

ЦИТОПРОТЕКТИВНАЯ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ИНСУЛЬТЕ

М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясаманова, И.А. Шукин, Т.И. Колесникова, В.И. Чубыкин

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Мартынов m-martin@inbox.ru

В статье приведены данные отечественных и зарубежных исследований, затрагивающие патофизиологические механизмы повреждения головного мозга при ишемическом и геморрагическом инсульте, особенности пластичности в головном мозге и ее активизации после церебрального инсульта, основные направления базисной и дифференцированной терапии острой цереброваскулярной патологии. Особое внимание уделено рассмотрению вопросов проведения цитопротективной и нейротрофической терапии при церебральном инсульте. На основании анализа литературных данных показано, что цитопротективная и нейротрофическая терапия являются важными составляющими комплексного лечения больных с инсультом и позволяют благоприятно влиять на функциональный исход заболевания.

Ключевые слова: церебральный инсульт, механизмы повреждения головного мозга, терапия, исходы

CYTOPROTECTIVE AND NEUROTROPHIC THERAPY FOR CEREBRAL STROKE

M.Yu. Martynov, A.N. Yasamanova, I.A. Shchukin, T.I. Kolesnikova, V.I. Chubykin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper gives the data of Russian and foreign studies on the pathophysiological mechanisms of brain injury in ischemic and hemorrhagic stroke, the specific features of brain plasticity and its activation after cerebral stroke, and main directions for basic and differentiation therapy for acute cerebrovascular pathology. Particular emphasis is placed on the issues of cytoprotective and neurotrophic therapy for cerebral stroke. Analysis of the data available in the literature shows that cytoprotective and neurotrophic therapies are important components of combination treatment in patients with stroke and favorably affect the functional outcome of the disease.

Key words: cerebral stroke, mechanisms of brain injury, therapy, outcomes

Введение

Согласно международным эпидемиологическим исследованиям церебральный инсульт в большинстве стран занимает 2–3-е место в структуре общей смертности [1]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 400 тыс. новых случаев заболевания, а затраты на лечение и реабилитацию таких больных превышают 360 млрд руб. в год. Церебральный инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения. По данным национального регистра инсульта, до 1/3 пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, а возвращаются после инсульта к прежней работе не более 10–15 % пациентов [2]. В последние годы наблюдается «омоложение» инсульта с увеличением его распространенности у лиц трудоспособного возраста, одновременно в развитых странах отмечается дальнейшее повышение средней продолжительности жизни, что приводит к росту числа случаев этого заболевания в старших возрастных группах [1].

Механизмы повреждения головного мозга при церебральном инсульте

В последние десятилетия получены новые данные о механизмах повреждения вещества головного мозга

при хронической сосудистой мозговой недостаточности, ишемическом и геморрагическом инсульте. Установлено, что морфологический и функциональный исход поражения головного мозга при цереброваскулярной патологии определяется различными факторами, среди которых ведущее место занимают размеры и локализация очага поражения, возрастные изменения и возможности компенсации, выраженность хронической сосудистой мозговой недостаточности, исходная зрелость нервной и глиальной ткани, состояние микроциркуляторного русла [3].

При ишемическом инсульте показано отсутствие прямого тождества между острой фокальной церебральной ишемией — определенной последовательностью потенциально обратимых метаболических изменений в веществе головного мозга, и инфарктом — сформировавшимся морфологическим очагом в головном мозге. Гемодинамические нарушения при ишемическом инсульте приводят к запуску многоступенчатых биохимических реакций. Область головного мозга с наиболее значительным снижением кровотока (< 10–15 мл/100 г/мин) становится необратимо поврежденной уже через 5–8 мин после начала ишемического процесса. По пе-

риферии этой зоны на протяжении нескольких часов, а иногда и дольше, сохраняется ишемизированная, но живая ткань — ишемическая полутень (пенумбра), в которой на более низком уровне сохранен метаболизм и присутствуют лишь функциональные изменения [4]. В пенумбре гемодинамические нарушения запускают разнообразные параллельно протекающие биохимические процессы, среди которых важное место занимает апоптоз. Длительность существования пенумбры индивидуальна у каждого больного и определяет границы временного периода (терапевтическое окно), в течение которого лечебные мероприятия наиболее эффективны [5].

