



# Цитофлавин: возможности метаболической терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, А.В. Чугунов<sup>1</sup>, З.Х. Осмаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный

**Цель обзора:** рассмотреть возможности применения отечественного препарата Цитофлавина при лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), проанализировать результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных клиническим эффектам препарата.

**Основные положения.** ДЭ — сложный по механизмам возникновения и клиническим проявлениям синдром, обусловленный структурным поражением ткани головного мозга. Морфологическим субстратом ДЭ является множественное очаговое поражение мозгового вещества в сочетании с его атрофическими изменениями. В этой ситуации само по себе восполнение дефицита энергии с увеличением синтеза аденозинтрифосфата далеко не всегда способно обеспечить восстановление нарушенных вследствие органического поражения головного мозга функций. Более перспективны нормализация обмена нейротрансмиттеров, усиление синаптической передачи, увеличение числа синапсов. Значительный интерес представляют лекарственные препараты, способные влиять на различные метаболические процессы в организме в целом и в головном мозге в частности. К таким препаратам относится Цитофлавин, в состав которого входят янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин.

**Заключение.** Имеющиеся на сегодняшний день данные о клинических эффектах Цитофлавина позволяют рассматривать его применение у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения как эффективное и перспективное терапевтическое направление.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга, янтарная кислота, Цитофлавин, лечение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Осмаева З.Х. Цитофлавин: возможности метаболической терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Доктор.Ру. 2019. № 1 (156). С. 14–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19



## Cytoflavin: Metabolic Therapy in Patients with Dyscirculatory Encephalopathy

P.R. Kamchatnov<sup>1</sup>, A.V. Chugunov<sup>1</sup>, Z.Kh. Osmaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, 121996, Russian Federation

<sup>2</sup> Chechen Medical University; 32 Sheripova Str., Grozny, 364024, Russian Federation

**Objective of the Review:** To discuss possible use of Cytoflavin® in treatment of patients with DEP; to analyse experimental and clinical trial results for clinical effects of the drug.

**Key Points:** Dyscirculatory encephalopathy (DEP) is a syndrome with complex aetiology and clinical manifestation caused by structural brain injuries. Morphologic substrate of DEP is multiple focal lesions of the brain combined with its atrophic changes. In such a situation, supplementation of energy with increase in ATP synthesis is not always efficient in recovery of functions caused by organic brain lesions. More promising are neurotransmitters metabolism normalisation, synaptic transmission enhancement, and increase in the number of synapses.

**Conclusion:** Available information on the clinical effects of Cytoflavin allows considering its wide use in patients with chronic brain circulation disorders as an efficient and promising therapy.

**Keywords:** dyscirculatory encephalopathy, chronic cerebral ischemia, succinic acid, Cytoflavin, therapy.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Osmaeva Z.Kh. Cytoflavin: Metabolic Therapy in Patients with Dyscirculatory Encephalopathy. Doctor.Ru. 2019; 1(156): 14–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19

Цереброваскулярные заболевания на сегодняшний день являются одной из основных причин смертности и ведущей причиной стойкой утраты трудоспособности

[1]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в различных государствах на значительных популяциях, установили основные закономерности заболе-

Камчатнов Павел Рудольфович — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 121996, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9240-6754. E-mail: pavkat7@gmail.com

Осмаева Зарета Хамзатовна — ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». 364024, г. Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32. E-mail: osmaeva-z79@mail.ru

Чугунов Александр Вильмирович — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 121996, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: pavkat7@gmail.com

ваемости и распространенности острых цереброваскулярных заболеваний, основные факторы риска их развития. Экспериментальные и клинические исследования позволили расшифровать главные механизмы патогенеза острого инсульта, основные этапы его развития и прогрессирования.

В медицинской литературе нередко наблюдается противопоставление понятия ОНМК (инсульта) — клинического синдрома, проявляющегося возникновением неврологического дефицита (как правило, очагового) вследствие нарушения поступления крови к определенным участкам головного мозга, — и хронических расстройств мозгового кровообращения, при которых отсутствуют или носят невыраженный характер эпизоды появления или нарастания неврологических нарушений.

