

Комбинированное действие янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, рибофлавина при лечении хронической ишемии головного мозга

М.Ю. Максимова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

¹ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Хроническая ишемия головного мозга связана с образованием свободных радикалов и развитием окислительного стресса. Различные исследования показали, что антиоксидантные соединения могут нейтрализовать активные формы кислорода и свободные радикалы.

Цель. Оценить эффективность препарата Цитофлавин (МНН: инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) при лечении хронической ишемии мозга.

Материалы и методы. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования 50 пациентов в возрасте 61 ± 9 лет с хронической ишемией мозга (сосудистыми когнитивными нарушениями) на фоне артериальной гипертензии и/или атеросклероза были рандомизированы в группу Цитофлавина ($n = 32$) или группу плацебо ($n = 18$); 10,0 мл препарата или плацебо вводили капельно внутривенно в течение 10 дней. В период курса лечения исключалась терапия вазоактивными, ноотропными и психотропными препаратами. В дополнение к клинической оценке были выполнены нейропсихологическое тестирование когнитивных функций, регистрация когнитивных вызванных потенциалов (ВП) Р300 и исследование мозговой гемоперфузии с использованием метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по параметрам Fe^{2+} -индуцированной хемилуминесценции суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Результаты. Отмечено преобладание хороших и отличных результатов лечения у больных, получавших Цитофлавин, по сравнению с плацебо (56% против 22%; $p = 0,036$). Психологическое обследование выявило более выраженную положительную динамику показателя общего времени выполнения тестов на фоне лечения Цитофлавином в сравнении с плацебо (972 ± 184 против $1\,251 \pm 449$ с; $p = 0,005$). В группе пациентов, получавших Цитофлавин, исследование ВП Р300 показало увеличение амплитуды пика Р300 (до лечения $5,2 \pm 1,2$ мВ, после лечения $7,2 \pm 2,1$ мВ; $p = 0,035$). Биохимической основой терапевтического действия Цитофлавина была его антиоксидантная активность: Цитофлавин повышал содержание эндогенных антиоксидантов (до лечения $46,8 \pm 16,1$ с, после лечения $62,4 \pm 13,6$ с, $p = 0,004$).

Выводы. Цитофлавин оказывает положительное влияние на основные симптомы у больных хронической ишемией головного мозга, повышает эндогенный антиоксидантный фон и обладает нейротрофическим действием.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные нарушения, окислительный стресс, нейропротекция, антиоксидантные соединения

Для цитирования: Максимова М.Ю. Комбинированное действие янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, рибофлавина при лечении хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет.* 2022;16(21):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-20-26>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined effect of succinic acid, riboxin, nicotinamide, riboflavin for the treatment of chronic brain ischaemia

Marina Yu. Maksimova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

¹ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Chronic brain ischaemia is associated with the generation of oxygen free radicals resulting in a condition of oxidative stress. Various studies have investigated that antioxidant compounds can neutralize reactive oxygen species and free radicals.

Aim. To evaluate effect of Cytoflavin (INN: inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid) for the treatment of chronic brain ischaemia.

Material and methods. In a double-blind, placebo-controlled clinical study 50 patients aged 61 ± 9 years with chronic brain ischemia (vascular cognitive impairment), were randomized into Cytoflavin ($n = 32$) group or placebo ($n = 18$) group. The sealed envelopes system was used to randomize patients; 10.0 ml of the compound were infused by drops intravenously for 10-day period. During the course of treatment, therapy with vasoactive, nootropic and psychotropic drugs was excluded. In addition to

clinical evaluation were carried out a comprehensive neuropsychological testing of cognitive functions, registration of cognitive induced potentials (IP) P300 and study of cerebral hemoperfusion using single photon emission computed tomography. To assess the intensity of lipid peroxidation we estimated several kinetic parameters of ferrous iron-induced chemiluminescence.

Results. Prevalence of good and excellent results of treatment was registered in patients treated with Cytoflavin comparing with those placebo (56% vs. 22%; $p = 0.036$). Psychological examination showed more expressed positive dynamics of physical activity rate in treatment with the active preparation comparing with those placebo (972 ± 184 sec vs. $1\,251 \pm 449$ sec; $p = 0.005$). In the group of patients treated with Cytoflavin IP P300 showed the increase of P300 peak amplitude (before treatment 5.2 ± 1.2 mV, after treatment 7.2 ± 2.1 mV; $p = 0.035$). The biochemical basis of the therapeutic action of Cytoflavin was its antioxidant activity: Cytoflavin increased the endogenous antioxidant background (before treatment 46.8 ± 16.1 sec, after treatment 62.4 ± 13.6 sec, $p = 0.004$).