На экспериментальных моделях и в отдельных клинических исследованиях изучаются патофизиологические механизмы повреждения вещества головного мозга при геморрагическом инсульте. Исследования, проведенные в последние годы, указывают, что разрыв сосуда и выход крови за его пределы запускают каскад событий, имеющих временную и пространственную характеристику [6, 7]. Установлено, что в перифокальной области гематомы происходят сложные многоступенчатые превращения гемоглобина, форменных элементов крови, в первую очередь эритроцитов, тромбина и др. Важную роль в этих событиях играют процессы, связанные с разрушением эритроцитов, высвобождением гемоглобина и образованием продуктов его превращения [8, 9]. Гемоглобин активирует перекисное окисление липидов мембран и приводит к гибели нейронов в культуре, оксигемоглобин способствует развитию сосудистого спазма, а также запускает процессы апоптоза. При геморрагическом инсульте наблюдается еще более выраженное, чем при ишемическом инсульте, усиление окислительных реакций. Это связано с процессом лизирования эритроцитов и превращением оксигемоглобина в деокси- и метгемоглобин, высвобождением ионов железа и их окислением. В перифокальной зоне большое значение имеет воспалительная реакция, которая часто более выражена, чем при ишемическом инсульте, и обусловлена непосредственным контактом вещества головного мозга с излившейся кровью [10, 11].

Изменения в остром периоде имеют большое значение для формирования особенностей течения подострого и отдаленного периода. Показано, что отсроченные дегенеративные изменения после церебрального инсульта могут захватывать не только серое, но и белое вещество головного мозга. При этом в активации и поддержании процессов нейродегенерации важную роль играют явления асептического воспаления, тесно сопряженные с лимфоцитарной инфильтрацией и активацией микроглии, а также недостаточность трофического обеспечения нервной ткани [12].

Большое влияние на течение острого и отдаленного периода церебрального инсульта оказывают возрастные изменения в веществе головного мозга [13, 14],

которые выявляются уже после 40–45 лет. Так, изучение экспрессии генов в головном мозге в возрасте от 30 до 106 лет показывает, что наиболее значительные изменения наблюдаются в экспрессии генов, регулирующих пластичность синапсов, везикулярный транспорт и функцию митохондрий. Синаптическая пластичность рассматривается как способность нервной ткани к перестройке под воздействием тех или иных причин. Особенности синаптической пластичности лежат в основе обучения, приобретения и совершенствования навыков, восстановления деятельности головного мозга после его заболеваний. Кроме этого, с возрастом в значительной степени также меняется экспрессия генов, регулирующих ответ на стресс, а также генов, регулирующих восстановление ДНК и антиокислительную функцию [15].

Церебральный инсульт и пластичность

Поражение головного мозга сопровождается сложной гаммой изменений межнейронных связей, взаимоотношений между нейронами и глиальными клетками, которые наблюдаются в перифокальной области, в других отделах пораженного полушария и в противоположном полушарии. Сроки их возникновения колеблются от нескольких минут до нескольких месяцев, причем в большинстве случаев имеется определенная стадийность развертывания сценария восстановительных процессов [16]. В ряде случаев включение механизмов пластичности позволяет в определенной степени компенсировать нарушения неврологических функций при очаговом поражении головного мозга. Установлена возможность реорганизации корковых структур, обеспечивающая компенсацию функций пораженной зоны за счет расположенных рядом сохраненных областей. Экспериментальные исследования показывают, что начиная со 2-й недели после инсульта наблюдается увеличение содержания нейронспецифических белков не только в пенумбре, но и в смежных областях соответствующего полушария, активизируется ветвление дендритов в одноименном и противоположном полушариях [17]. Результаты исследований показывают, что церебральный инсульт самостоятельно является фактором, активирующим процессы пластичности. Однако возможность компенсации в значительной степени зависит от локализации и объема поражения, возраста больного, сопутствующих факторов риска и заболеваний, выраженности сосудистой мозговой недостаточности, предшествовавшей инсульту [18]. Необходимо отметить, что выраженность предшествовавшей инсульту сосудистой мозговой недостаточности в значительной степени определяет возможность пластичности и компенсации функций. Еще одним, чрезвычайно важным фактором, влияющим на пластичность, является возраст. С возрастом происходят биологически обусловленные инволюционные изменения нейронов, глиальных

