

**РОЛЬ НЕЙРОТРОФИНОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ***Каракулова Ю.В.<sup>1</sup>, Амирахова Л.Ш.<sup>2</sup>*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава России, 614000, Пермь, Россия; <sup>2</sup>БУЗ УР «Консультативно-диагностический центр МЗ УР», 426072, Ижевск, Россия

**Цель исследования** – изучить количественное содержание нейротрофинов в сыворотке крови у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации до и после лечения препаратом холина альфосцерат. **Пациенты и методы.** Комплексное нейропсихологическое исследование и определение нейротрофических факторов методом иммуноферментного твердофазного анализа у 70 пациентов, перенесших первый ишемический инсульт.

**Результаты.** У пациентов в восстановительном периоде первого ишемического инсульта определено статистически значимое снижение показателей нейропсихологического статуса с уменьшением в крови содержания фактора роста нервов (ФРН) до  $139,77 \pm 43,5$  нг/мл. После курса лечения глиатилином улучшились объективные показатели неврологического статуса, повседневной активности, повысилось значение ФРН в периферической крови до  $1838,93 \pm 195,26$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, эмоциональные и когнитивные нарушения пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта ассоциируются со снижением уровня количественного показателя ФРН в сыворотке периферической крови. Применение холина альфосцерата активизирует трофические системы головного мозга.

**Ключевые слова:** нейротрофические факторы; ишемический инсульт; холина альфосцерат.

**Для цитирования:** Неврологический журнал. 2014;19(6):31–35.

*Karakulova Yu.V.<sup>1</sup>, Amirakhova L.Sh.<sup>2</sup>***ROLE OF NEUROTROPHINS IN THE RECOVERY AFTER THE ISCHEMIC STROKE UNDER THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTIVE THERAPY**

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “E.A. Vagner Perm State Medical Academy” of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 614000, Perm, Russian Federation; <sup>2</sup>Budgetary institutions of health of the Udmurtian Republic «Consultation and Diagnostic Center» of Ministry of Healthcare of the Udmurtian Republic, 426072, Izhevsk, Udmurtia, Russian Federation

*Objective:* to study the level of neurotrophins in serum of patients in the recovery period of ischemic hemisphere stroke before and after treatment with choline alphosceratus.

*Materials and methods.* Complex neuropsychological examination and assessment of neurotrophic factors level by ELISA were carried out in 70 patients after first ischemic stroke.

*Results.* Patients in the recovery period after first ischemic stroke had significant decrease both of neuropsychological status outcomes and the level of nerve growth factor (Nerve Growth Factor – NGF) up to  $139,77 \pm 43,5$  ng/ml. After 3 months of treatment with choline alphosceratus the basic objective outcomes of neurological status and daily activity improved and the level of NGF in the peripheral blood increased up to  $1838,93 \pm 195,26$  ( $p < 0.05$ ).

*Conclusions.* Emotional and cognitive impairments in patients in the recovery period of ischemic stroke are associated with decreased level of NGF in the peripheral blood serum. Choline alphosceratus treatment activates neurotrophic systems of the brain.

**Key words:** neurotrophic factors; ischemic stroke; choline alphosceratus.

**Citation:** Nevrologicheskii zhurnal. 2014;19(6):31–35.

Развитие представлений о причинах и механизмах повреждения ткани мозга на фоне острого нарушения мозгового кровообращения и локальной ишемии мозга определяет основные стратегические направления терапии ишемического инсульта (ИИ) [1, 2]. Заболеваемость острым инсультом в РФ составляет 348 на 100 000 населения [3]. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, в

РФ постинсультная инвалидизация составляет в настоящее время 92%, из нее 76% приходится на долю тяжелой инвалидизации [1, 4]. Важнейшее значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга имеет недостаточность трофического обеспечения. Нейротрофины – регуляторные белки нервной ткани, которые оказывают трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, обуславливают пластичность нейрональной ткани и формируют механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций после церебральной ишемии в позднем периоде, являясь мощным стимулятором нейрогенеза [5–7]. Фактор роста нервов (ФРН) явился первым известным нейротрофным фактором и родоначальником особой и наиболее специфической по своей

Сведения об авторах:

Каракулова Юлия Владимировна – д-р мед.наук, проф. каф. неврологии лечебного факультета им. профессора В.П. Первушина, e-mail: julia.karakulova@mail.ru  
Амирахова Лариса Шириновна – аспирант каф. неврологии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак.Е.А.Вагнера Минздрава России, e-mail: amirahova.larisa@yandex.ru