В основе хронических цереброваскулярных расстройств лежат структурные изменения мозгового вещества, обусловленные его сосудистым поражением, клинически они проявляются диффузной (мелкоочаговой) неврологической симптоматикой, сроки возникновения которой установить невозможно. Выраженность неврологического дефицита может быть незначительной, и для выявления признаков поражения мозгового вещества требуется использование дополнительных методов диагностики, включая нейровизуализацию, нейропсихологическое и отоневрологическое обследование и пр.

В отечественной литературе хронические расстройства мозгового кровообращения традиционно рассматриваются как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — поражение головного мозга, вызванное сосудистым заболеванием (гипертонической или диабетической микроангиопатией, атеросклерозом и пр.), с хроническим прогрессирующим течением, на фоне которого наблюдаются эпизоды ухудшения состояния больного в виде развития новой или нарастания уже имеющейся неврологической симптоматики и/или когнитивных нарушений.

В настоящее время для описания такой формы цереброваскулярной патологии используется термин «хроническая ишемия головного мозга», который не является в полной мере тождественным понятию ДЭ, хотя и описывает сходное по своим основным патогенетическим механизмам и основным клиническим проявлениям состояние.

Изучение морфофункциональных механизмов сосудистого поражения мозгового вещества позволило для описания такого рода патологических состояний предложить термин «болезнь мелких сосудов» [2]. Продемонстрировано, что поражение головного мозга может быть обусловлено вовлечением в патологический процесс не только артериол и артерий малого калибра, но и капилляров и мелких вен [3]. Следствием болезни мелких сосудов могут стать структурные поражения мозгового вещества в виде лакунарных инсультов, микрокровоизлияний, лейкоареоза [4]. Возможно развитие асимптомных («тихих») инфарктов головного мозга, которые клинически не проявляются остро развивающимися синдромами неврологических или когнитивных нарушений [5].

Вместе с тем с течением времени, по мере увеличения объема пораженного мозгового вещества и включения процесса нейродегенерации, формируются и нарастают неврологический дефицит (экстрапирамидные, вестибулярные расстройства) и когнитивные нарушения. Развитие болезни мелких сосудов связано с АГ, сахарным диабетом, некоторыми другими состояниями, риск ее повышается с возрастом [6, 7].

Сочетание хронических и острых нарушений мозгового кровообращения при болезни мелких сосудов более точно характеризует патогенез хронических расстройств мозгового кровообращения и в большей степени соответствует понятию «дисциркуляторная энцефалопатия», чем «хроническая ишемия головного мозга». При этом непосредственно хроническая ишемия головного мозга может считаться одной из частных форм болезни мелких сосудов (ДЭ).

Очевидно, что в условиях реальной клинической практики, основываясь исключительно на результатах анализа анамнестических сведений и клинической картины заболевания, провести четкую грань между острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями далеко не всегда возможно. Следует также иметь в виду, что развитие ДЭ может сопровождаться отложением в нервной ткани амилоида и последующей нейродегенерацией [8].

ДЭ нередко рассматривается как состояние нестабильное, характеризующееся не только сниженным мозговым кровотоком (локальным или регионарным), но и низким уровнем энергетического метаболизма в тканях головного мозга. В связи с этим многие современные терапевтические подходы, применяемые для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга, строятся на попытках активизировать продукцию энергии в головном мозге за счет введения извне разнообразных химических веществ. В частности, широко распространена точка зрения о том, что введение в организм энергетических субстратов, вовлеченных в цикл трикарбоновых кислот (или в другие биохимические системы, связанные с образованием АТФ), способно увеличить продукцию энергии в головном мозге, тем самым обеспечивая восстановление его нарушенных функций.

В основе указанного подхода лежит допущение, что нарушение церебральных функций у больного обусловлено недостаточной продукцией энергии вследствие ограниченного притока крови или низким содержанием в крови энергетических субстратов (в первую очередь, гипогликемией). Указанная ситуация в реальных условиях наблюдается относительно редко, например при выраженной артериальной гипотензии, гипогликемии и пр. Данное допущение не учитывает того, что морфологическим субстратом ДЭ является структурное поражение мозгового вещества, которое морфологически проявляется в виде множественных мелкоочаговых кистозных или рубцовых изменений (следствия перенесенных инфарктов, реже — микрокровоизлияний) и/или признаков атрофического поражения в рамках сочетанного ишемического и нейродегенеративного процесса. Убедительных доказательств того, что само по себе повышение продукции АТФ в этих условиях способно улучшить функционирование нервной системы, на сегодняшний день недостаточно.