Conclusions. Cytoflavin produces positive effects on the main symptoms in patients with chronic brain ischaemia, increases endogenous antioxidant background and possesses certain neurotropic activity.

Keywords: chronic brain ischemia, vascular cognitive impairment, oxidative stress, neuroprotection, antioxidant compounds

For citation: Maksimova M.Yu. Combined effect of succinic acid, riboxin, nicotinamide, riboflavin for the treatment of chronic brain ischemia. *Meditinskii Sovet.* 2022;16(21):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-20-26>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство патологических процессов, в т. ч. гипоксия и ишемия, протекают на фоне повышенного содержания активных форм кислорода и усиления свободно-радикальных процессов – в условиях окислительного стресса [1, 2]. Первой мишенью окислительного стресса становятся amino- и сульфгидрильные группы белков клеточных мембран. Окисление белков приводит к нарушению их функций и утрате реакции на регуляторные сигналы [3]. Одновременно они вступают в химическое взаимодействие с углеводами, липидами и нуклеиновыми кислотами, которые также подвергаются окислительной модификации по цепному механизму [4–7].

Окислительный стресс наиболее опасен для нервной ткани, которая, как известно, выполняет уникальные функции [8].

Головной мозг потребляет большое (в пересчете на единицу массы тела) количество кислорода, причем даже кратковременное нарушение мозгового кровообращения приводит к существенным, часто необратимым изменениям метаболизма и функций нейронов. Во многом это определяется высоким содержанием в мембранах нервных клеток легкоокисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами (арахидоновой кислоты), наличием катализаторов свободнорадикальных реакций – ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов [9, 10].

Роль окислительного стресса с образованием активных форм кислорода в патогенезе хронической ишемии мозга подтверждается экспериментальными и клиническими данными [11–13], вследствие чего применение препаратов, обладающих антиоксидантными и нейротрофическими эффектами, является обоснованным [14–18]. Вместе с тем у пациентов с хронической ишемией мозга существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы этих лекарственных средств [15, 18, 19].

С одной стороны, это связано с отсутствием экспериментальных моделей ишемии мозга, воспроизводимых у пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения. С другой стороны, определенные сложности при разработке исследований нейропротекторных препаратов связаны с отсутствием высокочувствительных и специфических шкал и тестов, количественно отражающих клиническую эффективность их у пациентов с хронической ишемией мозга [9, 15].

Цитофлавин – отечественный препарат, содержащий в качестве активных компонентов янтарную кислоту (10%), рибоксин (2%), никотинамид (1%) и рибофлавин (0,2%). Рибоксин – агонист пуринергических рецепторов, активирующих гликолиз. Рибофлавин – кофермент глутатионредуктазы, восстанавливающий пул глутатиона, важнейшего компонента антиоксидантной системы клетки. Никотинамид – амидный метаболит никотиновой кислоты, главный регулятор цикла трикарбоновых кислот (окислительно-восстановительных реакций). Янтарная кислота усиливает транспорт электронов в митохондриях, увеличивает отдачу кислорода тканям из оксигемоглобина, активирует фосфорилирование белков и их включение в энергетический метаболизм. Цитофлавин обладает способностью нейтрализовать действие лактата, пирувата и цитрата при гипоксии, а также восстанавливать активность фермента цитохромоксидазы при ишемии [20].

Клиническая эффективность Цитофлавина была продемонстрирована в нескольких клинических, в т. ч. многоцентровых рандомизированных двойных слепых, исследованиях у пациентов с острыми и хроническими формами нарушений мозгового кровообращения [21–27], а также при кардиохирургических вмешательствах [28]. Показано, что Цитофлавин – это метаболический препарат, антиоксидант, который повышает жизнеспособность нейронов и нейрональную пластичность, церебральный энергетический метаболизм, уменьшает образование свободных радикалов, восстанавливает активность антиоксидантных ферментов, обладает нейропротекторными свойствами и активирующим действием.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность Цитофлавина у пациентов с хронической ишемией мозга, а также влияние его на динамику показателей свободнорадикального окисления липидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, которое проводилось двойным слепым плацебо-контролируемым способом при информированном согласии пациентов, приняли участие 50 пациентов (25 мужчин и 25 женщин) в возрасте 61 ± 9 лет с хронической ишемией мозга, проявляющейся сосудистыми когнитивными нарушениями. В группу Цитофлавина (основная группа) было включено 32 пациента, в группу плацебо (группа сравнения) – 18 пациентов. Лечение Цитофлавином проводили в виде курса из 10 ежедневных внутривенных капельных инфузий по 10 мл препарата, разведенного в 200,0 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Группа сравнения получала в виде курса 10 ежедневных внутривенных капельных инфузий по 10 мл плацебо, разведенного в 200,0 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Базисная терапия включала гипотензивные, кардиальные и гипогликемические препараты.

