

Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мелдония (Милдронат)

© М.М. ТАНАШЯН, М.Ю. МАКСИМОВА, А.А. ШАБАЛИНА, П.А. ФЕДИН, Р.Б. МЕДВЕДЕВ, Т.А. БОЛОТОВА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности применения мелдония (Милдронат) у пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения (НМК).

Материал и методы. Открытое сравнительное исследование клинической эффективности Милдроната у пациентов с хроническими формами НМК, обусловленными артериальной гипертензией и атеросклерозом. В основную группу вошли 30 (60%) пациентов, которым на фоне стандартной базисной терапии был назначен Милдронат в дозе 1000 мг/сут. Группу сравнения составили 20 (40%) пациентов, получавших только базисную терапию. Общая продолжительность исследования составляла 60 дней. Для оценки клинической эффективности Милдроната при включении пациента в исследование, на 11-е и 60-е сутки от начала лечения проводилась оценка основных субъективных клинических проявлений, неврологического статуса, а также влияния Милдроната на психоэмоциональное состояние пациентов, когнитивные функции и качество жизни. Для оценки влияния Милдроната на состояние эндотелия сосудистой стенки при включении пациентов в исследование, на 11-е и 60-е сутки проводились исследования в крови асимметричного диметиларгинина, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена-1, эндотелина-1.

Результаты. Милдронат оказывает положительное терапевтическое воздействие на основные клинические проявления, когнитивные функции, что выражается в увеличении темпа психической деятельности, улучшении кратковременной и оперативной памяти, повышении устойчивости психических процессов и следов памяти к интерферирующим воздействиям, улучшении когнитивных вызванных потенциалов Р300. Лечение Милдронатом приводит к снижению уровня реактивной и личностной тревожности. Показатели качества жизни пациентов при лечении Милдронатом увеличиваются за счет физического и психического компонентов. Установлено влияние Милдроната на снижение уровней эндотелина-1 и ингибитора активатора плазминогена-1, что свидетельствует об атромбогенном эффекте препарата.

Заключение. Полученные результаты, свидетельствующие о ноотропном, анксиолитическом и атромбогенном эффектах Милдроната при хронических формах НМК, позволяют рекомендовать данный препарат для широкого использования специалистами в клинической практике.

Ключевые слова: хронические цереброваскулярные заболевания, хроническая церебральная ишемия, когнитивные функции, качество жизни, дисфункция эндотелия, мелдоний, Милдронат.

Информация об авторах:

Танашян М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: m_tanashyan2004@mail.ru

Максимова М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-66728-2012>

Шабалина А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Федин П.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9907-9393>

Медведев Р.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>

Болотова Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1915-4742>

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

Как цитировать:

Танашян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., Федин П.А., Медведев Р.Б., Болотова Т.А. 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>

Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of meldonium (Mildronat)

© М.М. TANASHYAN, М.Ю. MAKSIMOVA, А.А. SHABALINA, П.А. FEDIN, Р.В. MEDVEDEV, Т.А. BOLOTOVA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy of meldonium (mildronat) in patients with chronic cerebral vascular disease (CVD).

Material and methods. An open comparative study of the clinical efficacy of meldonium (mildronat) in patients with chronic CVD caused by arterial hypertension and atherosclerosis was conducted. The main group included 30 (60%) patients who were pre-

scribed meldonium (mildronat) at a dose of 1000 mg per day in addition to routine basic therapy. The control group was consisted of 20 (40%) patients who received routine basic therapy only. The duration of the study was 60 days. To evaluate the clinical efficacy of the meldonium (mildronat), the main subjective clinical symptoms, neurological, psychoemotional and cognitive status, quality of life were assessed when patients were included in the study (*before treatment*), on the 11th and 60th days from the start of treatment. To assess the meldonium (mildronat) effect on the endothelium vascular wall, asymmetric dimethylarginine (ADMA), tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and endothelin-1 were determined in the blood when patients were included in the study, on the 11th and 60th days from the start of treatment.

Results. Meldonium (mildronat) has a positive therapeutic effect on the main clinical symptoms and cognitive functions which appears in increasing the quickness of mental activity, improving short-term and operative memory, increasing the resistance of mental processes and memory traces to interfering influences, and improving cognitive evoked potentials P300 results. Meldonium (mildronat) therapy leads to the decrease in the level of state and trait anxiety. The quality of life of patients treated with meldonium (mildronat) increases due to the physical and mental components. The effect of meldonium (mildronat) on the decrease in endothelin-1 and PAI-1 levels, which indicates the antitrombogenic effect of the drug, has been identified.

Conclusion. Nootropic, anxiolytic and antitrombogenic effects of meldonium (mildronat) in patients with chronic CVD are demonstrated that makes it possible to recommend this drug for widespread use by specialists in clinical practice.

Keywords: chronic cerebrovascular diseases, chronic cerebral ischemia, cognitive functions, quality of life, endothelial dysfunction, meldonium (mildronat).