Структурно-функциональные нарушения в нейронных сетях, обеспечивающих выполнение тех или иных мозговых функций, а также связи между различными отделами нервной системы далеко не всегда вызваны низким уровнем выработки энергии в нейронах. Дисфункция нервной системы в этой ситуации связана преимущественно с нарушением синаптической передачи вследствие дефицита синтеза нейромедиаторов, уменьшения числа синапсов, с обеднением дендритного поля нейронов и другими морфологическими факторами.

Поскольку ДЭ по своей сути является необратимым органическим поражением мозгового вещества, задачей метаболической терапии должно быть не только повышение

энергопродукции, но и обеспечение соответствия выработки энергии потребностям мозговой ткани в областях с высокой интенсивностью обменных процессов, с нарушением проходимости артериального русла. Поддержание обмена веществ способно замедлить (реже — предотвратить) прогрессирование патологического процесса и, при определенных условиях, обеспечить некоторый уровень восстановления нарушенных функций. В данном направлении перспективным представляется воздействие на нейротрансмиттерные системы, активация которых позволяет повысить качество функционирования нервной системы, улучшить ее трофическое обеспечение, а также купировать тяжелые для больного проявления заболевания, снижающие качество его жизни.

Еще одной серьезной проблемой лечения пациентов с ДЭ является определение цели терапевтического процесса. Применение нейрометаболических препаратов, в частности способных улучшить энергетический метаболизм, при лечении больного с острым инфарктом головного мозга направлено на поддержание жизнеспособности нейронов и клеток глии в области пенумбры. Действительно, благоприятное течение заболевания, при котором имеет место восстановление кровотока в зоне пораженной артерии (обусловленное лечением или спонтанное) в сочетании с достаточным поступлением в область ишемии энергетических субстратов, у значительного числа больных способно привести к полному или частичному регрессу очагового неврологического дефицита. У больного же с ДЭ в условиях сформировавшегося структурного дефекта мозгового вещества оснований ожидать быстрого наступления клинического эффекта немного. Лечение должно быть направлено в первую очередь на снижение риска развития ОНМК и замедление прогрессирования патологического процесса. Такого рода информацию в корректной форме необходимо предоставить пациенту или его близким, в противном случае возможны неправильное понимание цели проводимой терапии, завышенные ожидания и, как следствие, разочарование в его результатах.

Действенность лекарственной терапии больного с ДЭ в значительной степени зависит от того, насколько окажется возможным вовлечь пациента в реабилитационно-профилактические мероприятия с использованием широкого спектра немедикаментозных методов. Активация имеющегося когнитивного резерва в сочетании с верно подобранной комбинацией лекарственных препаратов способна не только замедлить прогрессирование заболевания, но и восстановить нарушенные функции у отдельных пациентов [9]. Эффективность проводимых мероприятий в немалой степени зависит от реабилитационного потенциала пациента, обусловленного совокупностью таких факторов, как объем и характер поражения, готовность к активному участию в восстановительном лечении, генетические особенности, определяющие процессы нейропластичности, и пр.

Основными направлениями лечения больных с ДЭ являются максимально возможная коррекция факторов сердечно-сосудистого риска, контроль АД, нормализация обмена углеводов и липидов, применение антиагрегантов. Кроме того, значительный интерес представляют лекарственные препараты, способные влиять на различные метаболические процессы в организме в целом и в головном мозге в частности. К таким препаратам относится Цитофлавин, в состав которого входят янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин. В соответствии с современными представлениями об обмене веществ в головном мозге и о роли препаратов янтарной кислоты в процессах энергетического

метаболизма, считается, что фармакологические эффекты Цитофлавина обусловлены комплексным воздействием входящих в состав его компонентов на повышение продукции энергии в клетках. Показано, что они способствуют активизации аэробного метаболизма нейронов и клеток глии, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы и в итоге к повышению образования АТФ [10].