Все пациенты подписывали информированное согласие. Дизайн исследования проходил утверждение в локальном этическом комитете Научного центра неврологии.

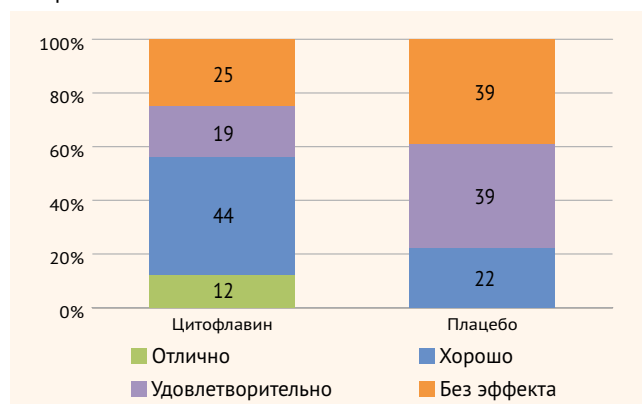
Оценка клинической эффективности основывалась на оценке субъективных симптомов, исследованиях неврологического и когнитивного статуса, регистрации когнитивных вызванных потенциалов Р300.

Программа исследования включала оценку динамики психической деятельности (общее время выполнения задания, время запоминания 10 слов, время выполнения серийного счета «100-7»), слухоречевой памяти (запоминание 10 слов с последующим отсроченным воспроизведением, воспроизведение числовых рядов в прямом и обратном порядках) и интеллектуальной деятельности (выполнение серийных счетных операций «100-7»).

Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 проводили на приборе Viking IV (Nicolet, США) перед началом курса лечения и после его завершения.

● **Рисунок 1.** Сравнительная эффективность лечения Цитофлавином и плацебо

● **Figure 1.** Comparative efficacy of treatment with Cytoflavin and placebo



Оценка осуществлялась на основе фиксации пика Р300 и измерений его латентности и амплитуды [29].

Измерение интенсивности перекисного окисления липидов проводили на люминометре-1251 (LKB, Швеция) по параметрам Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Исследование мозговой гемоперфузии производилось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) на аппарате Starcam 3200i фирмы GE после внутривенного введения 740 МБк Тс-99м церетекса (Амершам, Англия) до и после проведения курса лечения. Оценка проводилась визуально на серии срезов в аксиальной проекции и количественно с помощью программы «CORTIQAL», в которой сравнивали показатели корковой перфузии по отношению к мозжечку (относительная корковая перфузия, ОКП).

Статистическая обработка проведена с использованием программы PASW Statistics 20. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Для анализа различий выборок (групп пациентов) использован U-тест Манна – Уитни. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

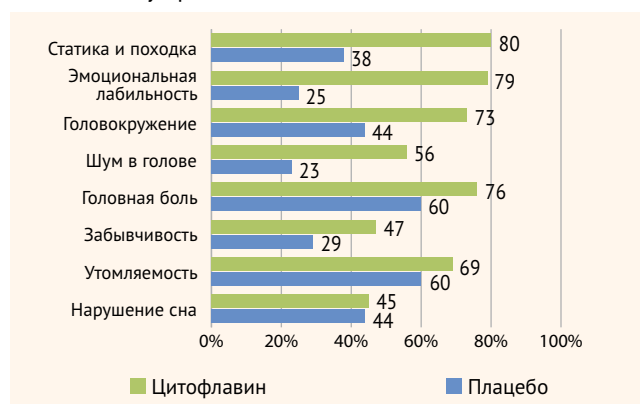
Основные результаты исследования представлены в *таблице*.