Information about the authors:

Tanashyan M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: m_tanashyan2004@mail.ru

Maksimova M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-66728-2012>

Shabalina A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Fedin P.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9907-9393>

Medvedev R.B — <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>

Bolotova T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1915-4742>

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

To cite this article:

Tanashyan MM, Maksimova MYu, Shabalina AA, Fedin PA, Medvedev RB, Bolotova TA. Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of meldonium (Mildronat). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):14–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>

В последние годы в мире наблюдается увеличение распространенности цереброваскулярных заболеваний, в том числе удельного веса хронических прогрессирующих форм нарушений мозгового кровообращения (НМК) и сосудистой деменции [1].

Причиной развития хронических форм НМК при атеросклерозе и артериальной гипертензии (АГ) является снижение перфузии головного мозга (локальной или диффузной), сопровождающейся гипоксией и уменьшением уровня синтеза высокоэнергетических фосфатов. Ткань мозга в этих условиях переходит в режим анаэробного гликолиза, приводящего к накоплению молочной кислоты и снижению рН ткани головного мозга. Нарушаются регуляция локального мозгового кровотока, функционирование клеточных мембран и работа ферментов, участвующих в цикле Кребса, активируются процессы свободнорадикального окисления [2]. Одновременно возникает усиление тромбогенной активности крови при значительном уменьшении антиагрегационного и антикоагулянтного потенциала эндотелия сосудистой стенки [3].

В последние годы в патогенезе хронических форм НМК большое значение уделяется дисфункции эндотелия и связанного с ней синтеза биологически активных веществ — оксида азота (NO), асимметричного диметиларгинина (ADMA), эндотелина-1, тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [4].

NO, образующийся в эндотелии из L-аргинина при участии фермента эндотелиальной синтазы NO (eNOS), является высокореактивной сигнальной молекулой, играющей ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса. Реакция

сосудов определяется уровнем образования NO. Проникающая из эндотелиоцитов в гладкие мышечные клетки сосудистой стенки, NO активирует растворимую гуанилатциклазу, что ведет к повышению уровня цГМФ, активации цГМФ-зависимых протеинкиназ, снижению уровня Ca^{2+} в тромбоцитах и гладких мышечных клетках [5–7].

Эндотелиальная дисфункция сопровождается снижением секреции NO, обладающего вазодилатирующими, противовоспалительными и антисклеротическими свойствами. Помимо этого, NO ингибирует процесс окисления липопротеинов низкой плотности и экспрессию молекул адгезии. NO предотвращает пролиферацию миоцитов, агрегацию тромбоцитов и синтез эндотелинов [5, 8, 9]. Эндогенным ингибитором NO является ADMA, уровень которого в плазме крови увеличивается у больных с гиперхолестеринемией и в выраженной степени коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [10].

Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины. Самый изученный представитель этого класса — эндотелин-1, стимулирующий в высоких концентрациях стойкую вазоконстрикцию и экспрессию клеточных молекул адгезии. Уровень эндотелина-1 в крови повышен при ишемическом инсульте, ишемической болезни сердца, сахарном диабете, легочной и системной гипертензии, атеросклерозе, рестенозе после ангиопластики коронарных артерий и является маркером тяжести состояния больных [11, 12]. Существуют данные о том, что эндотелин-1 тормозит синтез t-PA в культуре гладких мышечных клеток и увеличивает активность PAI-1. Также эндотелины играют существенную роль в процессах окислительного стресса и апоптоза [13].

Результатом окислительного стресса и дисфункции эндотелия становится комплекс циркуляторных, метаболических и нейротрофических нарушений. Нейровизуализационными маркерами хронических форм НМК являются мелкоочаговые и диффузные изменения головного мозга (малые глубинные инфаркты, микрогематомы, лакунарное состояние мозга, гиперинтенсивность белого вещества полушарий большого мозга) [14].

Целесообразность и высокая перспективность применения препаратов, обладающих нейропротективными свойствами, доказана в экспериментальных условиях и не вызывает сомнений. Как известно, под нейропротекцией подразумевается предотвращение окислительных, биохимических и молекулярных процессов, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [15]. Одним из направлений нейропротективной терапии считается применение препаратов с нейротрофическими и антиоксидантными свойствами [16, 17].

Мельдоний (Милдронат, 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) — конкурентный ингибитор гамма-бутиробетаингидроксилазы, синтезированный в 1972 г. и выпускаемый компанией Гриндекс. Милдронат улучшает метаболизм головного мозга, мозговой кровотока и микроциркуляцию, повышает физическую и умственную работоспособность. Кроме того, получены данные об эффективности препарата при ишемической болезни сердца [18].

Несмотря на более чем 40-летний опыт применения Милдроната в клинике и накопленную за это время доказательную базу, подтверждающую его эффективность, интерес исследователей к изучению этого препарата не снижается. Совершенно новым этапом научных исследований является изучение влияния Милдроната на функциональную активность эндотелия сосудистой стенки.

Цель исследования — оценка эффективности применения Милдроната у пациентов с хроническими формами НМК в аспектах изучения его нейропротективного и антитромботического эффектов.

