

Перспективные направления нейропротекции при ишемическом инсульте в эксперименте и клинике

С.В.Котов[✉], Е.В.Исакова, О.П.Сидорова, Ю.А.Белова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Обзор посвящен современным тенденциям нейропротекции при ишемическом инсульте. В настоящее время выработаны новые правила проведения подобных исследований, они проводятся на базе знаний об ишемическом каскаде и нейроваскулярной единице. Рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований препаратов, обладающих нейропротективным действием. Особое внимание уделено факторам роста и сходным веществам.

Ключевые слова: инсульт, ишемический каскад, нейропротекция, нейроваскулярная единица, протеин, фактор роста.

[✉]kotovsv@yandex.ru

Для цитирования: Котов С.В., Исакова Е.В., Сидорова О.П., Белова Ю.А. Перспективные направления нейропротекции при ишемическом инсульте в эксперименте и клинике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 45–48.

Prospective experimental and clinical trends of neuroprotection in ischemic stroke

S.V.Kotov[✉], E.V.Isakova, O.P.Sidorova, Yu.A.Belova

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

The review is devoted to modern trends of neuroprotection in ischemic stroke. At this time the new rules were developed for the conducting of such studies, they are conducted on the basis of the knowledge of the ischemic cascade and the neurovascular unit. The results of experimental and clinical studies of drugs with neuroprotective effect are discussed. Special attention is paid to growth factors and similar substances.

Key words: stroke, ischemic cascade, neuroprotection, neurovascular unit, protein, growth factor.

[✉]kotovsv@yandex.ru

For citation: Kotov S.V., Isakova E.V., Sidorova O.P., Belova Yu.A. Prospective experimental and clinical trends of neuroprotection in ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 45–48.

Системная тромболитическая терапия путем внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена – алтеплазы (rtPA) в течение первых 4,5 ч от появления первых симптомов ишемического инсульта (ИИ) любого патогенетического подтипа или эндоваскулярное вмешательство на крупных экстра- или интракраниальных сосудах в срок не более 6 ч от первых симптомов ИИ, приводящие к ревазуляризации ишемизированной зоны, общепризнанно являются наилучшими стратегическими подходами лечения пациентов с ИИ. К сожалению, реканализация просвета сосуда, в том случае если она получена, далеко не всегда сопутствует успеху в лечении, в одних случаях – вследствие позднего проведения реперфузионных мероприятий, в других – в связи с реокклюзией, геморрагической трансформацией или нарушением кровотока дистальной тромба [1–3]. Все это приводит к тому, что вопросы нейропротекции в условиях ишемии и гипоксии по-прежнему интересуют как неврологов-исследователей, так и практикующих врачей.

В последние годы разработано большое количество нейропротективных средств, направленных на разные молекулярные мишени ишемического каскада (рис. 1).

Несмотря на то что эти вещества показали достаточную эффективность в экспериментальных исследованиях, большинство из них не смогли довести до клинического использования. Имеется ряд потенциальных объяснений таких неудач: во-первых, существуют значительные различия строения головного мозга (ГМ), его метаболизма и кровообращения человека и животных, что не позволяет в эксперименте создать достаточно правильную модель; во-вторых, эффективность ряда нейропротекторов исследовалась изолированно, вне комплекса других лекарственных воздействий, чего не бывает на практике; в-третьих, большой круг реакций, обозначаемый как ишемический каскад, возникает на ранней стадии ИИ, а к тому времени, когда пациент попадает к врачу, многие из них уже заканчиваются; в-четвертых, дозы нейропротективных препаратов зача-

стную оказываются недостаточны в связи с затруднением поступления их в целевые точки; в частности – зону «ишемической полутени»; в-пятых, оценка эффективности нейропротекторов в эксперименте в основном зависит от объема инфаркта мозга, в то время как в клинических условиях большее значение имеет выраженность очагового и когнитивного дефекта; наконец, в-шестых, методологически экспериментальные исследования нейропротекторов несовершенны [4, 5].

