

Современные возможности улучшения восстановительного потенциала у пожилых пациентов после ишемического инсульта

В.Н. Шишкова^{✉1,2}, А.Ю. Ременик¹, Е.И. Керимова¹

¹ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Цель. Целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования являлось изучение динамики концентрации цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у пожилых пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, на фоне применения препарата Милдронат® в дозировке 1000 мг/сут в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет, на момент развития первого ишемического инсульта проходивших в 2015–2016 гг. реабилитацию в стационарных отделениях с круглосуточным пребыванием в ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации». Все больные получали базовую терапию (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, гипогликемическую и т.д.) и посещали занятия с нейродефектологами и нейропсихологами. Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в группы: 1-ю (n=30), в которой пациентам в комплекс нейрореабилитации включен Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; 2-ю (n=30) – группу, в которой Милдронат® не применялся. Определение CNTF в плазме проводилось двукратно у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Human CNTF Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Inc.) на микропланшетном фотометре III поколения «Ридер Униплан-9213» (ЗАО «Пикон», Россия).

Результаты. В ходе лечения концентрация CNTF в группе пациентов, получавших препарат Милдронат® в дозе 1000 мг/сут, достоверно увеличилась и на момент окончания наблюдения составила 7,6 (6,1; 8,4) пг/мл, в контрольной группе произошло снижение концентрации CNTF до 5,6 (4,8; 6,5) пг/мл, эти изменения также носили достоверный характер ($p < 0,04$). При сравнении результатов измерения CNTF в обеих группах после лечения выявлена значимая разница в концентрации ($p < 0,02$), что может говорить о достоверном влиянии терапии Милдронатом в 1-й группе на уровень CNTF.

Выводы. На основании проведенного открытого рандомизированного контролируемого исследования можно сделать вывод о клинической эффективности применения препарата Милдронат® в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пожилых пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, что приводит к достоверному увеличению маркера нейропластичности CNTF, давая возможность создать более эффективные условия реабилитации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реабилитация, пожилой пациент, Милдронат, CNTF.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Ременик А.Ю., Керимова Е.И. Современные возможности улучшения восстановительного потенциала у пожилых пациентов после ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190579

Original Article

Current opportunities for improving recovery potential in elderly patients after ischemic stroke

Veronika N. Shishkova^{✉1,2}, Alla Iu. Remennik¹, Elena I. Kerimova¹

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]veronika-1306@mail.ru

Abstract

Aim. The aim of this open randomized controlled trial was to study the dynamics of the ciliary neurotrophic factor (CNTF) concentration in elderly patients with the first ischemic stroke under the use of Mildronate® 1000 mg per day in combination with the standard course of neurorehabilitation.

Materials and methods. The study included 60 patients (30 men and 30 women) aged 60 to 85 years with the first ischemic stroke who received inpatient rehabilitation with a round-the-clock care in Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation in 2015–2016. All patients received the basic treatment (antihypertensive, lipid-lowering, antiplatelet, hypoglycemic drugs, etc.) and attended classes with neurodefectologists and neuropsychologists. All patients included in the study were randomized to receive Mildronate® in capsules 500 mg twice a day for 45 days in combination with neurorehabilitation (group 1, n=30) or only neurorehabilitation (group 2, n=30). Plasma CNTF was measured twice in each patient included in the study with the Human CNTF Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Inc.) at a third-generation microplate photometer Reader Uniplan-9213 (Pikon, Russia).

Results. Over treatment, the CNTF concentration increased significantly in the group of patients who received Mildronate® 1000 mg/day and at the end of follow-up it was 7.6 (6.1; 8.4) pg/ml, while in the control group there was a significant decrease in the CNTF concentration to 5.6 (4.8; 6.5) pg/ml ($p < 0.04$). Comparing the results of CNTF measuring after treatment showed a significant difference in its concentrations between groups ($p < 0.02$), which can indicate a significant effect of Mildronate® on the CNTF level in group 1.

Conclusions. Based on data of the open randomized controlled trial, we can conclude the clinical efficacy of the use of Mildronate® in a daily dose of 1000 mg in combination with the standard course of neurorehabilitation in elderly patients with the first ischemic stroke, which leads to a significant increase in the marker of neuroplasticity CNTF and contributes more effective rehabilitation.