Материал и методы

Было проведено открытое сравнительное исследование клинической эффективности мельдония (Милдронат) у 50 пациентов с хроническими формами НМК, обусловленными АГ и атеросклерозом.

Критерии включения в исследование: хронические формы НМК, обусловленные АГ и/или атеросклерозом; уровень артериального давления (АД) <180/110 мм рт.ст., возраст от 45 до 75 лет, письменное информированное согласие от пациента на проведение исследования и обработку данных. **Критериями исключения** были уровень АД >180/110 мм рт.ст., острые или преходящие НМК в течение последнего месяца; другие (несосудистые) заболевания ЦНС, эпилепсия, хронический алкоголизм, лекарственная аллергия, декомпенсированная почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность III—IV функционального класса, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, прием пациентом препаратов из группы нейропротекторов (ноотропные, нейротрофические и вазоактивные средства), препаратов, угнетающих ЦНС (нейролептики, барбитураты, транквилизаторы), психостимуляторов, а также антиагрегантов и антикоагулянтов в течение курса лечения, беременности, период лактации.

Все пациенты получали стандартное базисное лечение, которое включало антигипертензивную, кардиальную, гипогликемическую терапию, статины. В основную группу вошли 30 пациентов, которым на фоне стандартной базисной терапии был назначен Милдронат. Мельдоний назначался в дозе 10 мл 10% раствора (1000 мг) внутривенно (в/в) капельно 10 дней, затем внутрь 500 мг 2 раза в день в течение 50 дней. Группу сравнения составили 20 пациентов, получавших только стандартную базисную терапию. Общая продолжительность исследования составляла 60 дней.

Оценка основных субъективных клинических проявлений (головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна, утомляемость, забывчивость, снижение настроения и тревожность, эмоциональная лабильность) проводилась с использованием 5-балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 баллов — симптом отсутствует, 1 балл — легкие проявления, 2 балла — умеренно выраженные, 3 балла — значительно выраженные, 4 балла — резко выраженные.

Исследование неврологического статуса включало оценку двигательных, вестибуломозжечковых, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных нарушений по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 баллов — симптом отсутствует, 1 балл — легкие проявления, 2 балла — умеренно выраженные, 3 балла — значительно выраженные, 4 балла — резко выраженные.

Исследование когнитивных функций и психоэмоционального статуса основывалось на исследовании запоминания 10 слов, оценке серийного счета, шкалы У. Цунга [19], Ч. Спилбергепа (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) в адаптации Ю.Л. Ханина [20], краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [21], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa) [22], а также когнитивных вызванных потенциалов P300. Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36 (The Short Form-36) [23].

Всем пациентам выполнялись МРТ головного мозга и МР-ангиография интракраниальных артерий на аппаратах Magnetom Verio («Siemens»), 3 Тл; Magnetom Symphony («Siemens») и Magnetom Avanto («Siemens»), 1,5 Тл. МРТ головного мозга проводилась в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях в стандартных режимах (T2, T1, T2 d-f (FLAIR), T2* и/или SWI). Для оценки состояния интракраниальных артерий проводилась МР-ангиография в режиме 3D-TOF.

Дуплексное исследование артерий головного мозга выполнялось на ультразвуковых аппаратах Philips iU22 и Philips iE33 по стандартным протоколам в В-режиме, цветовом и спектральном доплеровских режимах. Гемодинамически значимых стенозов выявлено не было.

Для оценки влияния Милдроната на состояние эндотелия сосудистой стенки проводились исследования в крови биохимических показателей, отражающих его функцию. АДМА исследовался методом ИФА с использованием набора реагентов фирмы «Immundiagnostik» (Германия).

Определение тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) проводилось по принципу ИФА «сэндвич»-типа с использованием наборов реагентов компании «BioVendor» (Чехия).

Оригинальной задачей явилось исследование связи эндотелина-1 — одного из наиболее мощных вазоактивных пептидов с вышеуказанными параметрами дисфункции эндотелия. Определение эндотелина-1 (пг/мл) в сыворотке кро-

ви проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа с использованием микропланшетного ридера VICTOR² («Perken Elmer», США) и наборов реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай).

Для оценки клинической эффективности Милдроната при включении пациента в исследование, на 11-е и 60-е сутки от начала лечения проводились:

- 1) оценка основных субъективных клинических проявлений;
- 2) исследование неврологического статуса;
- 3) оценка влияния Милдроната на психоэмоциональное состояние пациентов;
- 4) оценка влияния Милдроната на когнитивные функции и качество жизни;
- 5) оценка влияния Милдроната на состояние эндотелия сосудистой стенки.

Научно-исследовательская работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии»; клиническая часть — в 1-м и 2-м неврологических отделениях, исследование лабораторных показателей — в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой), ультразвуковая диагностика — в лаборатории ультразвуковых методов исследования, нейрофизиологические исследования — в лаборатории нейрофизиологии, нейровизуализационное обследование — в отделении лучевой диагностики.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ Statistica («Stat Soft, Inc.», США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (*M*) и среднеквадратическими (*s*) отклонениями, не имевшие нормального распределения — медианами, 25% и 75% квартилями (*Me* (25%—75%)). Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна—Уитни. Анализ динамики признаков в группах проводился с использованием методов Вилкоксона (*W*) и дисперсионного анализа Фридмана (ANOVA). Для сравнения частот значений признаков в группах применялись критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика групп представлена в табл. 1. Обе группы до начала лечения были сопоставимы по основным клиническим признакам.