Сама по себе тромболитическая терапия rtPA также имеет некоторые механизмы неблагоприятного влияния на мозг. Проведение тромболитической терапии увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера в результате повреждения нейроваскулярных единиц (функциональное образование, включающее сосуды микроваскулярного русла, нейроны, аксоны, перидциты, астроциты, микроглию, олигодендроциты, другие поддерживающие клетки) в результате высвобождения цитокинов, активации металлопротеаз, а также увеличения глутаматной эксайтотоксичности, что увеличивает тяжесть ишемического повреждения вещества мозга. Именно поэтому сочетание тромболитической терапии и нейропротекции представляется перспективным направлением в лечении ИИ [6, 7] (см. рис. 1).

Перспективным направлением в исследованиях нейропротекторов при тромболитической терапии является попытка увеличе-

Рис. 1. Схематическое изображение нейроваскулярной единицы (по Y.Wang и соавт. [9], с изменениями).

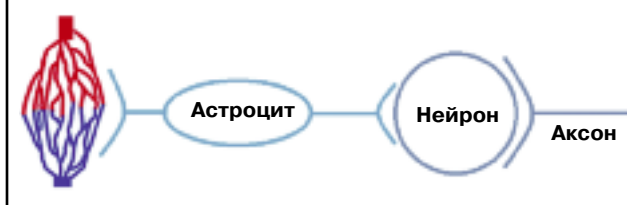
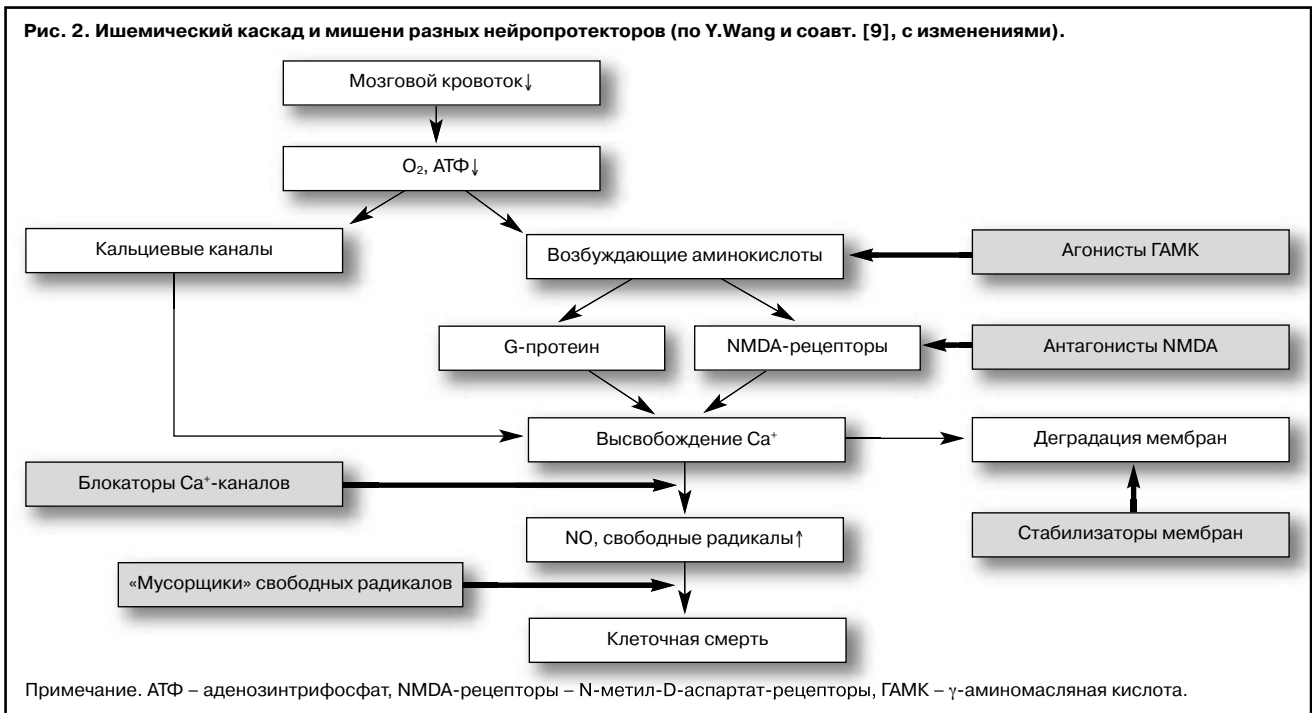


Рис. 2. Ишемический каскад и мишени разных нейропротекторов (по Y.Wang и соавт. [9], с изменениями).