биологической активности группы факторов – семейства нейротрофинов [5]. Было показано, что мозговой нейротрофический фактор (МНТФ) индуцирует антиапоптотические механизмы после инсульта, уменьшает размер инфаркта и вторичную гибель нервных клеток [8]. Одним из путей повышения выживаемости и снижения инвалидизации после перенесенного ишемического инсульта является применение нейропротекторной и репаративной терапии, направленной на улучшение пластичности здоровой ткани, окружающей инфаркт головного мозга, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов [9, 10]. Демонстрирована зависимость реабилитационного потенциала больных после ушиба головного мозга от количественного содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови, которые активируются нейропротекторной терапией [11]. Холина альфосцерат (глиатилин) – соединение, содержащее 40% холина и превращающееся в организме в метаболически активную форму фосфорил-холин, способное проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов [12]. Глиатилин активирует холинергическую нейротрансмиссию, повышая пластичность ткани мозга, оказывает мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие. Холина альфосцерат облегчает процессы обучения и запоминания за счет увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина в мозговых структурах [13].

**Цель исследования** – изучить количественное содержание нейротрофинов в сыворотке крови у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации до и после лечения препаратом глиатилин.

### Пациенты и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 70 пациентов, перенесших первый полушарный ишемический инсульт (31 женщина и 39 мужчин) в возрасте 40–74 лет. У 29 (41,4%) человек имела место левополушарная, а у 41 (58,5%) – правополушарная локализация инсульта. В группу контроля вошли 18 практически здоровых лиц, не имеющих инсульта, соответствующих по полу и возрасту обследованным. В ходе сравнительного открытого исследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: основная группа – 35 пациентов, которым в течение 3 мес наряду с базисной терапией (антиагреганты, антигипертензивные средства) проводилось курсовое лечение глиатилином (в течение 10 дней вводили внутривенно капельно глиатилин по 1000 мг (4 мл) в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия с последующим пероральным приемом в течение 3 мес по 1200 мг в день) и группа сравнения – 35 пациентов, которым в течение 3 мес наряду с базисной проводили стандартную терапию (кавинтон 2 мл внутривенно капельно + пирацетам (20%) 10 мл внутривенно струйно в течение 10 дней, с последующим их пероральным приемом в течение 3 мес).

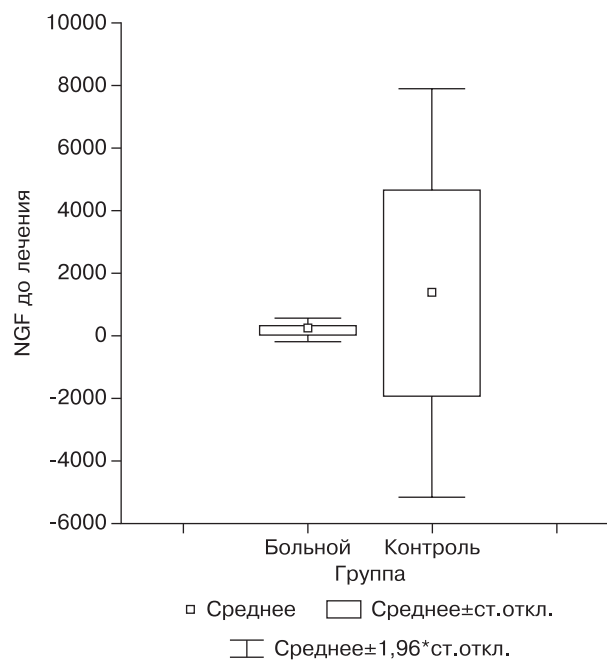
Методом иммуноферментного твердофазного анализа проводилось количественное определение в крови следующих нейротрофических факторов: ФРН, МНТФ и нейротрофина-3 (НТ-3). Исследование проводилось на иммуноферментном анализаторе «Мультискан асцент».

Для объективизации степени тяжести больного были использованы: шкала NIHSS (оценка выраженности неврологического дефицита и динамики заболеваемости), шкала Бартелл для оценки повседневного обслуживания. Нейропсихологическое исследование включало шкалу депрессии Бека, шкалу тревоги Спилбергера–Ханина, батарею тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС).

Комплексное обследование пациентов проводилось в динамике: до лечения и через 3 мес после окончания курса лечения. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием описательной статистики (определение выборочного среднего ( $M$ ) и ошибки среднего ( $\sigma$ ), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). При сравнении двух зависимых групп применяли критерий Вилкоксона ( $p^w$ ). При  $p < 0,05$  различия считались достоверными.

### Результаты и их обсуждение

Сравнение показателей пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта и группы здоровых лиц представлено в табл. 1. Средний балл функциональной оценки неврологического статуса по шкалам NIHSS и Бартелл до лечения в группе



Показатели количественного содержания фактора роста нервов до лечения.