Наиболее частыми субъективными симптомами у больных с хроническими формами НМК были головная боль, головокружение несистемного характера, шум в ушах, нарушение памяти, утомляемость, нарушение сна, расстройства эмоционально-волевой сферы.

Положительный клинический эффект лечения Милдронатом при субъективной оценке больного и врача в целом был отмечен у 24 больных, т.е. в 80% наблюдений. Это влияние Милдроната проявлялось у большинства боль-

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных пациентов до начала лечения

Table 1. Comparison of patients of the main and control groups prior to the treatment

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
Пол, жен/муж	15/15	10/10
Возраст, годы	63±8	58±8
Длительность АГ, годы	15±10	12±10
Длительность НМК, годы	6±3	4±2
Систолическое АД, мм рт.ст., <i>M</i> ± <i>SD</i>	157,6±19,2	145,0±20,7
Диастолическое АД, мм рт.ст., <i>M</i> ± <i>SD</i>	91,5±9,2	88,6±12,3

Таблица 2. Динамика психоэмоционального состояния и качества жизни на фоне терапии, баллы

Table 2. Dynamics of psychoemotional status and quality of life, points

Сроки обследования, сут	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
	Тревожность	
1-е	37,0 (4,0;59,0)	50,0 (29,0;83,0)
11-е	35,0 (5,0;51,0)	52,5 (30,0;85,0)
60-е	25,0 (1,0;50,0)	52,0 (27,0;91,0)
	* <i>p</i> =0,000	<i>p</i> =0,180
	Депрессия	
1-е	35,0 (5,0;52,0)	59,0 (50,0;68,0)
11-е	36,5 (11,0;48,0)	54,0 (46,0;59,0)
60-е	29,0 (16,0;50,0)	45,0 (40,0;50,0)
	<i>p</i> =0,569	<i>p</i> =0,368
	Реактивная тревожность	
1-е	34,0 (7,0;92,0)	80,0 (34,0;107,0)
11-е	32,0 (13,0;81,0)	81,0 (39,0;108,0)
60-е	30,0 (10,0;76,0)	81,0 (40,0;106,0)
	* <i>p</i> =0,022	<i>p</i> =0,484
	Личностная тревожность	
1-е	49,0 (35,0;58,0)	52,0 (47,0;57,0)
11-е	48,0 (35,0;57,0)	49,0 (44,0;54,0)
60-е	44,5(0;61,0)	46,0 (40,0;51,0)
	<i>p</i> =0,328	<i>p</i> =0,368
	Физическое здоровье, сутки	
1-е	45,0 (19,9;112,0)	38,0 (24,8;102,0)
11-е	46,0 (24,0;109,0)	37,7 (25,6;99,0)
60-е	49,0 (23,9;111,0)	40,7 (23,0;99,0)
	* <i>p</i> =0,000	<i>p</i> =0,848
	Психическое здоровье, сутки	
1-е	48,4 (31,8;112,0)	41,3 (29,6;62,6)
11-е	49,5 (33,0;109,0)	43,8 (29,6;99,0)
60-е	52,8 (31,3;111,0)	45,7 (22,0;99,0)
	* <i>p</i> =0,032	<i>p</i> =0,299

Примечание. * — $p < 0,05$ достоверные отличия при сравнении связанных групп в 1—11—60-е сутки лечения.

Note. * — parameters significantly differ, when comparing of the related groups on the 1, 11 and 60 days treatment (* — $p < 0.05$).

ных, начиная с 7-го дня в/в инфузий. В группе сравнения положительный эффект отмечен у 10 пациентов, т.е. в 50% случаев.

При субъективной оценке пациентов улучшение в основной группе заключалось в виде уменьшения выраженно-

Таблица 3. Динамика когнитивных функций на фоне лечения

Table 3. Dynamics of cognitive status

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
Запоминание 10 слов		
Общее время выполнения задания, с		
1-е сутки	480,0 (180;1155)	355,5 (160;645)
11-е сутки	430,0 (120;1120)	359,0 (177;622)
60-е сутки	360,0 (120;1105)	371,0 (149;648)
	*p=0,000	p=0,076
1 мин, количество слов		
1-е сутки	6,0 (3;10)	5,0 (1;8)
11-е сутки	6,0 (3;10)	5,5 (0;10)
60-е сутки	6,0 (4;10)	5,5 (0;8)
	*p=0,000	p=0,952
2 мин, количество слов		
1-е сутки	7,0 (3;10)	6,0 (2;9)
11-е сутки	7,0 (4;10)	6,0 (2;9)
60-е сутки	7,0 (4;10)	5,0 (3;8)
	*p=0,044	p=0,097
3 мин, количество слов		
1-е сутки	7,0 (4;10)	6,0 (3;10)
11-е сутки	8,0 (4;10)	6,0 (0;9)
60-е сутки	8,0 (4;10)	5,0 (0;9)
	*p=0,003	p=0,091
4 мин, количество слов		
1-е сутки	8,0 (3;10)	7,0 (2;10)
11-е сутки	8,0 (3;10)	7,0 (2;10)
60-е сутки	9,0 (3;10)	6,0 (3;10)
	p=0,051	p=0,397
5 мин, количество слов		
1-е сутки	8,0 (3;10)	7,0 (3;10)
11-е сутки	9,0 (3;10)	6,0 (1;9)
60-е сутки	9,0 (3;10)	7,0 (2;10)
	*p=0,002	p=0,278