Терапевтическая динамика состояния оценивалась как «улучшение» в 75% наблюдений (*рис. 1, 2*). Исследование позволило установить, что препарат является наиболее эффективным у пациентов с жалобами на головную боль, головокружение, шум в голове, повышенную утомляемость. У пациентов, отнесенных к числу респондеров, также отмечено последовательное уменьшение напряженности, раздражительности, эмоциональной лабильности, тревожных опасений и улучшение настроения.

Нарушения устойчивости (статики, походки и координации) уменьшились на фоне лечения Цитофлавином в 80% случаев, на фоне лечения плацебо – в 38% случаев ($p = 0,032$) (*рис. 2*).

● **Рисунок 2.** Частота положительного терапевтического действия Цитофлавина на различные симптомы

● **Figure 2.** The frequency of the positive effect of Cytoflavin on different symptoms



- **Таблица.** Динамика показателей у пациентов с хронической ишемией мозга до и после курса лечения
 ● **Table.** Dynamics of indicators in patients with chronic brain ischaemia before and after the course of treatment

Эффект	Группа Цитофлавина (n = 32)		Группа плацебо (n = 18)		p
Результат лечения					
Положительный: в т. ч. отличный и хороший, n (%)	24 (75%)		11 (61%)		0,348
	18 (56%)		4 (22%)		0,036
Отсутствие эффекта, n (%)	8 (25%)		7 (39%)		0,348
Частота положительного действия лечения на отдельные субъективные симптомы					
Симптом	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	
Головная боль	29	22 (76%)	15	9 (60%)	0,313
Головокружение	30	22 (73%)	16	7 (44%)	0,061
Шум в голове	25	14 (56%)	13	3 (23%)	0,086
Нарушение сна	22	10 (45%)	9	4 (44%)	1,000
Утомляемость	29	20 (69%)	15	9 (60%)	0,738
Забычивость	30	14 (47%)	14	4 (29%)	0,333
Эмоциональная лабильность	19	15 (79%)	12	3 (25%)	0,000
Частота положительного действия лечения на отдельные объективные симптомы					
Симптом	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	
Нарушения статики, походки и координации	20	16 (80%)	8	3 (38%)	0,032
Рефлексы орального автоматизма	9	0 (0%)	5	1 (20%)	0,357
Общее время выполнения всех психологических проб					
Время	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общее время работы (с)	1 035 ± 241	972 ± 184	1 227 ± 425	1 251 ± 449	0,005
Параметры P300					
Параметр	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Амплитуда, мкв	5,2 ± 1,2	7,2 ± 2,1* p = 0,035	5,3 ± 1,5	5,0 ± 2,4	0,037
Частота увеличения амплитуды и восстановления пика P300, n (%)		20 (63%)		5 (28%)	0,038
Латентный период (мс)	374 ± 33	389 ± 62	321 ± 24	358 ± 74	0,763
Параметры Fe ²⁺ -индуцированной хемилюминесценции					
Параметр	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Эндогенный антиоксидантный фон τ, (с)	46,8 ± 16,1	62,4 ± 13,6* p = 0,004	48,9 ± 14,1	50,0 ± 18,1	0,775
Способность липидов к перекисному окислению H, мВ	1 309 ± 179	1 285 ± 232	1 150 ± 203	1 239 ± 201	0,916
Частота гемоперфузионных эффектов после лечения					
Повышение ОКП, n (%)	13 (57%)		2 (18%)		0,052
Снижение ОКП, n (%)	3 (13%)		2 (18%)		1,000
Разнонаправленная реакция, n (%)	7 (30%)		7 (64%)		0,325

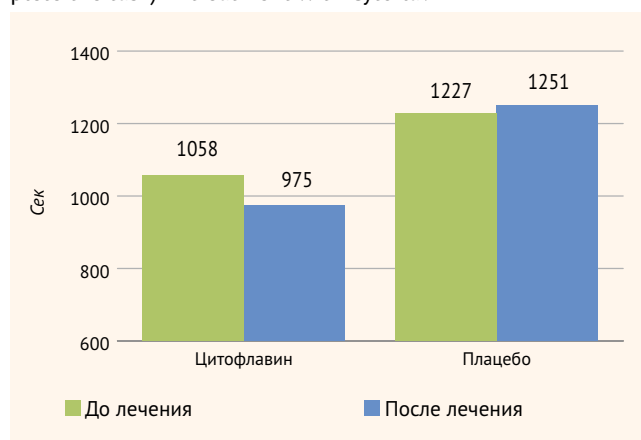
ОКП – относительная корковая перфузия; p – различия между группами после лечения. * Достоверность изменений до и после лечения.