Таблица 1

**Сравнение показателей неврологического, нейропсихологического статуса и концентрации нейротрофинов у пациентов с полушарным ишемическим инсультом до лечения и контрольной группе**

Показатель	Пациенты с инсультом (n = 70)	Контрольная группа (n = 15)	Значимость различий
Индекс Бартел, баллы	91,86 ± 1,31	97,50 ± 0,83	p > 0,10
Шкала Бека, баллы	14,86 ± 0,90	8,28 ± 1,25	p < 0,05
Шкала тревоги Спилбергера–Ханина (реактивная тревога), баллы	35,17 ± 0,62	35,06 ± 1,24	p > 0,10
Шкала тревоги Спилбергера–Ханина (личностная тревога), баллы	40,59 ± 0,64	40,61 ± 1,46	p > 0,10
Батарей лобной дисфункции, баллы	12,86 ± 0,39	16,83 ± 0,20	p < 0,001
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	25,87 ± 0,35	28,67 ± 0,21	p < 0,001
МНТФ, пг/мл	1017,12 ± 103,15	916,0 ± 72,84	p > 0,10
ФРН, пг/мл	178,85 ± 92,75	553,1 ± 95,94	p < 0,005
НТ-3, пг/мл	922,23 ± 93,58	752,2 ± 61,06	p > 0,10

Примечание. p – значимость различий между группами по непараметрическому критерию Колмогорова–Смирнова.

больных составил  $6,64 \pm 0,26$  и  $91,86 \pm 1,31$  соответственно. Исследование нейропсихологической сферы у больных выявило статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по отношению к здоровым по данным БТЛД ( $12,86 \pm 0,39$ ), КШОПС ( $25,87 \pm 0,35$ ), шкале депрессии Бека ( $14,86 \pm 0,90$ ). Средние значения показателей реактивной ( $35,17 \pm 0,62$ ) и личностной тревоги ( $40,59 \pm 0,64$ ) по шкале Спилбергера–Ханина не выявили статистической значимости различий по отношению к группе здоровых и соответствовали умеренной степени тревожности.

Выявлено существенное ( $p < 0,05$ ) снижение ФРН в сыворотке периферической крови до лече-

ния у больных с инсультом (рис.1, см. табл.1) до  $178,85 \pm 37,80$  пг/мл по сравнению с группой здоровых лиц ( $1349,0 \pm 1054,62$  пг/мл). Количественное содержание МНТФ и НТ-3 в сыворотке крови у больных до лечения было соответственно  $1017,12 \pm 216,35$  и  $922,23 \pm 183,68$  пг/мл, что не отличалось от группы здоровых ( $916,0 \pm 229,53$  и  $752,20 \pm 194,50$  пг/мл соответственно). Полученные результаты указывают на активное участие нейротрофинов, в частности ФРН, в репаративных процессах после перенесенного ишемического инсульта полушарной локализации.

Корреляционный анализ выявил значимую отри-

Таблица 2

**Сравнение показателей неврологического, нейропсихологического статуса и концентрации нейротрофинов у пациентов, получивших базисную терапию и терапию с дополнением глиатилина, через 3 мес после лечения**

Показатель	Группа глиатилина (n = 35)		Группа с базовым лечением (n = 35)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Индекс Бартел, баллы	89,57 ± 2,17	94,14 ± 1,53*	94,14 ± 1,38	95,86 ± 0,99*	p < 0,01
Шкала NIH- NINDS	6,6 ± 0,39	5,34 ± 0,32*	6,69 ± 0,34	5,63 ± 0,34*	p > 0,05
Шкала Бека, баллы	13,85 ± 1,1	10,85 ± 0,76*	15,86 ± 1,43	14,57 ± 1,33	p < 0,01
Шкала тревоги Спилбергера (реактивная тревога), баллы	36,0 ± 0,79	30,05 ± 0,8*	34,34 ± 0,93	32,46 ± 0,94*	p < 0,05
Шкала тревоги Спилбергера (личностная тревога), баллы	41,26 ± 0,67	34,94 ± 0,74*	39,91 ± 0,67	37,54 ± 1,29 *	p < 0,04
Батарей лобной дисфункции (FAB), баллы	12,77 ± 0,58	13,65 ± 0,54*	12,94 ± 0,52	13,06 ± 0,59*	p > 0,05
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	25,71 ± 0,60	26,2 ± 0,51*	26,03 ± 0,36	26,43 ± 0,28	p > 0,05
ФРН, пг/мл	139,67 ± 11,42	1838,93 ± 195,26	202,27 ± 87,75	1018,3 ± 215,46	p > 0,05
МНТФ, пг/мл	936,33 ± 130,85	858,33 ± 142,61	1233,64 ± 488,90	238,22 ± 95,52	p < 0,01
НТ-3, пг/мл	912,87 ± 106,76	838,47 ± 251,82	1036,45 ± 413,10	912,87 ± 215,72	p > 0,05

Примечание. \* – достоверные различия в группах до и после лечения при сравнении по критерию Вилкоксона; p (m-w) – значимость различий между показателями в группах сравнения после лечения непараметрическим методом Манна–Уитни.