клеток, микроциркуляторного русла, изменяются возможности образования новых синаптических контактов, усиливаются явления апоптоза [13, 19].

Лечение церебрального инсульта

Лечение больных с церебральным инсультом включает взаимодополняющие направления — базисную (недифференцированную) и дифференцированную терапию.

Базисная терапия является необходимой составляющей комплекса лечебных мероприятий на этапе интенсивной терапии и направлена на поддержание жизненно важных функций организма [20, 21]. Значение базисной терапии возрастает при тяжелом течении заболевания, наличии выраженных осложнений. Основные направления базисной терапии включают коррекцию дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, кислотно-основного и осмоларного гомеостаза, водно-электролитного баланса, профилактику и лечение внутричерепной гипертензии и отека мозга, вегетативно-трофических расстройств и иных осложнений.

Чрезвычайно важным при ведении больных с церебральным инсультом является контроль артериального давления (АД). Экспериментальные и клинические исследования острейшего периода ишемического инсульта показывают, что для сохранения адекватной перфузии в зоне ишемической полутени систолическое и диастолическое АД должно поддерживаться на 15–20 мм рт. ст. и 5–10 мм рт. ст. соответственно выше цифр, оптимальных для больного [21]. Вопросы оптимальных показателей АД при геморрагическом инсульте в настоящее время уточняются в ходе нескольких многоцентровых исследований, и предварительные данные позволяют сделать заключение, что АД должно быть не ниже уровня, оптимального для пациента [22].

Одним из важнейших направлений экстренной терапии при ишемическом инсульте является проведение тромболизиса. Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует, что максимальная эффективность тромболитической терапии достигается преемственностью в ее проведении с началом системного тромболизиса, а в случае неэффективности — с последующим переходом к селективному тромболизису или тромбоэкстракции [23].

В последние годы при ведении больных с ишемическим и геморрагическим инсультом все большее внимание привлекают цитопротективная и нейротрофическая терапия. Цитопротективная терапия, в том числе начатая уже на догоспитальном этапе, позволяет расширить границы терапевтического окна и продлить период жизнеспособности перифокальной мозговой ткани [24]. Нейротрофическая терапия направлена на улучшение пластичности здоровой ткани, активацию образования синаптических связей, увеличение плотности рецепторов. Особое значение для улучшения функционального исхода имеет комбинация этих двух

направлений. В последние годы применение препаратов полимодального действия, обладающих сочетанием цитопротективных и трофических свойств, в определенной степени объединяет эти направления терапии.

К настоящему времени разработаны и применены в экспериментальных условиях несколько десятков препаратов, обладающих цитопротективной активностью. В то же время в клиническую практику ведения больных с церебральным инсультом вошли лишь единичные препараты. Это во многом связано со сложностью прямой экстраполяции из экспериментальных условий в клинические модели ишемического и геморрагического инсульта и результатов применения цитопротективных и нейротрофических препаратов [25].