Общее время выполнения задания в группе лечения Цитофлавином уменьшилось (972 ± 184 с), а в группе сравнения увеличилось (1 251 ± 449 с), p = 0,005 (рис. 3).

При исследовании кратковременной памяти (выполнение теста на запоминание числовых рядов в прямом

порядке) число больных с ее снижением в обеих группах уменьшилось в равной степени. При исследовании же оперативной памяти (выполнение теста на воспроизведение числовых рядов в обратном порядке) доля пациентов с ее снижением при лечении Цитофлавином уменьшилась

- **Рисунок 3.** Динамика психической деятельности (общее время выполнения задания) при лечении Цитофлавином
 ● **Figure 3.** Dynamics of physic activity rate (total time to complete the task) in treatment with Cytoflavin



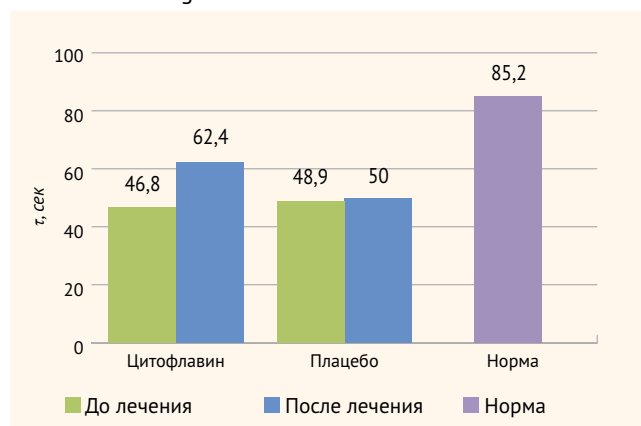
от 53 до 41%, в то время как у пациентов группы сравнения снижение оперативной памяти стало наблюдаться чаще – в 67% случаев по сравнению с 38% в начале лечения.

Сопоставление индивидуальных временных характеристик вычитания «100-7» показало, что у 60% пациентов, получавших Цитофлавин, выявлено улучшение интеллектуальной деятельности в виде уменьшения времени выполнения задания.

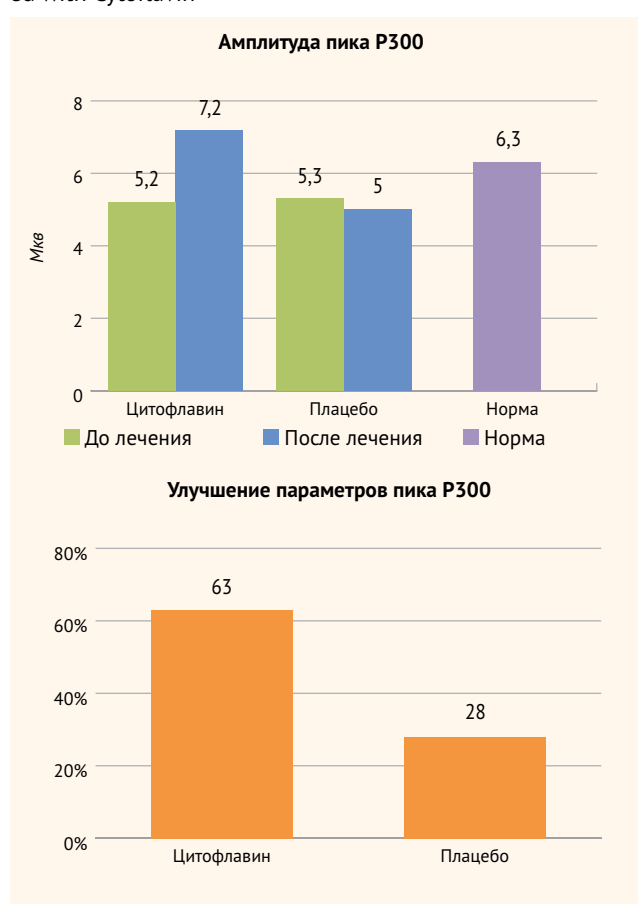
Подтверждением стимулирующего действия Цитофлавина на нейродинамические процессы мнестической деятельности и центрального ноотропного действия на когнитивные функции являются данные нейрофизиологического исследования. В группе пациентов, получавших Цитофлавин, увеличение амплитуды и восстановление пика P300 отмечено в 63% случаев, отсутствие динамики или ухудшение – в 37% наблюдений. В группе сравнения улучшение показателей P300 отмечено в 28% случаев, отсутствие динамики или ухудшение – в 72% (рис. 4).