Key words: ischemic stroke, rehabilitation, elderly patients, Mildronate, CNTF.

For citation: Shishkova V.N., Remennik A.Iu., Kerimova E.I. Current opportunities for improving recovery potential in elderly patients after ischemic stroke. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 24–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190579

Тенденция к глобальному демографическому старению населения в большинстве развитых стран мира появилась еще в середине прошлого столетия. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показателем состояния демографического старения населения в стране является процент лиц старше 65 лет. Так, государство, где доля лиц старше 65 лет составляет до

4%, характеризует страну с молодым населением в целом. Если пожилых людей в стране от 4 до 7%, это означает, что данная страна характеризуется зрелым демографическим возрастом и, если пожилых более 7%, страна подвержена демографическому старению. Сегодня в мире самая динамично увеличивающаяся возрастная группа – это те, кому за 80. Согласно расчетам экспертов ВОЗ в середине

настоящего столетия более 20% всех пожилых людей будут в возрасте старше 80 лет. Такое распределение возрастных групп в составе населения стран уже сейчас имеет большое значение и сказывается на всех сферах повседневной жизни. В настоящее время в Российской Федерации доля людей пожилого возраста приблизилась к показателям стран Западной Европы и США и составляет около 30 млн, т.е. является 1/5 частью всего населения страны. Учитывая прогнозы экспертов, считающих, что к 2031 г. численность пожилых людей в РФ составит 42,3 млн (а это уже 28,7% от всего населения), можно констатировать, что процессы демографического старения населения в нашей стране только набирают обороты [1]. Таким образом, мы входим в эпоху долгожителей, когда активность любого рода – от трудовой, интеллектуальной и социальной до политической – будет осуществляться в основном лицами, перешагнувшими порог «среднего и пожилого возраста», что не может не вносить определенные коррективы в систему подходов ко многим рутинным клиническим ситуациям.

Известно, что показатели здоровья ухудшаются с возрастом, почти 80% лиц пожилого и старческого возраста страдают множественной хронической патологией. В среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживается более 5 хронических заболеваний [2]. По-прежнему ведущими в структуре заболеваемости людей старшего возраста остаются сердечно-сосудистые, цереброваскулярные (ЦВЗ) и метаболические заболевания. Пожилой возраст также ассоциируется со снижением памяти и других когнитивных способностей. В процессе старения головной мозг претерпевает ряд закономерных инволютивных изменений, результатом которых становится ослабление концентрации внимания и оперативной памяти [3]. Помимо физиологических изменений старение часто сопровождается хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ЦВЗ, которые приводят к более выраженным когнитивным расстройствам, что является важной медико-социальной проблемой, обусловленной прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений [4]. Так, согласно данным ВОЗ, среди людей старше 60 лет от 5 до 8 человек из 100 страдают деменцией. В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в сосудистую деменцию [3, 4].

С другой стороны, демографическое старение является закономерным итогом увеличения продолжительности жизни населения и улучшения качества оказываемой медицинской помощи, в том числе и за счет достижений в фармакологии. Разумное назначение современных лекарственных средств пожилым людям способствует улучшению качества их жизни, предотвращает развитие некоторых заболеваний и осложнений [2].

Особое место в лечении ЦВЗ занимает нейропротекторная терапия, под которой понимают оптимальную стратегию лечения, способствующую защите нейронов от гибели. Концепция нейропластичности имеет ключевое значение для понимания нейропротекторной функции и закономерностей формирования патологического процесса в нейронах, а также динамики и прогноза восстановления утраченных функций, что влечет за собой оптимизацию терапии. Нейропластичность – это способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки, т.е. возможность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. Нейропластичность может реализовываться на различных уровнях, например, молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также на уровне модуля (локальная нейронная сеть) и мультимодульном (отдел мозга или мозг в целом) [5]. Вопрос регуляции и гомеостаза в центральной

нервной системе (ЦНС) изучен достаточно подробно. Развитие мозга, формирование его структур и организация различных форм поведения находятся под постоянным контролем регуляторных факторов. Важную роль в поддержании и регуляции функциональной целостности нервной системы играют нейротрофические факторы, или нейротрофины (НТФ) [5].