При ишемическом инсульте антагонисты рецепторов NMDA были первыми нейропротективными препаратами, которые в экспериментальных условиях ограничивали область инфаркта мозга, прежде всего за счет сохранения ишемической полутени. В клинической практике к настоящему времени доказана эффективность препаратов магния, глицина, семакса. Испытания магнезии при остром инсульте показали ее безопасность, отсутствие значимых побочных эффектов, снижение 30-дневной летальности на 10 % и ранней летальности на 5,7 % по сравнению с контрольной группой. Глицин является естественным активатором тормозных нейротрансмиттерных систем. Кроме этого, он обладает метаболическим действием [26], связывает альдегиды и кетоны, устраняет дисбаланс между возбуждающими и тормозными медиаторными системами, уменьшает выраженность процессов окислительного стресса. Большой интерес представляет изучение эффектов эндогенных полипептидов, обладающих нейропротективными и репаративными свойствами и способных восполнять дефицит трофического обеспечения нервной ткани. В этой связи особого внимания заслуживает синтетический аналог адренокортикотропного гормона (4–10), лишенный гормональной активности, — семакс, синтезированный в Институте молекулярной генетики РАН и МГУ им. М.В. Ломоносова. Применение препарата в суточных дозах 12–18 мкг/кг в течение 5 дней приводило к достоверному снижению уровня 30-дневной летальности, улучшению клинического исхода и функционального восстановления. Наиболее значимые эффекты семакса проявлялись при его назначении в первые 6 ч заболевания. Кроме этого, установлены противовоспалительные, антиоксидантные, нейротрофические и антиапоптозные эффекты препарата, которые могут быть связаны с его влиянием на молекулярные пусковые механизмы отдаленных последствий ишемии [26]. В клинической практике показали свою эффективность производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (ноотропы). Одним из них является пирацетам, обладающий многокомпонентным метаболическим действием, связанным с активацией энергетиче-

ского обмена и окислительно-восстановительных процессов, повышением пластичности за счет увеличения плотности рецепторов к нейротрансмиттерам. Особенно эффективны ноотропные препараты при ограниченных ишемических корковых очагах, проявляющихся расстройствами высших психических функций, прежде всего речевых [27].

При геморрагическом инсульте в экспериментальных условиях была показана эффективность препаратов, обеспечивающих цитопротективный эффект через способность связываться с ГАМК-рецепторами [28]. Одним из представителей этой группы препаратов является ганаксолон [29]. К другой группе цитопротективных препаратов относятся урсоедоксихолиевая кислота и ее дериват, тауроурсоедоксихолиевая кислота, которая защищает мембрану митохондрий, угнетая ее деполяризацию, и, регулируя открытие ионных каналов, влияет на образование свободных радикалов, высвобождение цитохрома С и активацию каспазы [30]. Ее назначение при экспериментальном геморрагическом инсульте достоверно уменьшало объем перифокальных изменений, снижало активность каспазы и фактора NF-κB и ускоряло восстановление неврологических функций [31].

Особенностью патофизиологических изменений при внутримозговых кровоизлияниях является высвобождение значительного числа ионов железа вследствие лизиса эритроцитов [10]. В силу этого связывание и выведение ионов железа может быть потенциальной мишенью терапевтических мероприятий. К хелаторам ионов железа относится дефероксамин [32], который легко проникает через гематоэнцефалический барьер и достаточно быстро накапливается в высоких концентрациях в веществе головного мозга. Другим препаратом, обладающим хелаторными свойствами, является гистохром [33]. Гистохром относится к природным хиноидным пигментам, или спинохромам, — веществам, которые содержатся в панцирях и иглах морских ежей и имеют высокую антиоксидантную активность. Он нейтрализует катионы железа, накапливающиеся в зоне повреждения, и сдерживает образование продуктов перекисного окисления липидов [34]. Применение гистохрома при геморрагическом инсульте полушарной локализации в клинических условиях не влияет на летальность, однако сопровождается более быстрым восстановлением функций [35].

Сложность и многоплановость повреждения вещества головного мозга при церебральном инсульте, большое число экзо- и эндогенных факторов, влияющих на течение патологического процесса, обуславливают возрастающее внимание к препаратам полимодального действия, которые обладают свойствами антиоксидантов, антигипоксантов, восполняют дефицит нейротрансмиттеров и определенных элементов клеточных мембран [36, 37], а также к сочетанному назначению препаратов цитопротективного и нейротрофического направлений.