Как в экспериментальных, так и в клинических условиях убедительно продемонстрировано, что применение Цитофлавина увеличивает устойчивость мембран нейронов и клеток глии, а также их органелл к воздействию ишемии, гипоксии, токсическим воздействиям [11, 12]. Этот препарат способен не только повышать образование в митохондриях АТФ, но и угнетать избыточную продукцию свободных радикалов, препятствуя развитию оксидантного стресса и перекисного окисления липидов [13–15].

Вместе с тем широкий спектр клинических эффектов комбинации «инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота» не может быть объяснен исключительно нормализацией энергетического метаболизма. Так, имеются сведения о том, что применение препарата способствует увеличению в нервной ткани интенсивности бета-окисления жирных кислот и восполнению дефицита ключевого тормозного нейромедиатора в ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Имеются также результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что применение янтарной кислоты в малых дозах оказывает сигнальное действие на ряд молекулярных процессов в нервной клетке [15].

На сегодняшний день выполнено множество исследований эффективности и безопасности Цитофлавина у больных с ОНМК. Так, результаты серии исследований с открытым дизайном, проведенных у больных с острым ишемическим инсультом, показали, что назначение этого препарата дало существенный положительный эффект в виде более полного и более раннего восстановления двигательных функций в парализованных конечностях, сокращения сроков лечения, расширения возможности больных к самообслуживанию [10, 16]. Частота нежелательных побочных эффектов Цитофлавина невелика, он обладает хорошей переносимостью, а также, что представляется важными, удовлетворительными фармакоэкономическими характеристиками [17].

Не менее интересными оказались и результаты применения препарата у пациентов с различными формами хронических расстройств мозгового кровообращения. У больных, получавших комплекс «инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота», улучшилось состояние когнитивных функций, уменьшилась выраженность тревожных и депрессивных расстройств. Подобные эффекты не могут быть объяснены исключительно воздействием на энергетический метаболизм, но свидетельствуют об улучшении функционирования нейронных сетей и о повышении качества процессов обмена информацией между нейронами. Такое полимодальное действие препарата, очевидно, может быть обусловлено его непосредственным воздействием на обмен нейромедиаторов, модуляцию сигнальных процессов, хотя не исключено его влияние на процессы формирования отростков нейронов (арборизация и спрутинг), а также синаптогенез. Одновременно установлены хорошая переносимость препарата и отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов при его применении.

Эффективность Цитофлавина продемонстрирована и у пациентов с додементными когнитивными нарушениями, которые развились вследствие цереброваскулярной патоло-

гии [18, 19]. Выявленное улучшение состояния заключалось в повышении способности к запоминанию и удержанию информации, внимания, темпа и качества обработки информации. Помимо этого, авторы отметили, что лечение сопровождалось регрессом астенического синдрома, вызванного органическим поражением головного мозга сосудистого генеза.

Установлена эффективность применения препарата у больных с хроническим ишемическим поражением головного мозга, развившимся на фоне сахарного диабета 2 типа [20]. Результаты нейропсихологического обследования показали значимое улучшение таких функций, как оптико-пространственный праксис, внимание, память, абстрактное мышление. Полученные после курсового применения препарата результаты значительно превосходили исходные, а также данные обследования больных сахарным диабетом, не получавших его (группа сравнения) [21].

Показано, что применение Цитофлавина у пациентов, перенесших ишемический инсульт, с выраженным очаговым неврологическим дефицитом на этапе реабилитационного лечения сопровождалось восстановлением когнитивных функций [22]. На фоне терапии наблюдалось более быстрое и полное восстановление речи, праксиса наряду с улучшением памяти и внимания. Одновременно авторы отметили значительный регресс депрессивных и тревожно-депрессивных нарушений.

Следует обратить внимание на одновременное, по сути, параллельное восстановление когнитивных функций и устранение аффективных нарушений, отмеченное в ряде исследований [22]. Можно предположить, что реализация

ГАМКергических эффектов препарата обеспечивала уменьшение выраженности тревожных нарушений, при этом нормализация эмоционального состояния больных приводила к улучшению памяти и внимания, нарушенных не столько вследствие структурного поражения головного мозга в рамках ДЭ, сколько обусловленных аффективными расстройствами.