НТФ относятся к физиологически активным полипептидам, их способность влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных веществ лежит в основе регуляции развивающегося мозга, а также определяет адаптивную роль НТФ в формировании пластичности зрелого мозга. Не менее значимой считается их роль в предотвращении гибели нейронов, вызываемой различными причинами. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты повреждения является синтез НТФ и рецепторов к ним. В условиях ишемии НТФ оказывают влияние и на выживаемость нейронов, и на состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза, и, наоборот, снижение количества НТФ способствует некрозу нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза [4, 5]. Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) относится к семейству нейропептических цитокинов, первоначально идентифицирован как трофический фактор парасимпатических нейронов [5, 6]. CNTF рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток. Также известно, что CNTF является молекулой, определяемой при любом повреждении ЦНС и обеспечивающей поврежденным нейронам трофическую поддержку и выживание [6]. Исследования *in vitro* показали стимулирующую активность CNTF по отношению к нейронам сенсорных (заднерешковских) ганглиев, мотонейронам и симпатическим нейронам [7]. Известно, что CNTF также играет роль в дифференцировке глиальных клеток, а высокие концентрации CNTF могут индуцировать процесс апоптоза, предотвращая тем самым бесконтрольное деление клеток [6]. Все это делает перспективным применение при различных повреждениях ЦНС препаратов с поливалентным влиянием на патогенез ишемических повреждений, в том числе с доказанным антигипоксическим, антиишемическим, антиоксидантным и нейротрофическим эффектами, возможной стимуляцией выработки CNTF.

Сегодня в клинической практике широко применяются парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Это препараты, повышающие эффективность использования кислорода, переключающие метаболизм на более экономные пути, которые защищают ткани от последствий окислительного стресса при реперфузии, также могут обладать антиишемическим эффектом за счет влияния на обменные процессы в самих клетках [8]. Уникальным представителем данной группы является препарат Милдронат® (мельдоний, «Гриндекс», Латвия), обладающий комплексным действием, чей механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток. Изучению различных эффектов Милдроната посвящено множество клинических исследований, соответствующих современным критериям доказательной медицины [9]. Милдронат® является ведущим кардиометаболическим препаратом, применение которого может снизить лекарственную нагрузку на пациента, так как его комплексное действие на патогенез ишемических повреждений может заменить назначение нескольких препаратов, таких как антиоксиданты или антигипоксанты или другие pFOX, и не приводит к развитию межлекарственных взаимодействий [9]. Итоговый вывод из большого числа исследований заключается в том, что Милдронат® в терапии пациентов с различными сосудистыми заболеваниями способствует адаптации клеточного метаболизма к ишемическим нарушениям, сниже-

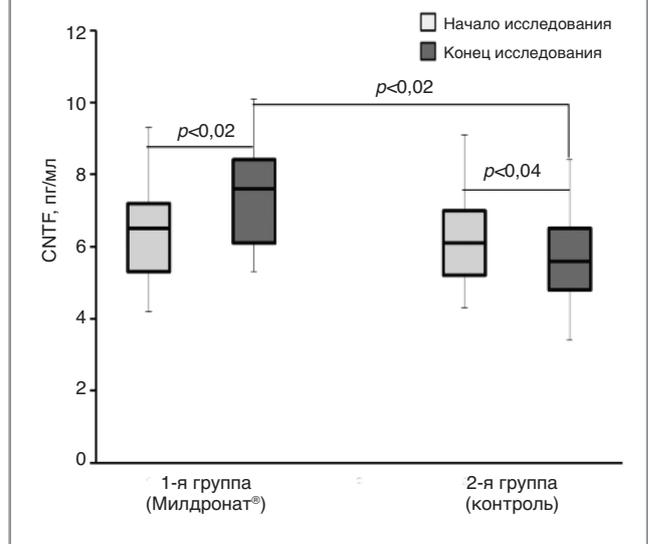


нию периферического сосудистого сопротивления, улучшению микроциркуляции без синдрома обкрадывания, а также реологических свойств крови, обладает положительными эффектами на углеводный и липидный метаболизм, инсулинорезистентность, значительно улучшает качество жизни коморбидных пациентов (рис. 1) [9]. Также хорошо зарекомендовал себя Милдронат® и у пациентов с ишемическими повреждениями ЦНС. Наибольшее количество исследований и публикаций посвящено результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, которые дополняют наши знания о комплексном действии Милдроната на ряд патогенетических факторов, вызывающих повреждение ЦНС. Можно выделить 2 основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельно развивающимися эффектами:

1. Системное метаболическое и антиишемическое действие, в результате которого улучшается кровоснабжение мозга и предотвращается влияние факторов риска заболеваний ЦНС.
2. Непосредственное действие Милдроната на ЦНС: влияние на нейронный метаболизм на уровне митохондрий, утилизацию аденозинтрифосфата, окисление липидов и захват глюкозы; нейропротективное действие за счет снижения образования свободных радикалов, нормализация экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза; потенцирование действия инсулина как нейропротектора; улучшение состояния гематоэнцефалического барьера, холинергическое влияние в ЦНС через активацию ацетилхолиновых рецепторов, благодаря чему препарат был включен в 2019 г. во 2-е издание клинического справочника по нейропротекции издательства «Springer Science» [10].

Таким образом, механизм действия Милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов при патологии ЦНС, особенно сосудистого или метаболического характера (инсульт, хроническая ишемия мозга, периферические диабетические нейропатии, токсическое поражение нервов). Отмечаются такие положительные эффекты терапии Милдронатом, как: улучшение памяти и других когнитивных функций, повышение умственной и физической работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, характерно также тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции [11–18]. По мнению авторов многих исследований, клиническая эффективность Милдроната также может быть сопряжена со стимулированием выработки НТФ, однако подобные исследования еще не проводились [12–15].

Рис. 2. Динамика изменения концентрации CNTF в группе, получавшей терапию Милдронатом, и в контрольной группе (пг/мл).
 Fig. 2. Dynamics of the CNTF concentration in the group treated with Mildronate® and in the control group (pg/ml).



Таким образом, целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования являлось изучение динамики концентрации CNTF у пожилых пациентов, перенесших первый ишемический инсульт (ИИ), на фоне применения препарата Милдронат® в дозировке 1000 мг/сут в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий. Во время исследования проводился мониторинг побочных явлений.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет на момент развития первого ИИ, проходивших в 2015–2016 гг. реабилитацию в стационарных отделениях с круглосуточным пребыванием в ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации». Все больные получали базовую терапию (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, гипогликемическую и т.д.) и посещали занятия с нейродефектологами и нейропсихологами.

Критерии включения пациентов в исследование:

- перенесенный первый ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии;
- диагноз ИИ, верифицированный данными магнитно-резонансной/компьютерной томографии головного мозга. Допускались наличие признаков хронической ишемии головного мозга, указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак;
- госпитализация в период от 1 мес до 1 года после развития ИИ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- повторный ИИ;
- локализация очага не в доминантной полушарии головного мозга;
- паренхиматозное либо субарахноидальное кровоизлияние;
- эпилептический синдром в анамнезе или в структуре настоящего заболевания;
- приверженность алкоголизации;
- острые или хронические психиатрические заболевания;
- установленная гиперчувствительность к мельдонию.

В отделении все больные наблюдались на протяжении всего периода реабилитации врачами: неврологом, терапевтом, психиатром, эндокринологом. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнено обследование.

Антропометрические измерения:

- масса тела, рост, расчет индекса массы тела, измерение объема бедер, объема талии;
- электрокардиография в 12 стандартных отведениях;
- электроэнцефалография по стандартной методике для исключения эпилептических паттернов;
- магнитно-резонансная томография головного мозга для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топики и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии;
- проведено двукратное исследование в крови CNTF, в начале курса лечения и по его завершении.

Курс нейрореабилитационного лечения, включающий в себя комплексный междисциплинарный подход, составлял 45 дней для каждого пациента. Все больные ежедневно получали базовую медикаментозную терапию основных сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических и других сопутствующих заболеваний. Ежедневно проводились занятия лечебной физкультурой, массаж, физиопроцедуры, а также обязательные индивидуальные и групповые занятия с нейродефектологами и нейропсихологами.