Окончание табл. 3 →

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
Отсроченное воспроизведение — 1 (количество слов)		
1-е сутки	7,0 (3;10)	6,5 (2;10)
11-е сутки	7,5 (4;10)	6,0 (2;9)
60-е сутки	8,5 (3;10)	6,5 (3;9)
	*p=0,002	p=0,281
Отсроченное воспроизведение — 2 (количество слов)		
1-е сутки	7,0 (3;10)	6,0 (2;9)
11-е сутки	8,0 (3;10)	6,0 (2;10)
60-е сутки	8,0 (4;10)	6,0 (2;10)
	*p=0,000	p=0,584
Оценка серийного счета		
Серийный счет, с		
1-е сутки	40,0 (15;65)	29,0 (20;52)
11-е сутки	18,0 (0;51)	29,0 (0;55)
60-е сутки	30,0 (12;90)	30,0 (19;63)
	*p=0,000	p=0,561
Общий балл по шкале MMSE		
1-е сутки	28,0 (20;30)	29,0 (26;30)
11-е сутки	29,0 (22;30)	29,0 (26;30)
60-е сутки	29,0 (23;30)	29,0 (26;30)
	*p=0,022	p=0,078
Общий балл по шкале MoCA		
1-е сутки	26,0 (19;30)	27,0 (22;30)
11-е сутки	28,0 (23;30)	27,0 (22;30)
60-е сутки	28,0 (20;30)	27,0 (23;30)
	*p=0,000	p=0,273

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: параметры, достоверно отличающиеся при сравнении связанных групп в 1–11–60-е сутки лечения (* — $p < 0,05$).
 Note. Here and the table 4, 5: * — parameters significantly differ, when comparing of the related groups on the 1, 11 and 60 days treatment (* — $p < 0,05$).

сти и частоты приступов головной боли, ощущения тяжести в голове, головокружения, утомляемости и общей слабости. При общении врача с пациентами у последних в большинстве случаев выявлялось уменьшение эмоциональной лабильности. Наиболее заметный эффект от лечения Милдронатом относительно группы сравнения наблюдался в отношении таких проявлений хронических НМК, как астенический и цефалгический синдромы. Анализ динамики объективных симптомов показал, что в основной группе отмечалось улучшение статики, походки и координации.

Таким образом, у пациентов с хроническими формами НМК выявлены положительное влияние Милдроната на общее состояние, а также вестибуломожечковый синдром, нарушения в эмоционально-волевой сфере, цефалгический и астенический синдромы.

Оценку тревоги, депрессии и качества жизни проводили по шкалам тревоги У. Цунга, реактивной и личностной тревожности Ч. Спилбергера, опроснику SF-36. При сравнении 3 связанных групп параметров использовали двухфакторный дисперсионный анализ Фрийдмана для связанных выборок.

С помощью шкалы Спилбергера определяли уровень реактивной и личностной тревожности. При интерпрета-

ции результатов до начала лечения в основной группе был получен умеренный уровень реактивной и высокий — личностной тревожности: 34 (7,0; 92,0) и 49,0 (35,0; 58,0) балла соответственно (табл. 2). К 60-м суткам лечения Милдронатом отмечена положительная динамика в виде снижения уровней реактивной тревожности до низких значений 30 (10,0; 76,0) баллов и личностной тревожности до умеренных значений 44,5 (0; 61,0) балла.

Для оценки качества жизни пациентов применялась анкета-опросник SF-36, до и через 60 дней лечения Милдронатом. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 оценивалась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов по определению клинической значимости изменений состояния здоровья при болезнях сердечно-сосудистой системы. Выявлено, что через 60 дней лечения Милдронатом показатели качества жизни пациентов повышаются в психической и физической сферах (см. табл. 2).

Результаты нейропсихологического обследования представлены в табл. 3. Для исследования различий времени и количества запоминаний в 1, 11 и 60-е сутки использован двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фрийдмана для связанных выборок.