Показано, что в группе пациентов, получавших Цитофлавин, наблюдалось увеличение эндогенного антиоксидантного фона (до лечения $46,8 \pm 16,1$ с, после лечения $62,4 \pm 13,6$ с; $p = 0,004$). В группе сравнения изменений

- **Рисунок 5.** Влияние Цитофлавина на эндогенный антиоксидантный фон
 ● **Figure 5.** The influence of Cytoflavin on the endogenous antioxidant background



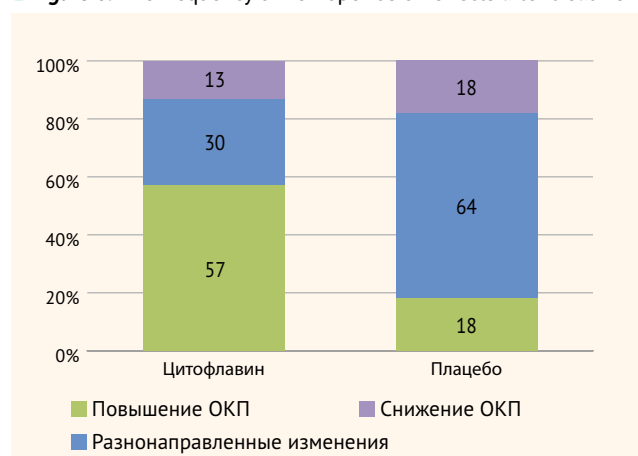
- **Рисунок 4.** Динамика пика P300 при лечении Цитофлавином
 ● **Figure 4.** P300 peak dynamics in the group of patients treated with Cytoflavin



в параметрах хемилюминесценции, отражающих состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантного фона, после курса лечения отмечено не было (рис. 5).

При проведении ОФЭКТ после лечения Цитофлавином отмечено более частое по сравнению с группой сравнения (в 57 и 18% наблюдений соответственно) повышение относительной корковой перфузии (ОКП), особенно в лобных и височных областях (рис. 6).

- **Рисунок 6.** Частота гемоперфузионных эффектов после лечения
 ● **Figure 6.** The frequency of hemoperfusion effects after treatment



ОБСУЖДЕНИЕ

Окислительный стресс – один из фундаментальных биологических процессов, лежащих в основе ишемии мозга. Вступая в реакции цепного типа с полиненасыщенными жирными кислотами и другими лабильными химическими соединениями, свободные радикалы могут вызывать деструктивные изменения клеточных мембран, нарушение функций митохондрий и вследствие этого снижение энергетического обеспечения мозга [30]. Состояние окислительного стресса может быть вызвано не только активацией окислительных процессов, но и угнетением антиоксидантной системы [31].

Лечение хронической ишемии мозга направлено на предупреждение ее прогрессирования, улучшение кровоснабжения мозга, коррекцию отдельных синдромов и симптомов. Наиболее эффективными мерами в этом направлении является исключение или коррекция основных факторов риска развития хронической ишемии мозга, к которым относятся артериальная гипертония, заболевания сердца, атеросклероз артерий мозга, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, психоэмоциональные перенапряжения, чрезмерное употребление алкоголя [9].

Нейропротекторная терапия направлена на сохранение нейронов и усиление их функций.

Важным направлением нейропротекторной терапии является применение препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, снижающих потребность мозга в кислороде, увеличивающих его устойчивость к гипоксии и обладающих антиоксидантным действием.

Учитывая полиморфизм клинических проявлений хронической ишемии мозга, существует высокий риск полипрагмазии, поэтому предпочтение отдается препаратам с полимодальным действием.

Как показывают результаты ранее проведенных исследований, наиболее существенным свойством Цитофлавина является нейрометаболическое действие: препарат повышает эффективность биоэнергетического метаболизма (поглощение и усвоение мозгом кислорода и глюкозы), предотвращает образование свободных радикалов

и повышает выживаемость нейронов в условиях гипоксии и ишемии мозга [21–23].