К настоящему времени проведено несколько экспериментальных и клинических исследований по изу-

чению эффективности нейротрофических препаратов при церебральном инсульте [38–41]. Особое внимание уделяется низкомолекулярным нейропептидам, которые относительно легко проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на головной мозг. Предварительные результаты показывают, что полимодальные нейротрофические препараты способствуют снижению летальности в острейшем периоде [41] и улучшают функциональный исход заболевания [38, 39]. Предполагается, что наряду с непосредственным трофическим обеспечением головного мозга препараты этой группы могут запускать каскадные реакции, способствующие стимуляции синтеза собственных трофических факторов и иных веществ, обладающих регенеративным действием [42].

Одной из облигатно повреждаемых структур при мозговом инсульте являются мембраны нейронов и глиальных клеток, в структуру которых входят фосфолипиды. В перифокальной области под действием фосфолипаз структурные компоненты мембран, в частности фосфатидилхолин, распадаются с образованием свободных жирных кислот и свободных радикалов, что активирует перекисное окисление липидов, окислительный стресс и способствует разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях [43].

Синтез и восстановление фосфолипидов клеточных мембран нейронов и глиальных клеток происходят за счет экзогенных предшественников холина. Одним из таких предшественников является цитиколин (нуклеотидцитидин-5-дифосфохолин), который в естественных условиях содержится во всех клетках организма. Экспериментальные данные свидетельствуют, что цитиколин усиливает синтез фосфатидилхолина клеточных мембран, способствует восстановлению уровня других фосфолипидов, а также активности глутатиона и глутатионредуктазы [43]. В экспериментальных исследованиях показано, что препарат может снижать выброс глутамата на начальных этапах ишемического каскада и модулировать синтез ацетилхолина, допамина и норадреналина в головном мозге [44]. Сочетанное назначение тромболитической терапии и цитиколина при экспериментальном ишемическом инсульте позволяет улучшить функциональный исход заболевания [45]. В восстановительном периоде после инсульта цитиколин стимулирует образование новых связей между нейронами, в том числе нейронами V слоя коры двигательных областей головного мозга [46]. У животных, которым цитиколин вводили в подостром периоде инсульта, в большей степени было выражено восстановление структуры двигательных нейронов и двигательных функций. При назначении этого препарата у животных с экспериментальным геморрагическим инсультом общий объем поражения, объем и частота вторичного ишемического повреждения были достоверно меньше. Кроме того, отмечалась более выраженная положительная динамика неврологических симптомов.

В клинических условиях изучение эффективности цитиколина (цераксона) проводилось при черепно-мозговой травме, острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности, когнитивных нарушениях. Показано, что у лиц с начальными стадиями хронической сосудистой мозговой недостаточности длительный прием препарата позволяет стабилизировать и в ряде случаев несколько улучшить когнитивные функции [47]. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения применение цитиколина начиная с первых часов заболевания способствует более быстрому уменьшению неврологической симптоматики и более полному функциональному восстановлению [38, 39, 48]. При анализе шкалы Бартела на 30-й день ишемического инсульта установлено, что назначение цераксона сопровождалось более значимым восстановлением таких функций, как личная гигиена, одевание, прием пищи, ходьба, переход со стула на кровать, самостоятельное использование туалета и подъем по лестнице, т. е. функций, способствующих снижению зависимости от окружающих. При изучении функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина также установлены различия между основной группой и группой сравнения. В основной группе было достоверно больше пациентов, способных выполнять обычные действия в полном объеме или имеющих минимальные нарушения, и достоверно меньше больных, полностью зависящих от окружающих [39]. Уменьшение двигательных нарушений под влиянием цитиколина может быть связано с его влиянием на размеры очага, а также с его избирательным действием на метаболизм двигательных областей коры больших полушарий головного мозга [49] и на структуру пирамидных нейронов V слоя коры [46]. Цитиколин также стимулирует дифференцирование и рост глиальной ткани, что может оказывать дополнительное трофическое воздействие на нейроны и способствовать более полному восстановлению [50].