ния длительности «терапевтического окна», которое в настоящее время ограничено 4,5 ч. Экспериментальные исследования с использованием миноциклина, бортезомиба и некоторых других препаратов позволили отсрочить проведение тромболизиса до 8 ч без развития геморрагической трансформации и увеличения очага инфаркта мозга [8].

Применение нейропротекторов может снизить выраженность реперфузионного повреждения вещества ГМ после тромболизиса. Для оценки эффективности применения блокаторов ионов кальция, антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот и «мусорщиков» свободных радикалов были проведены многочисленные экспериментальные и клинические исследования, и, хотя большинство таких испытаний оказались безрезультатными, тем не менее некоторые препараты действительно могут защитить ткани мозга от ишемического реперфузионного повреждения (рис. 2).

Большое внимание сейчас уделяется ростовым факторам. Так, в эксперименте гемопозитический фактор роста эритропоэтин у крыс, подвергнутых окклюзии средней мозговой артерии, обеспечивал значительное сокращение объема инфаркта мозга, также было отмечено положительное влияние на выраженность неврологического дефицита [9]. Другой гемопозитический фактор роста, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, в условиях ишемии обладал способностью предотвращать запрограммированную гибель нейронов и стимулировать дифференциацию прогениторных клеток [10]. Перспективным представляется использование в нейропротекции при ИИ фактора роста эндотелия (VEGF – Vascular endothelial growth factor), этот пептид, обладающий ангиогенным действием, оказывает нейропротективный эффект, модулируя экстрацеллюлярный киназный и эндоплазматический сигнальные пути, что в эксперименте снижало зону инфаркта мозга [11]. Наше собственное исследование, посвященное изучению влияния уровня эндотелиальных прогениторных клеток при инсульте, позволило выявить увеличение в крови пациентов в остром периоде ИИ клеток, позитивных по рецептору VEGF (CD117+/VEGFR-2+) в составе гейта CD34+-клеток под воздействием внутривенного введения цитиколина [12]. Приведенные данные свидетельствуют о положительной роли VEGF на выживание нервных клеток в условиях ишемии и позитивное влияние на процессы восстановления нарушенных функций после инсульта.

Особый интерес и практическую значимость в свете использования ростовых факторов в нейропротекции при ИИ имеет вопрос использования церебролизина. Этот препарат представляет собой комплекс низкомолекулярных нейропептидов (менее 10 кДа) и свободных аминокислот, получаемых из ГМ свиньи, и является средством многоцелевой терапии, действующей на несколько связанных патологических звеньев ишемического каскада. Известно, что церебролизин обладает определенными нейропротективными свойствами: противодействует эксайтотоксичности, предотвращает избыточное образование свободных радикалов в условиях ишемии, подавляет активацию микроглии и вызываемого ею воспаления, снижает активацию апоптоза, подавляя Ca²⁺-зависимый кальпаиновый механизм, оказывая эффект фактора роста нервов, способствует спраутингу нейронов и стимулирует нейрогенез [13, 14].

В последние годы особое внимание в изучении нейропротекции уделяется эпигенетическим механизмам, т.е. процессам изменения экспрессии генов или фенотипа нервных клеток, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям. Механизмы, приводящие к эпигенетическим изменениям, включают уже известные метилирование ДНК и деацетилирование гистонов, а также сравнительно новый класс эпигенетических регуляторов – малые некодирующие РНК (микроРНК), которые оказывают влияние на геном сложным и пока не до конца понятным способом, в частности путем посттранскрипционного подавления экспрессии генов. Обнаружено, что микроРНК выступают в качестве регуляторов развития центральной нервной системы, но также модулируют в условиях ишемического или травматического поражения мозга процессы нейроно-, глио-, ангиогенеза, процессы спраутинга и аксонального роста, пластичности синапсов, что определяет выживание нейронов в патологических условиях и включение нейропластичности. Эпигенетические механизмы привлекли значительное внимание исследователей в качестве потенциальных терапевтических мишеней при инсульте, в частности, обнаружено воздействие на эти процессы разных факторов роста, что открывает возможности их лекарственного модулирования препаратами, имеющими такую активность [15].