Таблица 4. Динамика параметров когнитивных вызванных потенциалов P300

Table 4. Dynamics of parameters of the cognitive evoked potentials P300

Параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
Амплитуда P300, мкВ		
1-е сутки	8,38 (2,76;24,60)	9,27 (3,05;26,20)
11-е сутки	6,45 (1,09;20,20)	9,70 (4,07;25,20)
60-е сутки	7,05 (0,62;23,60)	10,90 (3,95;23,60)
	p=0,0382	p=0,431
Латентный период P300, мс		
1-е сутки	382,5 (285,0;683,0)	405,0 (335,0;510,0)
11-е сутки	366,5 (272,0;503,0)	415,0 (330,0;498,0)
60-е сутки	345,0 (263,0;484,0)	420,0 (338,0;504,0)
	*p=0,000	p=0,087

Таблица 5. Динамика показателей дисфункции эндотелия сосудистой стенки

Table 5. Dynamics of indicators of the vascular endothelial dysfunction

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
АДМА, мкмоль/л		
1-е сутки	0,46 (0,18;0,88)	0,36 (0,19;0,86)
11-е сутки	0,51 (0,16;0,99)	0,45 (0,12;0,96)
60-е сутки	0,47 (0,17;0,95)	0,44 (0,22;0,77)
	Н/д	Н/д
t-РА, нг/мл		
1-е сутки	1,91 (0,87;6,60)	2,1 (0,6;5,1)
11-е сутки	1,82 (0,75;7,50)	1,84 (0,62;4,50)
60-е сутки	2,00 (0,91;7,20)	1,95 (0,60;4,90)
	Н/д	Н/д
РАI-1, Ед/мл		
1-е сутки	5,71 (2,50;11,30)	3,90 (2,56;9,21)
11-е сутки	5,00 (1,55;8,30)	4,80 (3,20;9,30)
60-е сутки	3,42 (1,24;6,65)	4,80 (2,99;10,22)
	*p=0,000	p=0,000
Эндотелин-1, фмоль/мл		
1-е сутки	3,05 (0,80;4,30)	2,60 (0,80;4,20)
11-е сутки	2,80 (0,80;4,60)	2,80 (1,00;5,30)
60-е сутки	1,60 (0,55;3,80)	2,90 (1,00;5,50)
	*p=0,000	Н/д

Динамика показателей общего времени работы и запоминания 10 слов демонстрирует статистически значимое улучшение темпа психической деятельности у пациентов после курса лечения Милдронатом. Этот вывод подтверждается также при анализе общего времени выполнения интеллектуальных операций (серийный счет).

При оценке слухоречевой памяти — средних показателей кривой запоминания 10 слов после 5 повторов и 2 отсроченных показателей (после выполнения других заданий), а также воспроизведения цифр в прямом и обратном порядке — после курса лечения Милдронатом достоверно улучшилось воспроизведение слов и цифр.

Результат оценки значений по шкалам MMSE и MoCA в основной группе и группе сравнения до начала лечения соответствовал норме. В группе Милдроната на фоне ле-

чения выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций.

Вызванные потенциалы считаются индикаторами биоэлектрических процессов мозга, связанных с восприятием и обработкой информации. Когнитивные вызванные потенциалы P300 широко используются для выявления и оценки степени выраженности когнитивных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга, а также для объективизации эффективности нейропротективной терапии. Для исследования латентных периодов и амплитуд в связанных группах (1—11—60-е сутки) использован двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана.

В группе Милдроната на фоне лечения выявлено достоверное укорочение латентного периода P300, что соответствует улучшению когнитивных функций и может свидетельствовать об увеличении объема оперативной памяти, улучшении опознания и дифференцировки стимулов (табл. 4).

Учитывая высокую значимость изменений гемореологических параметров в генезе и реализации НМК, в том числе дисфункции эндотелия, особый интерес представляет оценка функциональной активности эндотелия сосудистой стенки у пациентов на фоне лечения Милдронатом. Для сравнения показателей функциональной активности эндотелия в связанных группах (1—11—60-е сутки) был использован двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана (табл. 5).

Обсуждение

Увеличение продолжительности жизни больных с АГ и атеросклерозом приводит к постоянному увеличению в общей структуре цереброваскулярной патологии удельного веса хронических форм НМК.

Механизм действия Милдроната обусловлен его антиоксидантным, антигипоксикантным и мембранопротекторным действием. Мельдоний ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, уменьшает вязкостные свойства клеточных мембран.

Проведенное исследование подтвердило полученные нами более ранние результаты [24—31]. Лечение Милдронатом в течение 60 дней способствовало существенному улучшению общего состояния, а также уменьшению выраженности вестибуломозжечкового синдрома, нарушений в эмоционально-волевой сфере, цефалгического и астенического синдромов у пациентов с хроническими формами НМК. В процессе лечения Милдронатом нормализовалось эмоциональное состояние у обследованных, уменьшился уровень реактивной и личностной тревожности. Динамика показателей качества жизни в ходе лечения Милдронатом показала повышение уровня психического и физического здоровья.

К концу курса лечения Милдронатом было установлено статистически значимое улучшение состояния когнитивных функций: увеличение темпа психической деятельности, повышение показателей кратковременной и оперативной памяти, а также устойчивости психических процессов и следов памяти к интерферирующим воздействиям. Укорочение латентного периода P300 также свидетельствует об увеличении объема оперативной памяти, улучшении опознания и дифференцировки стимулов.