Другим препаратом, обладающим нейротрофическим и цитопротективным действием, является актовегин. Он представляет собой депротеинизированный гемодериват из телячьей крови с низкомолекулярными (5000 Да) пептидами и дериватами нуклеиновых кислот (гликопротеиды, нуклеозиды и нуклеотиды, аминокислоты и др.). Действие препарата связано с активацией клеточного метаболизма. Актовегин увеличивает транспорт и накопление глюкозы и кислорода, усиливает их внутриклеточную утилизацию, что приводит к ускорению метаболизма аденозинтрифосфата и повышению энергетических ресурсов клетки. Препарат увеличивает концентрации аденозиндифосфата и фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК. В условиях гипоксии и при регенераторно-восстановительных процессах актовегин стимулирует энергетическое обеспечение, при этом вторичным эффектом является усиление кровоснабжения. Кроме этого, актовегин

приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактатов, способствует увеличению дозы аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования, обладая, таким образом, антигипоксическим действием. Антигипоксическое действие начинает проявляться самое позднее через 30 мин после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 (2–6) ч. Установлено также, что актовегин, улучшая метаболизм в клетках, увеличивает число нейрональных синапсов и снижает уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и активных форм кислорода в клетках, причем данные эффекты носят дозозависимый характер [51]. Результаты последних исследований свидетельствуют о положительном влиянии актовегина на ядерный фактор транскрипции генов NF- κ B, участвующий в механизмах нейропротекции клетки и защищающий ее от апоптотической гибели [52].

В ряде исследований показана эффективность препарата при неврологических нарушениях после фокального поражения головного мозга, в том числе церебрального инсульта. Так, анализ почти 2000 больных, перенесших ишемический или геморрагический инсульт, показал, что назначение актовегина сопровождалось более полным функциональным восстановлением [53]. Сравнение с ноотропными препаратами, в частности с пирацетамом, выявило положительное влияние актовегина на общемозговые и очаговые симптомы в остром периоде ишемического инсульта. Кроме этого, актовегин в большей степени, чем пирацетам, улучшал когнитивные функции [54]. Сочетанное применение актовегина и цераксона при ишемическом инсульте сопровождалось достоверно более выраженным восстановлением неврологических функций уже на 10-е сутки заболевания, и подобные различия сохранялись к моменту выписки из стационара. По модифицированной шкале Рэнкина и по индексу Бартела в группе больных, получивших сочетанно цераксон и актовегин, число полностью функционально независимых пациентов было достоверно больше, чем в группе сравнения [38].

Другим направлением, тесно связанным с нейротрофической терапией, является изучение возможностей клеточной терапии при инсульте. Экспериментальные исследования показывают возможные пути для использования эмбриональных и стволовых клеток и клеток нейронального происхождения в лечении заболеваний нервной системы в целом и цереброваскулярной патологии в частности [55]. В то же время предполагается, что наблюдаемый в ряде случаев эффект после применения клеточных культур в основном обусловлен их стимулирующим влиянием на организм, а также модуляцией процессов пластичности и стимуляцией нейрогенеза [56]. Вместе с тем необходимо отметить, что к настоящему времени лишь незначительное число описанных экспериментальных феноменов, касающихся биологии стволовых клеток,

нашли применение в клинической медицине, и между важнейшими открытиями в области молекулярной биологии, биологии стволовых клеток и их внедрением в клиническую практику, в частности в лечение церебральных инсультов, пока сохраняется значительная дистанция.

Заключение

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что цитопротективная и нейротрофическая терапия является одним из наиболее перспективных направлений при лечении церебрального инсульта. Важной особенностью полимодальной цитопротективной и нейротрофической терапии служит возможность

максимального приближения ее по времени к моменту развития инсульта, т. е. начало ее уже на догоспитальном этапе — этапе скорой медицинской помощи. Другим важным аспектом этого направления является достаточно высокая эффективность в различных, в том числе старших, возрастных группах. Последующие экспериментальные и клинические исследования с учетом патогенетических особенностей инсульта, локализации и размеров очага поражения, выраженности сопутствующих заболеваний, временного и возрастного факторов и других составляющих позволят более дифференцированно выделять группы пациентов, у которых проведение цитопротекции и нейротрофической терапии будет максимально эффективно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных действий. Журн неврол и психиатр 2007;107(8):4–10.
3. Lo E.H. Experimental models, neurovascular mechanisms and translational issues in stroke research. Br J Pharmacol 2008;153(Suppl 1):S396–405.
4. Sharp F.R., Lu A., Tang Y., Millhorn D.E. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2000;20(7):1011–32.
5. del Zoppo G.J., Sharp F.R., Heiss W.D., Albers G.W. Heterogeneity in the penumbra. J Cereb Blood Flow Metab 2011;31(9):1836–51.
6. Del Bigio M.R., Yan H.J., Buist R., Peeling J. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates. Stroke 1996;27(12):2312–9.
7. Гусев Е.И., Стоник В.А., Мартынов М.Ю. и др. Влияние гистохрома на динамику неврологических нарушений и МРТ-изменения при экспериментальном геморрагическом инсульте. Журн неврол и психиатр 2005;(Прил 15):61–6.
8. Xi G., Ya Hua R., Bhasin R. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity. Stroke 2001;32(12):2932–8.
9. Wu J., Hua Y., Keep R.F. et al. Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage. Brain Res 2002;953(1–2):45–52.
10. Wisniewski H. The pathogenesis of some cases of cerebral hemorrhage (a morphologic study of the margins of hemorrhagic foci and areas of the brain distant from the hemorrhage). Acta Med Pol 1961;(2):379–90.
11. Wagner K.R., Xi G., Hua Y. et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. Stroke 1996;27(3):490–7.
12. Shibata M., Ohtani R., Ihara M., Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. Stroke 2004;35(11):2598–603.
13. Grachev I.D., Apkarian A.V. Aging alters regional multicellular profile of the human brain: an *in vivo* 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. J Neurochem 2001;76(2):582–93.
14. Haga K., Khor Y., Farrall A., Wardlaw J.M. A systematic review of brain metabolite changes, measured with 1H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging. Neurobiol Aging 2009;30(3):353–63.
15. Lu T., Pan Y., Kao S.Y. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. Nature 2004;429(6994):883–91.
16. Rossini P.M., Ferilli M.A., Rossini L., Ferreri F. Clinical neurophysiology of brain plasticity in aging brain. Curr Pharm Des 2013 Feb 13. [Epub ahead of print].
17. Madinier A., Bertrand N., Mossiat C. et al. Microglial involvement in neuroplastic changes following focal brain ischemia in rats. PLoS One 2009;4(12):e8101–9.
18. Pearson-Fuhrhop K.M., Klein J.A., Cramer S.C. Brain plasticity and genetic factors. Top Stroke Rehabil 2009;16(4):282–99.
19. Bertrand A., Pasquier A., Petiet A. et al. Micro-MRI study of cerebral aging: *ex vivo* detection of hippocampal subfield reorganization, microhemorrhages and amyloid plaques in mouse lemur primates. PLoS One 2013;8(2):e56593.
20. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга: Актовая речь. М., 1992. 31 с.
21. Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38(5):1655–711.
22. Morgenstern L.B., Hemphill J.C. 3rd, Anderson C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2010;41(9):2108–29.
23. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e601S–36S.
24. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии. Журн неврол и психиатр 1999;99(2):65–70.
25. Turner R.J., Jickling G.C., Sharp F.R. Are Underlying Assumptions of Current Animal Models of Human Stroke Correct: from STAIRs to High Hurdles? Transl Stroke Res 2011;2(2):138–43.
26. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
27. Буклина С.Б. Метаболическая терапия пиратацетамом больных в остром пе-