Принимая во внимание данную выше нейробиологическую характеристику основного направления действия Цитофлавина, отражающую сущность лежащих в его основе механизмов и определяющую особенности клинического применения препарата, нами проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности применения Цитофлавина у пациентов с хронической ишемией мозга. Установлено, что основой терапевтического действия Цитофлавина является его антиоксидантная активность, стимулирующая метаболизм мозга. В клинических условиях это проявляется в виде уменьшения астенических, вестибуломозжечковых, интеллектуально-мнестических расстройств. После лечения Цитофлавином отмечено повышение амплитуды Р300 (когнитивной составляющей ответа на значимый стимул), что связано с улучшением процессов опознания и дифференцировки стимула, повышением уровня направленного внимания и оперативной памяти.

ВЫВОДЫ

Включение Цитофлавина в состав терапевтических схем для лечения хронических форм нарушений мозгового кровообращения является обоснованным. Выполненное нами исследование свидетельствует о положительном влиянии Цитофлавина на клинические проявления хронической ишемии мозга. После курса лечения отмечается уменьшение головной боли, вестибуломозжечковых, кохлеовестибулярных нарушений, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере. Подтверждением эффективности применения Цитофлавина у пациентов с хронической церебральной ишемией является улучшение когнитивных функций, что заключается в увеличении темпа психической деятельности и возрастании амплитуды Р300 при повторном обследовании после курса лечения. Биохимической основой терапевтического действия Цитофлавина является его антиоксидантная активность.



Поступила / Received 08.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2022

Принята в печать / Accepted 04.10.2022

Список литературы / References

- Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>.
- Sies H., Belousov V.V., Chandel N.S., Davies M.J., Jones D.P., Mann G.E. et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(7):499–515. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00456-z>.
- Hawkins C.L., Davies M.J. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J Biol Chem.* 2019;294(51):19683–19708. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.006217>.
- Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. *Соросовский образовательный журнал.* 2001;7(4):21–28. Режим доступа: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf.
- Boldyrev A.A. Oxidative stress and brain. *Soros Educational Journal.* 2001;7(4):21–28. (In Russ.) Available at: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf.
- Ayala A., Munoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- Yang B., Fritsche K.L., Beversdorf D.Q., Gu Z., Lee J.C., Folk W.R. et al. Mechanisms regulating lipid peroxidation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the central nervous system. *Front Neurol.* 2019;10:642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00642>.
- Su L.J., Zhang J.H., Gomez H., Murugan R., Hong X., Xu D. et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:5080843. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>.
- Gupta R., Ambasta R.K., Pravir Kumar. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(24):8001–8047. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04004-4>.
- Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения.* 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/monografii-rukovodstva-i-metodicheskie-rekomendacii/insult-sovremennye-tehnologii-diagnostiki-i>.
- Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. *Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment.* 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360 p. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/monografii-rukovodstva-i-metodicheskie-rekomendacii/insult-sovremennye-tehnologii-diagnostiki-i>.