Определение CNTF в плазме выполнялось двукратно у каждого включенного в исследование пациента с помощью наборов Human CNTF Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Inc.) на микропланшетном фотометре III поколения «Ридер Униплан-9213» (ЗАО «Пикон», Россия).

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы в группы: 1-ю (n=30), в которой больным в комплекс нейрореабилитации включен Милдронат® в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней; 2-ю (n=30) – группу, в которой Милдронат® не применялся.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), далее 2013 г. (Форталеа, Бразилия). От каждого пациента получено информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы SPSS Statistics Version 20. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75%. Достоверность различий оценивалась использованием критериев Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Уилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 60 больных (30 мужчин и 30 женщин), средний возраст пациентов в 1-й группе составил 66 (61; 72) лет (n=30), во 2-й – 66 (60; 79) лет (n=30). За время наблюдения ни один из пациентов не выбыл.

В конце исследования на фоне ежедневных индивидуальных и групповых занятий с нейродефектологами и нейропсихологами у всех пациентов отмечено улучшение состояния речи, однако более значимое улучшение состояния речевых функций произошло в группе, где в комплексную терапию был включен Милдронат® в дозе 1000 мг/сут. Необходимо заметить, что положительная динамика в группе получавших Милдронат® была наибольшая в категориях «выраженное улучшение» и «значительное улучшение» в отличие от группы без терапии Милдронатом, что подтверждает эффективность препарата в речевой реабилитации.

Оценка результатов реабилитационного процесса также проводилась в комплексе с количественным определением концентрации CNTF. Результаты изменения концентрации в крови CNTF в группах представлены на рис. 2. Как видно из представленных на нем данных, исходно 1 и 2-я группы по концентрации CNTF между собой достоверно не различались ($p > 0,05$), при этом концентрация CNTF в

1-й группе составляла 6,5 (5,3; 7,2) пг/мл, во 2-й – 6,1 (5,2; 7,0) пг/мл. В ходе лечения концентрация CNTF в 1-й группе достоверно увеличилась ($p < 0,02$) и составила 7,6 (6,1; 8,4) пг/мл, во 2-й – произошло снижение концентрации CNTF до 5,6 (4,8; 6,5) пг/мл, эти изменения также носили достоверный характер ($p < 0,04$). При сравнении результатов измерения CNTF в обеих группах после лечения выявлена значимая разница в концентрации ($p < 0,02$), что может говорить о достоверном влиянии терапии Милдронатом в 1-й группе на уровень CNTF. На основании полученных данных можно предположить, что включение в терапию реабилитационного периода у пожилых пациентов после перенесенного первого ИИ препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 45 дней позволяет поддерживать необходимый для успешного протекания процессов восстановления в ЦНС уровень концентрации маркера нейропластичности – CNTF. Подобный эффект воздействия на различные НТФ, в том числе и CNTF, сочетающийся с более успешным течением реабилитационного периода после ИИ, ранее также описан в клинических исследованиях [19–21]. Во время исследования нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Милдронат®, не выявлено.

Таким образом, положительный опыт применения Милдроната у пациентов с различными проявлениями ЦВЗ, в том числе после перенесенного ИИ у пожилых больных, ранее показан в ряде клинических исследований [11–18]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами других наблюдений и открывают новые перспективы по улучшению реабилитационного прогноза у пожилых пациентов после перенесенного первого ИИ. На основании проведенного открытого рандомизированного контролируемого исследования можно сделать вывод о клинической эффективности применения Милдроната в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пожилых пациентов, перенесших первый ИИ, что приводит к достоверному увеличению маркера нейропластичности CNTF, давая возможность создать более эффективные условия реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. Вестн. РАМН. 2015; 70 (3): 348–54.
[Grinin V.M., Shestemirova E.I. Demographic ageing in Russia in a modern stage. Vestn. RAMN. 2015; 70 (3): 348–54 (in Russian).]
2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
[Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidity pathology in clinical practice. Algorithms of diagnosis and treatment. Clinical recommendations. Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).]
3. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. Журн. неврологии и психиатрии. 2016; 5: 106–11.
[Putilina M.V. Comorbidity in patients of old age. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2016; 5: 106–11 (in Russian).]
4. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРИН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Ременник Алла Юрьевна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Керимова Елена Ивановна – врач-лаборант ГБУЗ ЦПРИН