цательную связь между показателями шкалы оценки неврологического статуса (NIHSS) и количественным содержанием ФРН ( $r = -0,366$ ,  $p = 0,031$ ) и НТ-3 ( $r = -0,572$ ,  $p = 0,0003$ ) в периферической крови пациентов. Кроме того, получена достоверная позитивная связь между количественным содержанием ФРН и КШОПС ( $r = 0,298$ ,  $p = 0,04$ ). Таким образом, нарастание неврологического дефицита и степени когнитивных нарушений сопровождается снижением количественного содержания ФРН.

Повторное обследование пациентов через 3 мес после проведения курса лечения показало улучшение субъективного и объективного состояния в основной группе и группе сравнения. На фоне терапии холина альфосцератом к 3-му месяцу приема препарата наблюдался более видимый регресс неврологической симптоматики со стороны черепных нервов, двигательных и чувствительных нарушений. Статистическое сравнение групп наблюдения до и после лечения, а также межгрупповые различия после проведения курса терапии представлены в табл. 2. По шкале NIHSS средний балл в обеих группах больных после лечения достоверно ( $p < 0,0001$ ) снизился и составил  $5,34 \pm 0,32$  и  $5,63 \pm 0,34$  балла соответственно. По шкале Бартел после проводимой терапии положительная динамика наблюдается лишь в группе с применением глиатилина, где показатель относительно группы сравнения достоверно повысился с  $89,57 \pm 2,17$  до  $94,14 \pm 1,53$  баллов. Сравнительный анализ психического статуса в группах после лечения продемонстрировал, что в группе больных, получавших глиатилин, установлено статистически отличное от исходных до лечения изменение суммы баллов шкалы Бека с  $13,85 \pm 1,1$  до  $10,85 \pm 0,76$ , КШОПС с  $25,71 \pm 0,60$  до  $26,2 \pm 0,51$  балла.

Изучение содержания нейротрофинов в периферической крови после проведения курса терапии показало следующие результаты. В процессе лечения наблюдается значимый рост количественного содержания ФРН в группе пациентов, которым наряду с базисной терапией применяли глиатилин (см. табл. 2). Через 3 мес уровень ФРН вырос с  $139,67 \pm 11,42$  до  $1838,93 \pm 195,26$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), что соответствует показателю в группе контроля у здоровых людей ( $1349,0 \pm 154,62$  пг/мл). Динамика изменения количественного содержания исследуемого нейротрофина отражает роль ФРН как активного модулятора нейрогенеза в головном мозге и фактора, обеспечивающего улучшение функционального неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем восстановительном периоде. В результате проведения базовой терапии, через 3 мес, уровень ФРН изменяется недостоверно относительно до лечения (см. табл.2). Динамическое измерение количественного содержания МНТФ и НТ-3 в периферической крови в группах лечения через 3 мес не показало статистически значимых различий. Сравнение групп наблюдения после курса терапии показывает различия в степени восстановления неврологического статуса по шкале NIHSS и увеличению ФРН.

У больных в восстановительном периоде после

перенесенного первого ишемического инсульта наряду с неврологическим дефицитом, нарушающим повседневную активность, имеют место эмоциональные и когнитивные нарушения, которые ассоциируются со снижением уровня количественных показателей нейротрофинов (ФРН, НТ-3) в сыворотке периферической крови. Известен факт, что недостаточность трофического обеспечения, уровень которого влияет на механизмы некротических и репаративных процессов, имеет большое значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга [1]. Действительно, более существенные изменения в неврологическом статусе пациентов, т.е. степень неврологического дефицита, сопровождаются снижением в крови уровней ФРН и НТ-3, что, на наш взгляд, является показателем степени снижения уровня трофического обеспечения при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга. Вероятно, существенное снижение уровня нейротрофинов в сыворотке периферической крови предопределяет дефицитность трофических систем головного мозга, недостаточную пластичность нейрональной ткани после церебральной ишемии. Вероятно, активный метаболизм ФРН в остром периоде ишемического инсульта критически истощил его запасы в гуморальном звене периферической крови к моменту обследования, т.е. к восстановительному периоду. Кроме того, количественное содержание одного из нейротрофинов – ФРН в восстановительном периоде ишемии мозга коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений. Возможно, это обусловлено тем, что именно этот нейротрофин влияет на выделение медиаторов (ацетилхолина, глутамата и др.) в нервно-мышечных синапсах и синапсосах гиппокампа [10].