- риод ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1987.
28. Carter R.B., Wood P.L., Wieland S. et al. Characterization of the anticonvulsant properties of ganaxolone (CCD 1042; 3 α -hydroxy-3 β -methyl-5 α -pregnan-20-one), a selective, high-affinity, steroid modulator of the gamma-aminobutyric acid(A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280(3):1284–95.
 29. Lyden P., Shin C., Jackson-Friedman C. et al. Effect of Ganaxolone in a rodent model of cerebral hematoma. *Stroke* 2000;31(1):169–74.
 30. Rodrigues C.M., Fan G., Ma X. et al. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest* 1998;101(12):2790–9.
 31. Rodrigues C.M., Sola S., Brites D. Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons. *Hepatology* 2002;35(5):1186–95.
 32. Nakamura T., Keep R.F., Hua Y. et al. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2003;15(4):4–10.
 33. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Багирова В.Л. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром®. *Хим-фарм журн* 2003;37(1):49–53.
 34. Богуславская Л.В., Храпова Н.Г., Максимов О.Б. Полигидроксинафтохиноны — новый класс природных антиоксидантов. *Изв АН СССР. Сер хим* 1985;(7):1471–6.
 35. Стоник В.А., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. Поиск веществ для лечения геморрагического инсульта: использование МРТ в оценке эффективности гистохрома. *Докл АН. Сер биол* 2005;(45):51–3.
 36. Castellanos M., Sobrino T., Castillo J. Evolving paradigms for neuroprotection: molecular identification of ischemic penumbra. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(2):71–9.
 37. Lapchak P.A. Emerging therapies: pleiotropic multi-target drugs to treat stroke victims. *Transl Stroke Res* 2011;2(2):129–35.
 38. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Шетова И.М. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн неврол и психиатр* 2010;110(9 часть 2):13–8.
 39. Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. и др. Нейропротективная терапия цитиколином (цераксон) у больных с ишемическим инсультом. *Журн неврол и психиатр* 2012;112(3 часть 2):21–6.
 40. Wu D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins. *NeuroRx* 2005;2(1):120–8.
 41. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 2012;43(3):630–6.
 42. Miao J., Ding M., Zhang A. et al. Pleiotrophin promotes microglia proliferation and secretion of neurotrophic factors by activating extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Neurosci Res* 2012;74(3–4):269–76.
 43. Li Z., Vance D.E. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *J Lipid Res* 2008;49(6):1187–94.
 44. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C. et al. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting phospholipase A2 and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after stroke. *JBC* 2005;281(10):6718–25.
 45. Alonso de Leciana M., Gutiérrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J Neurol Sci* 2006;247(2):121–9.
 46. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis* 2007;26(1):105–11.
 47. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J. et al. Long-term citicoline (Cytidine Diphosphate Choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(3):199–204.
 48. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33(12):2850–7.
 49. Silveri M.M., Dikan J., Ross A.J. et al. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed* 2008;21(10):1066–75.
 50. Bramanti V., Bronzi D., Tomassoni D. et al. Effect of choline-containing phospholipids on transglutaminase activity in primary astroglial cell cultures. *Clin Exp Hypertens* 2008;30(8):798–807.
 51. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons *in vitro*. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):266–74.
 52. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012;322(1):222–7.
 53. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта. *Журн неврол и психиатр* 2007;107(2):21–4.
 54. Derevyannykh E.A., Bel'skaya G.N., Knoll E.A. et al. Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke. *Neurosci Behav Physiol* 2008;38(8):873–5.
 55. Savitz S.I. Cell therapy: exploring new approaches to identify potential stroke treatments. *Transl Stroke Res* 2011;2(3):239–40.
 56. Oki K., Tatarishvili J., Wood J. et al. Human-induced pluripotent stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged brain. *Stem Cells* 2012;30(6):1120–33.