Данные исследований

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании IV фазы Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA), включившем более 1 тыс. пациентов с ИИ в Китае, Гонконге, Южной Корее и Мьянме, изучалась эффективность внутривенных инфузий 30 мл церебролизина по сравнению с плацебо, начиная с 1-го дня развития инсульта до 10 сут. Достоверного различия между основной и контрольной группами получено не было, что, вероятно, объяснялось преобладанием в исследовании больных с «малым» инсультом, у которых значительное улучшение состояния происходило и без лечения. При анализе подгруппы пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением (NIHSS > 12 баллов) было отмечено небольшое, но достоверное преимущество у больных основной группы по уровню регресса оценки NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) и модифицированной шкалы Рэнкина [16]. Полученные данные можно трактовать как положительный результат от применения курсового лечения церебролизинем пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инсульта, начиная с первых 12 ч после его развития. Отметим, что довольно большая часть больных с ИИ не получают тромболитическую терапию по разным причинам и поэтому могут стать целевой группой для церебролизина.

Важным с научной и практической точек зрения является вопрос сочетания системной тромболитической терапии и церебролизина в качестве дополнительной нейропротективной терапии. W.Lang и соавт. [17] представили результаты клинического исследования, в которое были включены 119 пациентов с полушарным ИИ, которым проводилась системная тромболитическая терапия тПРА, рандомизированные в две группы: в основной больные получали внутривенные инфузии церебролизина 30 мл в течение 10 дней; в контрольной – плацебо. При анализе результатов лечения по шкале NIHSS было обнаружено, что в группе лиц, получавших церебролизин на 2, 5, 10 и 13-й день исследования, было существенно больше лиц с улучшением на 6 баллов и более, а также имевших оценку 0 или 1 балл, аналогичные данные были получены и по модифицированной шкале Рэнкина. На 90-е сутки показатели шкалы Рэнкина в группах церебролизина и плацебо выравнивались. Полученные данные показали, что в результате применения церебролизина у пациентов, перенесших системную тромболитическую терапию, достижение клинического улучшения (по данным NIHSS и модифицированной шкалы Рэнкина) было достоверно выше к 10-м суткам лечения, что может говорить об ускорении достижения независимости под воздействием терапии церебролизинем.

Для оценки результативности церебролизина в реабилитационном процессе после инсульта было проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) [18]. Больные были разделены на две группы, в основной (n=104) все пациенты получали внутривенные инфузии церебролизина в течение 21 дня, начиная с 24–72 ч от начала инсульта; в контрольной группе (n=104) – плацебо. В исследование включались пациенты с тяжестью ИИ > 9 баллов по шкале NIHSS, поскольку в предшествовавшем исследовании CASTA было продемонстрировано, что у больных со среднетяжелым и тяжелым течением инсульта достигался лучший результат. Для оценки эффективности были использованы тест оценки функции руки (ARAT – Action Research Arm Test) [19], шкала NIHSS, тест Бартел, модифицированная шкала Рэнкина. В результате было выявлено, что церебролизин оказывает положительный эффект на функциональное состояние и общий исход во время ранней реабилитации пациентов после ИИ. Хотя на первый взгляд это исследование не связано с процессами нейропротекции, однако хотим напомнить, что восстановительный процесс в острой-

шем и остром периодах инсульта протекает на фоне продолжающегося апоптоза нейронов в зоне «ишемической полутени», соответственно, стабилизация состояния пациента и восстановление нарушенных функций не могут происходить без включения нейропротективных механизмов. В наблюдавшейся группе лечения уже с 14-го дня по методу Манна–Уитни были отмечено преимущество у больных, получавших церебролизин, что может косвенно указывать на включение механизмов нейропротекции.

Гипогликемизирующие средства в терапии инсульта

Сахарный диабет типа 2 является одним из важнейших факторов риска, а гипергликемия существенно ухудшает течение и прогноз восстановления после инсульта. Это определяет постоянный интерес в отношении использования гипогликемизирующих средств в лечении пациентов не только с сахарным диабетом, но и инсультом. Особое внимание при этом уделяется инсулину, естественному белковому веществу, обладающему разными плеiotропными эффектами, так, он подавляет синтез провоспалительных цитокинов, что ограничивает пагубное влияние воспаления на ишемизированную ткань ГМ, оказывает анти-тромботическое действие вследствие подавления ингибитора тканевого активатора плазминогена, сосудорасширяющее воздействие, способствуя активации эндотелиальной синтазы оксида азота (NO). Эти механизмы могут способствовать усилению коллатерального кровотока и повысить эффективность тромболитика, что способствовало бы уменьшению объема инфаркта мозга и улучшению функционального исхода ИИ [20, 21]. Есть данные о благоприятном влиянии инсулина на энергетический гомеостаз ГМ. На этапе раннего восстановительного периода инсулин оказывает мощный антиапоптотический эффект, активизирует ресинтез миелина, регенерацию нейронов, положительно влияет на нейротрансмиссию и интегративные функции мозга. Все это свидетельствует в пользу исследования эффективности инсулина в качестве нейропротективного средства у больных с инсультом [22, 23].

О потенциальном нейропротективном действии при инсульте другого лекарственного препарата белковой природы с сахароснижающим действием лираглутида сообщили H.Zhu и соавт. [24]. Лираглутид относится к новой группе сахароснижающих средств – инкретиномиметикам. Инкретины – гормоны, которые секретируются клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина, сейчас выделены два таких гормона – глюкагоноподобный полипептид и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид. Лираглутид, белковая молекула, синтетический аналог человеческого глюкагоноподобного полипептида. В эксперименте авторы обнаружили, что лираглутид достоверно уменьшал объем инфаркта мозга и выраженность неврологического дефицита при окклюзии средней мозговой артерии у крыс, предупреждая при этом развитие стрессорной гипергликемии. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было обнаружено, что лираглутид улучшал функцию митохондрий в условиях гипоксии, в результате чего происходило снижение активных форм кислорода (O₂) и уменьшались процессы апоптоза, вероятно, вследствие модуляции функции ряда киназ.

Среди механизмов нейропротекции при ИИ следует обратить внимание на систему коллатерального кровотока, которая в условиях ишемии поддерживает кровоснабжение ишемизированных тканей ГМ вследствие артериальной окклюзии. Состояние коллатерального кровотока весьма вариабельно у разных пациентов, его уровень может влиять на выживание и уровень дееспособности у любого больного с ИИ, в том числе и получающего тромболитическую терапию или после эндоваскулярной реканализации.

Возможно, первоначальное воздействие на коллатеральный кровоток с последующим проведением тромболизиса в острейшую фазу ИИ может повысить его эффективность [25, 26]. В настоящее время в эксперименте был осуществлен значительный спектр разных воздействий для увеличения коллатерального кровотока при ишемии мозга, при этом были выявлены различные нежелательные явления: при индуцированной артериальной гипертензии – геморрагическая трансформация, сердечная аритмия, ишемия миокарда; при гемодилюции растворами декстранов или оксиэтилированного крахмала – анафилактическая реакция, отек легких, дисфункция тромбоцитов; при введении альбумина – отек легких, аллергические реакции; при использовании положения Тренделенбурга – увеличение внутричерепного венозного давления; при применении ацетазоламида – нарастание метаболического ацидоза. Стимуляция крылонебного ганглия и частичная окклюзия нисходящего отдела дуги аорты – это хирургические процедуры, имеющие свои противопоказания и определенный риск. Таким образом, несмотря на разнообразие подходов, пока ни один из них не занял места в рутинной терапии пациентов с инсультом [27].

Заканчивая этот небольшой обзор исследований, посвященных нейропротекции при ИИ, хотим подытожить, что в последнее время интерес от простых молекул, имеющих элементарные механизмы действия путем активации или, наоборот, блокады тех или иных рецепторов или биохимических реакций переходит к исследованиям сложных белковых молекул, имеющих мультимодальное воздействие, в результате чего меняются многие процессы метаболизма и жизнедеятельности нейронов, нейроглии и сосудов микроциркуляторного русла. Эти исследования идут на базе теории функционирования нейроваскулярной единицы. Все это открывает перспективы не только для новых клинических исследований, но и применения известных лекарственных веществ, у которых обнаруживаются новые фармакологические свойства.

Литература/References

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2015; 46 (10): 3020–35. Doi:10.1161/STR.0000000000000074.
2. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fernández S et al. Combined multimodal computed tomography score correlates with futile recanalization after thrombectomy in patients with acute stroke. *Stroke* 2015; 46 (9): 2517–22. Doi:10.1161/STROKEAHA.114.008598.
3. Gomis M, Dávalos A. Recanalization and reperfusion therapies of acute ischemic stroke: what have we learned, what are the major research questions, and where are we headed? *Front Neurol* 2014; 5: 226. Doi: 10.3389/fneur.2014.00226. eCollection 2014.
4. Savitz SI, Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 2007; 61 (5): 396–402.
5. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW et al. STAIR Group. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 2009; 40 (6): 2244–50. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.541128.
6. Vivien D, Gauberti M, Montagne A et al. Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit: from clinical data to experimental evidence. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31 (11): 2119–34. Doi: 10.1038/jcbfm.2011.127.
7. Broussalis E, Trinka E, Killer M et al. Current therapies in ischemic stroke. Part B. Future candidates in stroke therapy and experimental studies. *Drug Discov Today* 2012; 17 (13–14): 671–84. Doi: 10.1016/j.drudis.2012.02.011.
8. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Howells DW. Evaluation of combination therapy in animal models of cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32 (4): 585–97. Doi: 10.1038/jcbfm.2011.203.
9. Wang Y, Zhang ZG, Rhodes K et al. Post-ischemic treatment with erythropoietin or carbamylated erythropoietin reduces infarction and improves neurological outcome in a rat model of focal cerebral ischemia. *Br J Pharmacol* 2007; 151 (8): 1377–84.
10. Solaroglu I, Cahill J, Tsubokawa T et al. Granulocyte colony-stimulating factor protects the brain against experimental stroke via inhibition of apoptosis and inflammation. *Neurol Res* 2009; 31 (2): 167–72. Doi: 10.1179/174313209X393582.
11. Yang J, Guo L, Liu R, Liu H. Neuroprotective effects of VEGF administration after focal cerebral ischemia/reperfusion: dose response and time window. *Neurochem Int* 2012; 60 (6): 592–6. Doi: 10.1016/j.neuint.2012.02.020.
12. Белова Ю.А., Чукина Ю.Ю., Шевелев С.В. и др. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации. *Альманах клин. медицины*. 2015; 39: 45–50. / Belova Yu.A., Chuksina Yu.Yu., Shevelev S.V. i dr. Uroven' endotelial'nykh progenitornykh kletok u bol'nykh s ishemichekim insul'tom i effektivnost' reabilitatsii. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2015; 39: 45–50. [in Russian]
13. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today* 2012; 48 (Suppl. A): 3–24. Doi: 10.1358/dot.2012.48 (Suppl. A).1739716.
14. Zhang L, Chopp M, Meier DH et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke* 2013; 44: 1965–72. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000831.
15. Felling RJ, Song H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery. *Exp Neurol* 2015; 268: 37–45. Doi: 10.1016/j.expneurol.2014.09.017.
16. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM 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. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
17. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D. Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke* 2013; 8 (2): 95–104. Doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
18. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke* 2016; 47 (1): 151–9. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
19. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res* 1981; 4: 483–92. Doi: 10.1097/00004356-198112000-00001.
20. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke* 2006; 37 (1): 267–73.
21. Huang SS, Lu YJ, Huang JP et al. The essential role of endothelial nitric oxide synthase activation in insulin-mediated neuroprotection against ischemic stroke in diabetes. *J Vasc Surg* 2014; 59 (2): 483–91. Doi: 10.1016/j.jvs.2013.03.023.
22. Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Re* 2012; 2012: 384017. Doi: 10.1155/2012/384017.
23. Lioutas VA, Novak V. Intranasal insulin neuroprotection in ischemic stroke. *Neural Regen Res* 2016; 11 (3): 400–1. Doi: 10.4103/1673-5374.179040.
24. Zhu H, Zhang Y, Shi Z et al. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-induced Apoptosis through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. *Sci Rep* 2016; 6: 26859. Doi: 10.1038/srep26859.
25. Campbell BC, Christensen S, Tress BM et al. EPITHET Investigators. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33 (8): 1168–72. Doi: 10.1038/jcbfm.2013.77.
26. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011; 10 (10): 909–21. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70195-8.
27. Cuccione E, Padovano G, Versace A et al. Cerebral collateral circulation in experimental ischemic stroke. *Exp Transl Stroke Med* 2016; 8: 2. Doi: 10.1186/s13231-016-0015-0. eCollection 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., рук. неврологического отд-ния, зав. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. неврологического отд-ния, проф. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: isakovael@mail.ru

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей, вед. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Белова Юлианна Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: julianabelova@mail.ru