Исходя из задач исследования, проведен анализ динамики показателей функциональной активности эндотелия

сосудистой стенки у обследованных пациентов. Эндотелий играет фундаментальную роль в регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса, иммуновоспалительных реакций. По мере исследования функций эндотелия сформировалось понятие эндотелиальной дисфункции, под которой понимают неадекватное (повышенное или пониженное) образование в эндотелии биологически активных веществ: вазодилаторов, ангиопротекторов и антипролиферативных факторов (NO, простаглицлин, t-PA) и вазоконстрикторов, протромбогенных и пролиферативных факторов (эндотелин, тромбоксан, PAI-1) [1].

Одним из наиболее изученных маркеров дисфункции эндотелия при НМК является NO. Уменьшение образования или снижение активности NO играет важную роль в возникновении клинических проявлений у больных атеросклерозом и артериальной гипертензией. В связи со снижением образования в эндотелиоцитах NO дилатация сосудов, которая в норме возникает в ответ на воздействие различных стимулов, сменяется вазоконстрикцией [32].

Низкий уровень NO может быть обусловлен повышенным содержанием эндогенного ингибитора эндотелиальной синтазы NO (eNOS) — АДМА [10]. В работах Научного центра неврологии продемонстрировано значимое снижение активности NO, наблюдаемое у пациентов с прогрессирующим течением атеросклероза артерий мозга, которое потенциально может свидетельствовать об истощении антиатерогенного потенциала сосудистой стенки. У этой категории больных также обнаружена отрицательная корреляция уровней NO с плазменной концентрацией АДМА [33].

Связь повышения уровня эндотелина-1 с дисфункцией эндотелия была доказана экспериментальными и клиническими работами [11, 12, 34].

Увеличение уровня PAI-1 и дисбаланс между содержанием PAI-1 и t-PA являются маркерами дисфункции эндотелия и индикаторами нарушения фибринолиза при НМК [35].

Проведенный в данном исследовании сравнительный анализ связанных групп (1—11—60-е сутки) выявил влияние Милдроната на снижение уровней эндотелина-1 и PAI-1. Полученные данные могут свидетельствовать об атромбогенном эффекте Милдроната. В группе контроля, напротив, отмечено статистически значимое повышение уровня PAI к концу периода исследования.

Следует подчеркнуть, что дальнейшее исследование показателей функциональной активности эндотелия сосудистой стенки на более крупной выборке с практической точки зрения является обоснованным и целесообразным.

Заключение

1. Милдронат оказывает положительное терапевтическое воздействие на основные клинические проявления у пациентов с хроническими формами НМК.

2. Милдронат оказывает положительное влияние на когнитивные функции, что выражается в увеличении темпа психической деятельности, улучшении кратковременной и оперативной памяти, повышении устойчивости психических процессов и следов памяти к интерферирующим воздействиям; улучшении когнитивных вызванных потенциалов P300.

3. Лечение Милдронатом приводит к снижению уровня реактивной и личностной тревожности.

4. Показатели качества жизни пациентов при лечении Милдронатом увеличиваются за счет физического и психического компонентов.

5. Установлено влияние Милдроната на снижение уровня эндотелина-1 и PAI-1, что может свидетельствовать об атромбогенном эффекте препарата.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. Под ред. Пирадова М.А., Танашян М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
2. Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu. *Insult: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya*. Pod red. Piradova M.A., Tanashyan M.M., Maksimovoy M.Yu. 3-e izd., dop. i pererab. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.). <https://doi.org/10.24421/MP.2018.18.15909>
3. Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Логвиненко А.А., Гнедовская Е.В., Суслина З.А. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(1):30-33.
4. Fedorova TN, Maksimova MYu, Varakin YuYa, Gornostaeva GV, Logvinenko AA, Gnedovskaya EV, Suslina ZA. Okislyaemost' lipoproteinov krovi u patsientov s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2014;8(1):30-33. (In Russ.).
5. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(1):4-11.
6. Suslina ZA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Ionova VG. Disfunktsiya endotel'iya pri ishemichekikh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2008;2(1):4-11. (In Russ.).
7. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В. Диагностические технологии, основанные на исследовании крови. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии*. Руководство для врачей. В 3-х т. Под ред. Пирадова М.А., Иллариошкина С.Н., Танашян М.М. Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы. М.: ООО «АТМО»; 2015.
8. Tanashyan MM, Maksimova MYu, Zakharova MN, Illarioshkin SN, Shabalina AA, Lagoda OV. Diagnosticheskie tekhnologii, osnovannye na issledovanii krovi. V kn.: *Neurologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii*. Rukovodstvo dlya vrachey. V 3-kh t. Pod red. Piradova M.A., Illarioshkina S.N., Tanashyan M.M. T. I. Sovremennye tekhnologii diagnostiki zabolevaniy nervnoy sistemy. M.: ООО «АТМО»; 2015. (In Russ.).
9. Daff S. NO synthase: structures and mechanisms. *Nitric Oxide*. 2010;23(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.03.001>
10. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(4):222-231. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2011-068>
11. Bohlen HG. Nitric oxide and the cardiovascular system. *Compr Physiol*. 2015;5(2):808-823. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140052>
12. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88(8):756-762. <https://doi.org/10.1161/hh0801.089861>
13. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90(10C):40-48. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02963-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02963-6)
14. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the «L-arginine paradox» and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr*. 2004;134(10 suppl):2842-2847; discussion 2853. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2842S>