Проведенное нами сравнительное исследование показало, что применение препарата глиатилин в дозе 1000 мг (4 мл) внутривенно капельно в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 мес у больных в восстановительном периоде первого ишемического инсульта позволяет увеличить количественное содержание ФРН и, возможно, ускорить активность процессов пластичности нервной системы. Анализируя динамику цифровых показателей нейротрофинов в периферической крови в течение 3 мес у пациентов, получавших глиатилин, можно судить о степени влияния препарата на функциональную активность трофических систем головного мозга и в большей степени на трофику и регенерацию холинергических нейронов ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001.
2. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Обзор литературы. Часть 2). *Вестник РАМН*. 2012; 7: 20–29.
3. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003; 9: 3–7.

4. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *Русский медицинский журнал*. 2002; 10 (12-13): 28–37.
5. Гомазков О.А. *Плейотропные эффекты нейротрофинов*. М.: ООО «КДМ»; 2010.
6. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Лекция. *Международный неврологический журнал*. 2007; 2(12): 94–106.
7. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity - a holistic approach and perspective. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 38–43.
8. Фишер М., Шебитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил.: Инсульт*. 2001; 1: 21–33.
9. Скворцова В.И., Гехт А.Б. Современные нейропротекторные стратегии: применение нейропептидов в лечении двигательных и когнитивных нарушений. *Здоровье Украины*. 2008; 12(1): 36–8.
10. Tyler W.J., Perrett S., Pozzo-Miller L.D. The role of neurotrophins in neurotransmitter release. *Neuroscientist*. 2002; 8: 524–31.
11. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 5: 46–9.
12. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А., Румянцева С.А., Кузнецов А.Н., Янишевский С.Н. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Клиническая неврология*. 2010; 4 (1): 20–7.
13. Антонов И.П. *Эффективность применения препарата глиатилин у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в раннем восстановительном периоде*. СПб.: Terra Medica; 1998: 36–44.
2. Shljakhto E.V., Barantsevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms of ischemic tolerance in the brain (review of the literature. Part 2). *Vestnik RAMN*. 2012; 7: 20–9. (in Russian)
3. Gusev E.I. The problem of stroke in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2003; 9: 3–7. (in Russian)
4. Uakhno N.N., Zakharov V.V. Cognitive and emotional-affective disorders in vascular encephalopathy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 10 (12–13): 28–37. (in Russian)
5. Gomazkov O.A. *Pleiotropic effects of neurotrophins*. Moscow: ООО «КДМ»; 2010. (in Russian)
6. Gromova O.A. Neurotrophic brain system: neuropeptides, macro-and micronutrients, neurotrophic drugs. Lecture. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2007; 2(12): 94–106. (in Russian)
7. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity - a holistic approach and perspective. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 38–43.
8. Fisher M., Shebitc V. Overview of approaches to the treatment of acute stroke : past, present and future. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova. Pril.: Insul't*. 2001; 1: 21–33.
9. Skvortsova V.I., Gekht A.B. Modern neuroprotective strategy : the use of neuropeptides in the treatment of motor and cognitive impairment. *Zdorov'e Ukrainy*. 2008; 12(1): 36–8. (in Russian)
10. Tyler W.J., Perrett S., Pozzo-Miller L.D. The role of neurotrophins in neurotransmitter release. *Neuroscientist*. 2002; 8: 524–31.
11. Seljanina N.V., Karakulova Yu.V. Activation of reparative processes in acute traumatic brain injury under the influence of neurotrophic therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 5: 46–9. (in Russian)
12. Odinak M.M., Voznjuk I.A., Piradov M.A., Rumjantseva S.A., Kuznetsov A.N., Janishevskij S.N. et al. Multicenter (pilot ) study of the effectiveness gliatilin in acute ischemic stroke. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2010; 4 (1): 20–7. (in Russian)
13. Antonov I.P. *Effectiveness of the Drug Gliatilin in Patients With Acute Ischemic Attacks In The Early Recovery Period*. St. Petersburg: Terra Medica; 1998: 36–44. (in Russian)

## REFERENCES

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral Ischemia*. Moscow: Meditsina; 2001. (in Russian)