Возможно также, что воздействие на когнитивную и эмоциональную сферы связано с параллельно развивающимися эффектами препарата, первично стимулирующими процессы адаптивной нейропластичности и на этом фоне обеспечивающими восстановление нарушенных функций. В любом случае, эффекты Цитофлавина, возникающие вне прямой связи с нормализацией энергетического метаболизма, требуют глубокого изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точное понимание молекулярных механизмов действия Цитофлавина позволит сделать его назначение пациентам с различными фенотипами аффективных и когнитивных нарушений в большей степени патогенетически обоснованным, выявить группы больных, у которых стоит ожидать положительного результата, а также разработать оптимальные комбинации лекарственных препаратов, позволяющие повысить эффективность проводимой терапии. Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день данные о клинических эффектах Цитофлавина позволяют рассматривать его применение у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения как эффективное и перспективное терапевтическое направление.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga*. M.: Meditsina; 2001. 328 s. (in Russian)]
2. Lammie G., Brannan F., Slattery J., Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke*. 1997; 28(11): 2222–9.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7): 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
4. Zhang M., Chen M., Wang Q., Yun W., Zhang Z., Yin Q. et al. Relationship between cerebral microbleeds and cognitive function in lacunar infarct. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(2): 347–55. DOI: 10.1177/0300060513476448
5. Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Камчатнов П.Р., Иващенко Р.А. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (3 спецвып.2): 3–6. [Zhetishev R.R., Mikhailova N.A., Kamchatnov P.R., Ivashchenko R.A. *Asimptomnye infarkty golovnogo mozga: faktory riska i kognitivnye narusheniya*. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (3 spetsvyp.2): 3–6. (in Russian)]
6. de la Torre J.C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol*. 2012; 2012: 367516. DOI: 10.1155/2012/367516
7. Palacio S., McClure L.A., Benavente O.R., Bazan C. 3rd, Pergola P., Hart R.G. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke*. 2014; 45(9): 2689–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005018
8. Cai Z., Wang C., He W., Tu H., Tang Z., Xiao M. et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin. Interv. Aging*. 2015; 10: 1695–704. DOI: 10.2147/CIA.S90871
9. Камчатнов П.Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(3): 87–91. [(in Russian)]
10. Румянцева С.А., Федин А.И., Бoleвич С.Б., Силина Е.В., Васильев Ю.Д., Меньшова Н.И. и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(8): 16–21. [Rumyantseva S.A., Fedin A.I., Bolevich S.B., Silina E.V., Vasil'ev Yu.D., Men'shova N.I. i dr. *Vliyaniye rannei korrektsii energeticheskogo i svobodnoradikal'nogo gomeostaza na klinicheskuyu i morfologicheskuyu kartinu infarkta mozga*. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 110(8): 16–21. (in Russian)]
11. Лукьянова Л.Д. Новые возможности коррекции митохондриальной дисфункции в лечении неврологических заболеваний. *Consilium Medicum*. 2007; 9(8): 102–3. [Lukyanova L.D. *Novyye vozmozhnosti korrektsii mitokhondrial'noi disfunktsii v lechenii neurologicheskikh zabolevanii*. *Consilium Medicum*. 2007; 9(8): 102–3. (in Russian)]
12. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М., Верещагина В.М., Кондрашова М.Н. Анаэробное образование сукцината и обеспечение его окисления — возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биофизика*. 2000; 45(3): 509–513. [(in Russian)]
13. Силина Е.В., Румянцева С.А., Бoleвич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111(12 спецвып.2): 36–42. [Silina E.V., Rumyantseva S.A., Bolevich S.B., Men'shova N.I. *Zakonomernosti techeniya svobodnoradikal'nykh protsessov i prognoz ishemicheskogo i gemorragicheskogo insul'ta*. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 111(12 spetsvyp.2): 36–42. (in Russian)]
14. Федин А.И., Румянцева С.А., Евсеева В.Н. Нейропротектор с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами мексидол MEXIDOLUM в терапии ишемического инсульта. М.; 2006. <https://medi.ru/info/1494/> (дата обращения — 15.12.2018). [Fedin A.I., Rumyantseva S.A., Evseeva V.N. *Neiroprotektor s antioksidantnymi i antigipoksantnymi svoystvami meksidol MEXIDOLUM v terapii ishemicheskogo insul'ta*. M.; 2006. <https://medi.ru/info/1494/> (data obrashcheniya — 15.12.2018). (in Russian)]
15. Кондрашова М.Н., Захарченко М.В., Самохвалов В.А. Сигнальное действие янтарной кислоты и ее лечебное применение в малых