11. Гозмаков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор). *Кардиология*. 2001;2:50-58. Gozmakov OA. Endotelin v kardiologii: molekulyarnye, fiziologicheskie i patologicheskie aspekty (obzor). *Kardiologiya*. 2001;2:50-58. (In Russ.).
12. Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13 suppl 1):58-62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182695836>
13. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest*. 2000;117(3):841-854.
14. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge RV, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norring B, Gorelick PB, Dichgans M; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
15. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):363-389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>
16. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Рясина Т.В., Стволинский С.Л., Храпова Е.В., Болдырев А.А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000; 100 (10): 34–38. Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Rjasina T.V., Stvolinskiy S.L., Khrapova E.V., Boldyrev A.A. Antioksidantnaya terapiya pri ishemijskom insul'te. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000; 100 (10): 34–38. (In Russ.).
17. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронической формы нарушений мозгового кровообращения. *Аналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(3):10-19. Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neyroprotektsiya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh: poisk zhizni na Marse ili perspektivnoe napravlenie lecheniya? Chast' 2. Khronicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2015;9(3):10-19. (In Russ.).
18. Дзерве В.Я., Калвиньш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. 2013;75. Dzerve VYa, Kalvin'sh IYa. Mildronat v kardiologii. Obzor issledovaniy. 2013;75. (In Russ.).
19. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;12:63-70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>
20. Ханин Ю.Л. *Краткое руководство к применению шкалы реактивной личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера*. Л.: ЛНИИФК; 1976. Khanin YuL. *Kratkoe rukovodstvo k primeneniyu shkaly reaktivnoy lichnostnoy trevozhnosti Ch.D. Spilbergera*. L.: LNIIFK; 1976. (In Russ.).
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
22. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
23. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002;21(2):271-292. [https://doi.org/10.1016/s0167-6296\(01\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0167-6296(01)00130-8)
24. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности urgentной терапии ишемического инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004;3:4-7. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu. Kontseptsiya neyroprotektsii: novye vozmozhnosti urgentnoy terapii ishemijskogo insul'ta. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2004;3:4-7. (In Russ.).
25. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003;66(3):32-35. Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Kim E.K. Antioksidantnoe deystvie mildronata i L-karnitina pri lechenii bol'nykh s sosudistymi zabolevaniyami golovnogo mozga. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2003; 66(3): 32–35. (In Russ.).
26. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*. 2005;12:66-69. Suslina ZA, Maksimova MYu, Kistenev BA, Fedorova TN, Kim EK. Antioksidantnaya terapiya u bol'nykh distsirkulyatornoy entsefalopatiey, otyagoshchennoy sakharnym diabetom tipa 2. *Farmateka*. 2005;12:66-69. (In Russ.).
27. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач*. 2007;4:40-44. Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova MYu. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolevaniya: klinicheskaya i antioksidantnaya effektivnost' mildronata. *Vrach*. 2007;4:40-44. (In Russ.).
28. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Российский кардиологический журнал*. 2009;4(78):54-62. Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Domashenko M.A., Fedorova T.N., Sharypova T.N. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' mildronata pri ishemijskom insul'te. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2009; 4 (78): 54–62. (In Russ.).
29. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Применение милдроната при транзиторных ишемических атаках. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(6):41-44. Maksimova MYu, Fedorova TN. Primenenie mildronata pri tranzitornykh ishemijskikh atakakh. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(6):41-44. (In Russ.).
30. 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, Gur'yanova OE. Opyt primeneniya Mildronata pri ishemijskom insul'te. *Medica mente*. 2019;5(1):22-27. (In Russ.).
31. Логина И.П., Калвиньш И.Я. Милдронат в неврологии. Обзор исследований. 2012;56. Logina IP, Kalvin'sh IYa. Mildronat v nevrologii. Obzor issledovaniy. 2012;56. (In Russ.).
32. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(3):291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>
33. Танашян М.М., Лагода О.В., Евдокименко А.Н., Шабалина А.А., Раскуражев А.А. Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):23-29. Tanashyan MM, Lagoda OV, Evdokimenko AN, Shabalina AA, Raskurazhev AA. Tserebral'nyy ateroskleroz: biomarkernyy profil'. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):23-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185123>
34. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease — a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22-96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>
35. Knottnerus IL, Govers-Riemslog JW, Hamulyak K, Rouhl RP, Staals J, Spronk HM, van Oerle R, van Raak EP, Lodder J, ten Cate H, van Oostenbrugge RJ. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke*. 2010;41(8):1617-1622. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.576223>

Поступила 15.06.2020

Received 15.06.2020

Принята к печати 27.06.2020

Accepted 27.06.2020