, Novikov VE, Novikova AV. Pharmacodynamics and clinical use of drugs based on hydroxypyridine. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2013;12(3):56-66. (In Russ.).
  15. Максимова М.Ю., Танашян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте. *Medica Mente*. 2019;5(1)22-27. Maksimova MYu, Tanashyan MM, Fedorova TN, Guryanova O.E. Experience with Mildronate in ischemic stroke. *Medica Mente*. 2019;5(1)22-27. (In Russ.).
  16. Пизова Н.В. Опыт применения Милдроната при цереброваскулярных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2015;(5):14-18. Pizova NV. Experience with mildronate in cerebrovascular diseases. *Medical Council*. 2015;(5):14-18. (In Russ.).
  17. Логина И.П., Кальвинш И.Я. *Милдронат в неврологии*. Рига; 2012:56. Logina IP, Kalvinsh IYa. *Mildronate in neurology*. Riga; 2012:56. (In Russ.).
  18. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата БРЕЙНМАКС, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и МИЛДРОНАТ, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения (АО «Гриндекс», Латвия) у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: №МКИ/0320-2 от 06.05.2020. Report on the results of a clinical trial of a medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of Brainmax, a solution for intravenous and intramuscular administration (Promomed RUS LLC, Russia) in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period. Research protocol: No. MKI/0320-2 dated May 06, 2020. (In Russ.).
  19. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата БРЕЙНМАКС, капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия), и МИЛДРОНАТ, капсулы (АО «Гриндекс», Латвия) у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: №МКИ/0320-1 от 06.05.2020. Report on the results of a clinical trial of a medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of Brainmax, a solution for intravenous and intramuscular administration (Promomed RUS LLC, Russia) in patients with ischemic stroke in the acute recovery period. Research protocol: No. MKI/0320-1 dated May 06, 2020. (In Russ.).
  20. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 22.06.22. State Register of Medicines. Accessed June 22, 2022. (In Russ.).  
[https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t=)
  21. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б. и др. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):27-36. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, et al. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial Hypertension*. 2020;26(1):27-36. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36>
  22. Большакова А.В., Куканова Е.О., Гайнуллина А.Н. и др. Рецептор сигма-1 как потенциальная фармакологическая мишень при лечении нейропатологии. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки*. 2016;1(237):48-65. Bolshakova AV, Kukanova EO, Gainullina AN, et al. Sigma-1 receptor as a potential pharmacological target for the treatment of neuropathology. *St. Petersburg Polytechnical University Journal: Physics and Mathematics*. 2016;1(237):48-65.
  23. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М. и др. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):60-80. Belopasov VV, Yachou Y, SamoiloVA EM, et al. The Nervous System Damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):60-80. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17816/clinpract34851>

Поступила 01.07.2022

Received 01.07.2022

Принята к печати 01.07.2022

Accepted 01.07.2022