- дозах. В сб.: Хазанов В.А., ред. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты. Материалы симпозиума на XII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». Томск; 2005: 8–17. [Kondrashova M.N., Zakharchenko M.V., Samokhvalov V.A. Signal'noe deistvie yantarnoi kisloty i ee lechebnoe primeneniye v talykh dozakh. V sb.: Khazanov V.A., red. Regulatory energeticheskogo obmena. Kliniko-farmakologicheskie aspekty. Materialy simpoziuma na XII Rossiiskom natsional'nom kongresse "Chelovek i lekarstvo". Tomsk; 2005: 8–17. (in Russian)]
16. Румянцева С.А., Силина Е.В., Чичановская Л.В., Назаров М.В., Цукурова Л.А., Коваленко А.Л. и др. Эффективность антиоксидантной энергокоррекции при инфаркте головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(10): 49–55. [Rumyantseva S.A., Silina E.V., Chichanovskaya L.V., Nazarov M.V., Tsukurova L.A., Kovalenko A.L. i dr. Effektivnost' antioksidantnoi energokorreksii pri infarkte golovnogo mozga (rezul'taty mnogotsentrovogo randomizirovannogo issledovaniya). Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 114(10): 49–55. (in Russian)]
17. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С., Скоромец А., Ключева Е., Суслина З. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде. Врач. 2006; 1: 60–5. [Agafina A., Kovalenko A., Rumyantseva S., Skoromets A., Klocheva E., Suslina Z. i dr. Effektivnost' neirometabolicheskogo protektora Tsitoflavina u bol'nykh, perenessikh ishemicheskii insul't, v rannem vosstanovitel'nom periode. Vrach. 2006; 1: 60–5. (in Russian)]
18. Маджидова Е.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М. Динамика проявлений хронической ишемии мозга в процессе лечения Цитофлавином. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(9): 57–62. [Madzhidova E.N., Usmanova D.D., Baitursunova Zh.M. Dinamika proyavlenii khronicheskoi ishemii mozga v protsesse lecheniya Tsitoflavinom. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 112(9): 57–62. (in Russian)]
19. Еркебаева С.К., Нургузаев Е.С., Гафуров Б.Г., Туксанбаева Г.У. Профилактическая терапия инсульта у больных дисциркуляторной энцефалопатией с депрессивным синдромом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(11): 32–6. [Erkebaeva S.K., Nurguzhaev E.S., Gafurov B.G., Tuksanbaeva G.U. Profilakticheskaya terapiya insul'ta u bol'nykh distsirkulyatornoi entsefalopatiei s depressivnym sindromom. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 112(11): 32–6. (in Russian)]
20. Гацких И.В., Петрова М.М., Шалда Т.П., Варыгина Е.Л., Кузнецов М.Н., Наркевич А.Н. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне метаболической терапии. Клин. мед. 2016; 94(7): 23–8. [Gatskikh I.V., Petrova M.M., Shalda T.P., Varygina E.L., Kuznetsov M.N., Narkevich A.N. Dinamika kognitivnykh narushenii u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa na fone metabolicheskoi terapii. Klin. med. 2016; 94(7): 23–8. (in Russian)]
21. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Хронические цереброваскулярные заболевания. Доктор.Ру. 2017; 1(130): 11–15. [Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolovaniya. Doktor.Ru. 2017; 1(130): 11–15. (in Russian)]
22. Ковальчук В.В. Медикаментозные факторы улучшения когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов после инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(12): 92–7. [Koval'chuk V.V. Medikamentozye faktory uluchsheniya kognitivnykh funktsii, psikhoemotsional'nogo sostoyaniya i kachestva zhizni patsientov posle insul'ta. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115(12): 92–7. (in Russian)] ■