10. Copley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidativestress. *Redox Biol.* 2018;15:490–503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>.
11. Griendling K.K., Camargo L.L., Rios F.J., Alves-Lopes R., Montezano A.C., Touyz R.M. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):993–1020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>.
12. Kattoor A.J., Pothineni N.V.K., Palagiri D., Mehta J.L. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.
13. Sonnweber T., Pizzini A., Nairz M., Weiss G., Tancevski I. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19:3285. <https://doi.org/10.3390/ijms19113285>.
14. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ясина Т.В., Стволинский С.Л., Храпов Е.В., Болдырев А.А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(10):34–38.
15. Sustina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Ryasina T.V., Stvolinsky S.L., Khrapova E.V., Boldyrev A.A. Antioxidant therapy in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2000;100(10):34–38 (In Russ.)
16. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):10–19. Режим доступа: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/142>.
17. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Y. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(3):10–19. (In Russ.) Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/142>.
18. Neha K., Haider M.R., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem.* 2019;178:687–704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>.
19. Lee K.H., Cha M., Lee B.H. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):152. <https://doi.org/10.3390/ijms2119152>.
20. He L., He T., Farrar S., Ji L., Liu T., Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(2):532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>.
21. Casas A.I., Nogales C., Mucke H.A.M., Petrain A., Cuadrado A., Rojo A.I. et al. On the Clinical Pharmacology of Reactive Oxygen Species. *Pharmacol Rev.* 2020;72(4):801–828. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019422>.
22. Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Романцов М.Г. Механизм действия и фармакокинетику метаболитической композиции цитофлавина. *Успехи современного естествознания.* 2002;(4):47–48. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=14399>.
23. Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Romantsov M.G. Mechanism of action and pharmacokinetics of the cytoflavin metabolic composition. *Advances in Current Natural Sciences.* 2002;(4):47–48. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=14399>.
24. Федин А.И., Румянцев С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Ключева Е.Г. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2005;(1):13–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16034960>.
25. Fedin A.I., Rumyantsev S.A., Piradov M.A., Skoromets A.A., Parfenov V.A., Klocheva E.G. et al. Efficiency of neuroprotector cytoflavin in brain infarctions (multicenter randomized study). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2005;(1):13–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16034960>.
26. Суслина З.А., Румянцев С.А., Танащян М.М., Скоромец А.А., Ключева Е.Г., Федин А.И. и др. Комплексная энергетическая коррекция хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(3):25–30. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201134>.
27. Sustina Z.A., Rumiantseva S.A., Tanashyan M.M., Skoromets A.A., Klocheva E.G., Fedin A.I. et al. The complex energy correction of chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(3):25–30. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201134>.
28. Румянцев С.А., Коваленко А.Л., Силина Е.В., Ступин В.А., Кабаева Е.Н., Чичановская Л.В. и др. Эффективность комплексной антиоксидантной энергетической коррекции разной длительности при лечении инфаркта головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8):45–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115845-52>.
29. Rumiantseva S.A., Kovalenko A.L., Silina E.V., Stupin V.A., Kabaeva E.N., Chichanovskaia L.V. et al. Clinical and morphologic efficacy of a complex antioxidant and energy correction therapy of different duration in brain infarction: results of a multicenter randomized trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(8):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115845-52>.
30. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., Филимонова Т.А., Цепилов С.В. Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(8):36–39. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168136-39>.
31. Karakulova Yu.V., Selianina N.V., Zhelnin A.V., Filimonova T.A., Cepilov S.V. Effect of antioxidant therapy on neurotrophins and processes of rehabilitation after stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(8):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168136-39>.
32. Сазонов И.Е., Лаврентьева И.В., Головина Н.П. Применение цитофлавина при реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(3):25–28. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163125-28>.
33. Sazonov I.E., Lavrenteva I.V., Golovina N.P. The use of cytoflavin in reperfusion in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(3):25–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163125-28>.
34. Полтавская Т.С., Баженов В.А., Воложанин А.В. Эффективность метаболитической коррекции в раннем восстановительном периоде у пациентов с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(3–2):49–53. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003249>.
35. Poltavskaya T.S., Bazhenov V.A., Volozhanin A.V. The efficacy of metabolic treatment in the early recovery period of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(3–2):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003249>.
36. Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Коваленко А.Л., Ризаханова О.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным ПИТ-синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):27–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010127>.
37. Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L., Rizakhanova O.A., Parfenov S.A., Sapozhnikov K.V. Cytoflavin as a modulator of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by post-intensive care syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010127>.
38. Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А., Малашенков А.И., Ахмаджонова Н.А., Федин П.А. и др. Нейропротекция в кардиохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009;3(1):4–8. Режим доступа: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/386>.
39. Sustina Z.A., Bokeria L.A., Piradov M.A., Malashenkov A.I., Akhmadzhonova N.A., Fedin P.A. et al. Neuroprotection in cardiosurgery. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2009;3(1):4–8. (In Russ.) Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/386>.
40. Гнездицкий В.В. *Вызванные потенциалы в клинической практике.* М.: МЕДпресс-ин; 2003. 264 с.
41. Gnezditskiy V.V. *Evoked potentials in clinical practice.* Moscow: MEDpress-in; 2003. 264 p. (In Russ.)
42. Iakovou E., Kourti M. A Comprehensive Overview of the Complex Role of Oxidative Stress in Aging, The Contributing Environmental Stressors and Emerging Antioxidant Therapeutic Interventions. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:827900. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827900>.
43. Weidinger A., Kozlov A.V. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules.* 2015;5(2):472–484. <https://doi.org/10.3390/biom5020472>.

Информация об авторе:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; профессор кафедры нервных болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Scopus Author ID: 7003900736; Researcher ID: C-7408-2012; SPIN-код: 5389-7907; ncnmaksimova@mail.ru

Information about the author:

Marina Yu. Maksimova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Professor, Division of Diseases of the Nervous System, Department of Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Scopus Author ID: 7003900736; Researcher ID: C-7408-2012; ncnmaksimova@mail.ru