- [Gusev E.I., Bogolepova A.N. Cognitive impairment in cerebrovascular disease. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian).]
5. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиол. наук. 2005; 36 (2): 1–25.
[Gomazkov O.A. Neurotrophic and growth factors of the brain: regulatory specificity and therapeutic potential. Uspekhi fiziologich. nauk. 2005; 36 (2): 1–25 (in Russian).]
 6. Leibinger M. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration. Cell Death Dis 2013; 11: 10–8.
 7. MacLennan A.J., Devlin B.K., Neitzel K.L. et al. Regulation of ciliary neurotrophic factor receptor in sciatic motor neurons following axotomy. Neurosci 1999; 91: 1401–13.
 8. Шишкова В.Н. Коморбидность и полифармакия: фокус на цитопroteкцию. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9.
[Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–9 (in Russian).]
 9. Шишкова В.Н. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. Врач. 2018; 11: 3–11.
[Shishkova V.N. Rational approach to the solution of cardiometabolic problems in the therapy of comorbid patients. Vrach. 2018; 11: 3–11 (in Russian).]
 10. Kewal K. Jain. The handbook of neuroprotection. Second edition. New York: Springer Science & Business Media, 2019.
 11. Недогода С.В., Стащенко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (5): 33–8.
[Nedogoda S.V., Statsenko M.E., Turkina S.V. et al. Influence of meldonium therapy on cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika. 2012; 11 (5): 33–8 (in Russian).]
 12. Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Эффективность мельдония при хронических формах нарушений мозгового кровообращения. Мед. совет. 2016; 11: 32–6.
[Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Effectiveness of meldonium in chronic forms of cerebral circulation disorders. Med. sovet. 2016; 11: 32–6 (in Russian).]
 13. Пизова Н.В. Опыт применения милдроната при цереброваскулярных заболеваниях. Мед. совет. 2015; 5: 14–7.
[Pizova N.V. Experience of meldonium application in cerebrovascular diseases. Med. sovet. 2015; 5: 14–7 (in Russian).]
 14. Kluz V., Isaievs S., Svirina D. et al. Neuroprotective properties of meldonium, a small molecule, in a rat model of Parkinson's disease. Int. J. Mol. Sci. 2010; 11: 4465–87.
 15. Klusa V., Beitner U., Pupure J. et al. Meldonium and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression. Medicina (Kaunas) 2013; 49 (7): 301–9.
 16. Логина И.П., Калвиньш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012.
[Logina I.P., Kalvin'sh I.Ia. Meldonium in Neurology. Riga, 2012 (in Russian).]
 17. Melone M., Cristo F.D., Digilio F.A. et al. Are mitochondria a possible therapeutic target in huntington's disease? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2018; 89: A92.
 18. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач. 2018; 6: 39–44.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. Possibility of increasing the effectiveness of early complex rehabilitation in patients with poststroke aphasia. Vrach. 2018; 6: 39–44 (in Russian).]
 19. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю. и др. Динамика уровня цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с постинсультной афазией и нарушениями углеводного обмена на фоне терапии. Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева. 2015; 4: 129–37.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Yu. et al. Dynamics of the level of the ciliary neurotrophic factor in patients with poststroke aphasia and carbohydrate metabolism disorders on therapy. Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva. 2015; 4: 129–37 (in Russian).]
 20. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF, в зависимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015; 115 (5): 58–63.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Maliukova N.G. et al. Assessment of the influence of cerebrolysin therapy on the level of BDNF in patients with poststroke aphasia, depending on the presence or absence of carbohydrate metabolism disorders. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2015; 115 (5): 58–63 (in Russian).]
 21. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена. Неврология. Психиатрия. Доктор. Ру. 2015; 5–6: 25–30.
[Shishkova V.N., Zotova L.I., Remennik A.Yu., Kerimova E.I. Influence of Cerebrolysin on poststroke aphasia and the level of the nerve growth factor in patients with carbohydrate metabolism disorders. Nevrologia. Psikiatriia. Doktor. Ru. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).]

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Alla Iu. Remennik – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Elena I. Kerimova – laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation