

В.П. Муслин¹,
А.В. Погорелов²

МЕЛДОНИУМ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ. ТЕОРИЯ, ЭКСПЕРИМЕНТ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

*КЗ «Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии»¹
отделение анестезиологии и интенсивной терапии*

(зав. – к. мед. н. В.О. Пионтковский)

ул. Владимира Великого, 28, Днепр, 49070, Украина

ДЗ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»²

кафедра неврологии и офтальмологии

(зав. – д. мед. н. О.В. Погорелов)

ул. В. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина

SE «Dnipropetrovsk regional clinical center of cardiology and cardiac surgery»¹

Department of anesthesiology and intensive care

Vladimira Velikogo str., 28, Dnipro, 49070 Ukraine

e-mail: infordc@rdc.dp.ua

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»²

Department of neurology and ophthalmology

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: aleksei.pogorelov@gmail.com

Ключевые слова: мелдоний, церебральная протекция, церебральный гликолиз, острая ишемия мозга

Ключові слова: мелдоній, церебральна протекція, церебральний гліколіз, гостра ішемія мозку

Key words: meldonium, cerebral protection, cerebral glycolysis, acute cerebral ischemia

Реферат. Мелдоний и нейропротекция. Теория, эксперимент и клиническая практика. Муслин В.П., Погорелов О.В. У цьому огляді розглянуті можливості корекції метаболізму при гострій ішемії мозку (ГІМ) шляхом активації стрес-лімітуючих систем при застосуванні вірогідного полімодального метаболічного коректора мелдоніуму. Описано ефекти мелдоніуму щодо церебральних процесів з умовним розподілом на карнітин-залежні і карнітин-незалежні. Розглянута біохімічна специфічність препарату в циклі Кребса при процесах церебрального гліколізу й особливості лактат-глутаматних і глікогенових механізмів біохімічного шунта, що становлять метаболічну основу функціонування NMDA-рецепторної системи. Аналіз результатів проведених експериментальних і клінічних досліджень дає підстави вважати недоведеною ефективність існуючих препаратів з можливою нейропротекторною дією в клінічній практиці, на відміну від експерименту (миші), при цьому мелдоній є препаратом з такою самою ефективністю. Чинить вплив на обмін речовин у центральній нервовій системі (ЦНС), його можливо розглядати як фармакологічний препарат, який створює умови оптимізації, економічності метаболізму ЦНС. Мелдоній проявляє вплив на метаболізм глюкози в ЦНС в експерименті, при цьому активується саме аеробний гліколіз, що створює ефект формування економічності основного обміну. При цілеспрямованому застосуванні препарату в експерименті можливий "плавний вихід" з ішемічного стану й ослаблення негативного впливу оксидативного стресу. Можливі сфери застосування та клінічно не доведена ефективність препарату при ГІМ доцільно враховувати як при плануванні терапії гострого періоду, так і на етапах пізньої реабілітації в пацієнтів з ГІМ різної етіології.

Abstract. Meldonium and neuroprotection. Theory, experiment and clinical practice. Muslin V.P., Pohorielov O.V. In this review the possibilities of correction of brain metabolism in cases of acute cerebral ischemia (ACI) under using meldonium were considered. The biochemical specificity of this remedy in Krebs cycle, influence on cerebral glycolysis, by activating the stress-limiting system, lactate-glutamate and glycogen mechanisms of the biochemical shunt were discussed. There were described effects of meldonium on cerebral processes that can be conditionally separated into carnitine-dependent and carnitine-independent. Results of experimental research of meldonium proved certain metabolic influence on NMDA receptor system. The analysis of the results of experimental and clinical studies makes it possible to consider that any neuroprotective pharmacological remedies have comparatively low efficacy in cases of acute cerebral ischemia. Meldonium effects do not differ from others similar neuroprotective remedies in such cases. In experimental works meldonium can improve metabolism in central nervous system (CNS) and would be considered as a pharmacological remedy that creates conditions for optimizing and economizing metabolism of the CNS. Meldonium in experimental conditions (predominantly in mice) can help to optimize metabolism of glucose in the CNS, especially aerobic glycolysis that creates opportunities to form economizing

way of the basic metabolism. In target usage of the drug in the experiment a "smooth exit" from the ischemic state and decrease of the negative effects of oxidative stress is possible. Possible areas and clinically unproved efficiency of the drug in ACI should be considered while planning therapy of ACI and at the stages of rehabilitation.

При прогрессирующем нарастании дефицита кислорода наиболее уязвимым звеном в любой ткани, особенно высокоорганизованной, с активной хеморецепторной системой, является энергетический метаболизм [2, 13, 26]. В полной мере это относится как к очаговым, так и системным поражениям головного мозга, при этом потребность клинической практики в метаболическом корректоре, обеспечивающем экономичность течения процессов энергетического метаболизма, актуальна в высокой степени [4, 12]. Проблема заключается в том, что при острой ишемии мозга (ОИМ) у людей, например, в результате ишемического инсульта (2018 Guidelines for Acute Ischemic Stroke. АНА/ASA, 2018), с точки зрения доказательной медицины, такого препарата не существует [30].

Поиск путей решения проблемы основывается на оценке патогенеза ишемии. Так, с момента острого повреждения нарастают цитотоксическая гипоксия и тканевой ацидоз, с "наслоением" активации глутамат-кальциевого каскада и развитием эксайтотоксичности, оксидативного стресса и микроваскулярных повреждений, что занимает временной период до 6 часов [21, 31]. Тяжкие последствия проявляются "вегетативным статусом" и имеют преимущественную связь с перенесенной комой. Показано, что в результате таких состояний снижается глобальный метаболизм мозга до 40-70% [20, 39]. Устранение циркуляторных нарушений мозга (включая и хирургическую декомпрессию) не приводит к достижению максимального эффекта лечения. Теоретически фармакологическая коррекция энергетического метаболизма может создать существенную поддержку медиаторно-рецепторных процессов на основе инициирования стресс-лимитирующего течения энергетического метаболизма и расширения адаптивных возможностей головного мозга.

Цель работы – теоретико-биохимический анализ механизмов нейропротекторных эффектов мелдония при острой ишемии головного мозга в эксперименте и оценка эффективности в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведен поиск по базам данных PubMed (ключевые слова «meldonium» и известные синонимы) и получено 336 результатов, доступных для анализа. В Cochrane library - 13 результатов, проведена интеллектуальная оценка наиболее ре-

levantных из более 14 тыс. результатов поиска исследований в сфере нейропротекции и ишемии мозга. Осуществлена попытка систематического обзора клинических исследований мелдония и описательного - теоретико-биохимических и экспериментальных аспектов нейропротекции при ишемии головного мозга.

Данные многочисленных теоретико-экспериментальных исследований биохимии мозга сходны в том, что "...гликолиз должен осуществляться любой ценой, иначе клетки гибнут" [1]. По-видимому, баланс аэробного и анаэробного течения гликолиза ткани мозга и лежит в основе проявления адаптационных процессов ЦНС. При этом актуален вопрос - возможны ли в принципе нейропротективные эффекты фармакологических средств? В экспериментальных работах преобладает положительный ответ. Так, показан эффект сохранения целостности гиппокампальных нейронов в условиях гипоксии под влиянием Фр.-1,6-бифос-та [35]. Это же соединение оказывает ингибирующее влияние на активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [27] и процессы свободно-радикального окисления через стресс-индуцируемые протеин-киназные системы MAP/ERK [36], что сопровождается снижением зоны инфаркта мозга в эксперименте [45]. Путь Эмбдена-Мейергофа-Кребса (гликолиз-ЦТК), обеспечивающий сохранение баланса аэробного и анаэробного гликолиза, также вероятно модулируется при применении мелдония [19, 23].

Мелдониум – это синтетическое соединение - 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат, созданное в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР и первоначально запатентованное как средство для контроля роста растений и стимулирования роста животных и домашней птицы (Patent US 4481218), препарат пока не одобрен Управлением по контролю над продуктами и лекарствами (FDA) для использования в США и зарегистрирован в Украине, где известен, как «вазонат», «милдронат» [8]. Теоретико-биохимическое обоснование влияния на метаболизм мозга, в том числе по описанию препарата в официальной инструкции, связано с ингибированием β -окисления жирных кислот [15, 24]. Эффекты мелдония условно подразделяют на карнитин-зависимые и карнитин-независимые. При карнитин-зависимых процессах происходит накопление предшественника

карнитина - гамма-бутиробетаина (ГББ), играющего роль в индукции эндотелий-зависимого NO, который, в свою очередь, способствует реперфузии мозга и предотвращению гиперактивности глутаматергической системы. Ряд карнитин-независимых эффектов включает модуляцию активности церебрального гликолиза, возможно гликогенеза. Свойство мелдониа обратимо ингибировать биосинтез карнитина (переносчика в митохондриях длинноцепочечных жирных кислот) связано с ингибированием специфического фермента - γ -бутиробетаингидроксилазы, что ведёт к снижению уровня карнитина и подъему предшественника карнитина - ГББ [9]. В результате ограничивается транспорт в митохондриях активированных длинноцепочечных жирных кислот с торможением β -окисления [9, 30]. Мелдоний также активировал фермент гликолиза - гексокиназу при исследовании ткани миокарда [46] и вызывал индукцию пируватдегидрогеназного комплекса [9, 30], повышая ассоциацию гликолиза с циклом Кребса. Предполагается, что при этом катаболизм глюкозы в энергообеспечении мозга становится доминирующим и экономичным, так как при повышенной активности аэробного гликолиза на каждую произведенную молекулу АТФ требуется на 12% меньше O_2 , чем при β -окислении [43]. Рассматривается также значение гликогенового астроцитарно - нейронального шунта [29, 34] и баланс глутамата и α -кетоглутарата [5, 13, 38] через влияние в цикле Кребса на альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс. Таким образом, мелдоний с высокой вероятностью модулирует механизмы функционирования NMDA-рецепторных систем мозга, в частности лактат-глутаматные механизмы [19, 23] и гликогеновый шунт астроцитарно - нейрональной системы [29, 34]. Результатом такого влияния теоретически должно являться улучшение процессов высшей нервной деятельности - памяти, внимания, улучшение общего когнитивного статуса пациентов с острыми и хроническими нарушениями церебрального кровообращения [6, 7, 14]. Показано в эксперименте, что мелдоний также ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу, увеличивая уровень γ -бутиробетаина-4, что сопряжено с эндотелий-зависимой продукцией оксида азота (eNO) [9, 40, 42]. ГББ в свою очередь активирует ацетилхолиновые рецепторы на эндотелии кровеносных сосудов, увеличивая биосинтез eNO [40, 42], который несомненно имеет свойства эндогенного вазодилатора и ингибирует агрегацию тромбоцитов [40, 42]. Вероятно, eNO снижает и гиперактивность

NMDA-рецепторной системы [3]. Смешанные клинико-экспериментальные данные, полученные с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии после курса лечения мелдонием у пациентов с лакунарными инсультами, показали усиление перфузии как в коре, так и в белом веществе мозга обоих полушарий, выраженное и в регионе расположения ишемического очага [17]. Действие мелдония на систему мозгового кровообращения, индукцию эндогенных антиоксидантных систем, снижение апоптоза подтверждено и в нескольких других работах [10, 11, 18, 37]. В моделях ОИМ и болезни Паркинсона показано улучшение двигательной активности и проприоцептивности, уменьшение зоны инфаркта [32, 41, 44]. Нейропротекторный эффект мелдония в эксперименте [33] и клинике [16] также проявлялся снижением когнитивных нарушений, повышением гиппокампальных протеинов-биомаркеров процессов обучения и памяти: глутаматдекарбоксилазы, ацетилхолинэстеразы, транскрипционного фактора [33]. В совокупности эффекты и механизмы действия мелдониа на мозговой метаболизм (в эксперименте) представлены в таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о результатах применения мелдония в клинике многочисленны преимущественно в странах бывшего СНГ. Заслуживают внимания результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования инъекций милдроната при лечении острого церебрального инфаркта (2013 год) [25]. Лечение получали 113 пациентов, 114 пациентов в группе активного контроля получали инъекцию цинапазида (cinerazide, молекулярная формула $C_{26}H_{35}N_3O_9$). Оценки по общеизвестным шкалам Rankin Scale (mRS), инсульта (NIHSS), индекса Barthel (BI) были выполнены в динамике до 3-х месяцев от начала лечения. Также оценивались жизненно важные показатели и побочные эффекты. В общей сложности 227 пациентов были рандомизированы перед лечением (n=113, милдронат, n=114, активный контроль). Через 3 месяца не было существенной разницы между первичной и конечной точками (по оценкам mRS 0-1 и 0-2 (p=0,52 и p=0,07 соответственно; NIHSS (p=0,98 и p=0,97; показатели BI (p=0,49 и p=0,47). Было сделано заключение, что инъекции милдроната столь же эффективны и безопасны, как применение цинапазида (cinerazide - одно из наиболее продаваемых кардиоцереброваскулярных средств в современном Китае, по ряду причин отозван с рынков Испании, 1988 г., Франции, 1992 г., Японии, 1999 г).

Церебропротекторные эффекты мелдония в эксперименте

Определение	Механизм	Эффект
Карнитин Зависимый механизм	<p>↑ блок синтеза карнитина; Гамма-бутиробетанин (GBB) Активация продукции эндотелий-зависимого NO(eNO)</p>	<p>Ингибирование транспорта длинноцепочечных ЖК через мембрану митохондрий</p> <p>Вариант улучшения церебральной реперфузии и ингибирования гиперактивности NMDR</p>
Карнитин Независимый механизм	<p>Активация аэробного течения церебрального гликолиза</p> <p>Активация антиоксидантных процессов</p> <p>Запуск антиапоптотических процессов посредством активирования экспрессии антиапоптотических факторов ткани мозга: Hsp 70; NCAM; GDNF.</p> <p>Активирование поддержания когнитивных процессов, наблюдаемое по подъему гиппокампальных протеинов-биомаркеров обучения и памяти: – глутаматдекарбоксилазы; – ацетилхолинэстеразы; – транскрипционного фактора – C-Jun</p>	<p>Условие сохранения нейронально-глиального баланса лактата</p> <p>Профилактика повреждающего влияния оксидативного стресса</p> <p>Условие сохранения нейронально-глиальной жизнедеятельности</p> <p>Ноотропный эффект</p>

ВЫВОДЫ

Учитывая существенные, обоснованные уровнем и объемом работ отличия результатов экспериментальных исследований, большинство из которых выполнены на неоспоримо высоком современном методологическом уровне, и клинических испытаний, считаем обоснованными следующие выводы данного обзора:

1. Фармакологическая нейропротекция при острой ишемии мозга (ОИМ) в клинической практике на современном этапе не имеет достаточного обоснования с позиций доказательной медицины, при этом экспериментальные работы на модели ОИМ у животных (преимущественно

крысы, мыши) предоставляют обнадеживающие результаты.

2. Эффективность фармакологических препаратов с вероятным в различной степени нейропротекторным действием, при клиническом применении у человека в условиях ОИМ, представляется равномерно низкой [30], при этом мелдоний возможно расценивать как один из группы подобных препаратов.

3. Показания к применению мелдония в соответствии с инструкцией не включают использование при острой ишемии и не являются предметом пересмотра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина: Пособие для врачей / В.В. Афанасьев. – СПб, 2005. – 44 с.

2. Афанасьев В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов - эффекторов / В.В. Афанасьев // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 11. – С. 26-32.

3. Беспалов А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA – рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. – СПб.: Невский Диалект, 2000. – 297 с.

4. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса / М. Домброва [и др.] // Врачеб. дело. – 2004. – № 2. – С. 1-5.

5. Биохимия человека / Р.Б. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. В 2-х т. Т. 1. [пер. с англ.]. – Москва: Мир, 2004. – 384 с.

6. Домулин И.В. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клиничко – электрофизиологическое исследование

вание / И.В. Домулин, Н.Н. Коберская, Л.М. Антоненко // Неврол. журнал. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 2-6.

7. Доценко Н.Я. Влияние мельдония на когнитивный и клинично – функциональный статус больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда и артериальной гипертензией / Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова // Медичні перспективи. – 2013. – Т. XVIII, № 1. – С. 74-77.

8. Зупанец И.А. Изучение биоэквивалентности препаратов Вазонат и Милдронат: основа доказательной медицины и фармации / И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая, Ю.В. Подпужников // Ліки України. – 2009, № 5 (131). – С. 72-75.

9. Калвиньш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания / И.Я. Калвиньш // Материалы III Междунар. симпозиума «Церебро – кардиальная патология – новое в диагностике и лечении». – Крым, г. Судак, 2001. – С. 38.

10. Костюченко А.Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А.Л. Костюченко, Н.Ю. Семиголовский // ФАРМиндекс – Практик. – 2002. – Вып. 3. Реаниматология. – С. 12-15.

11. Максимова М.Ю. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2009. – № 4 (78). – С. 54-62.

12. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда / В.В. Марышева // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 17-27.

13. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами / Д.В. Сосин [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 3.

14. Мурашко Н.К. Возможности милдроната в кардионеврологической практике / Н.К. Мурашко // Междунар. неврол. журнал. – 2012. – № 4 (50). – С. 24-28.

15. Николаев А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев. – Москва: Мед. информ. агенство, 2004. – 564 с.

16. Применение препарата вазонат у пациентов пожилого возраста с когнитивными нарушениями на фоне энцефалопатии атеросклеротического генеза / Н.Ю. Бачинская [и др.] // Междунар. неврол. журнал. – 2015. – № 7. – С. 59-68.

17. Суслина З.А. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната / З.А. Суслина // Фарматека. – 2005. – № 13 (108). – С. 99-104.

18. Фармакодинамика милдроната. Обзор / С.Б. Французова [и др.] // Журнал АМН України. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 226-237.

19. Astrocytic energetics during excitatory neurotransmission: what are contribution of glutamate oxidation and glycolysis? / G.A. Dienel [et al.] // Neurochem. Int. – 2013. – Vol. 63, N 4. – P. 244-258.

20. Brain metabolism in patients with vegetative state after post – resuscitated hypoxic – ischemic brain

injury: statistical parametric mapping analysis of F – 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography / Y. Kim [et al.] // Chinese Medical J. – 2013. – Vol. 126, N 5. – P. 888-894.

21. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke / M. Gutierrez [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2009. – N 1. – P. 177-186.

22. Das U.N. Pyruvate is an endogenous antiinflammatory and anti – oxidant molecule / U.N. Das // Medical Science Monitor. – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 79-84.

23. Dienel G.A. Brain lactat metabolism: the discoveries and the controversises / G.A. Dienel // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2012. – Vol. 32, N 7. – P. 1107-1138.

24. Ebert D. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy / D. Ebert, R.G. Haller, M.E. Walton // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23, N 13. – P. 5928-5935.

25. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial / Y. Zhu [et al.] // Clin. Drug. Investig. – 2013. – Vol. 33, N 10. – P. 755-760.

26. Energy metabolism of cerebral mitochondria during aging, ischemia and post-ischemic recovery assessed by functional proteomics of enzymes / R.F. Villa [et al.] // Neurochem. Int. – 2013. – Vol. 63, N 8. – P. 765-781.

27. Fructose – 1, 6 – biphosphate inyibits the expression of inducible nitricoxide synthase caused by oxygen – glucose deprivation throught the inhibition of glutamate release in rat forebrain slices / A. Cardenas [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacology. – 2000. – Vol. 362, N 3. – P. 208-212.

28. Fujita R. Protein kinase C – mediated cell death mode switch induced by high glucose / R. Fujita, H. Ueda // Cell Death & Differentiation. – 2003. – Vol. 10, N 12. – P. 1336-1347.

29. Functional impotence of the astrocytic glycogen – shunt and glycolysis for maintenance of an intact intra/extracellular glutamate gradient / A. Schousboe [et al.] // Neurotox. Res. – 2010. – Vol. 18, N 1. – P. 94-99.

30. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / William J. Powers [et al.] // Stroke. – 2018. – Vol. 49. – P. 46-99.

31. Hayakawa K. Therapeutic potential of non – psychotropic cannabidol in ischemic stroke / K. Hayakawa, K. Mishima, M. Fujiwara // Pharmaceuticals. – 2010. – Vol. 3, N 7. – P. 2197-2212.

32. Isajevs S. Mildronate as a regulator of protein expression in a rat model of Parkinson's disease / S. Isajevs [et al.] // Medicina. Kaunas. – 2011. – Vol. 47, N 10. – P. 552-559.

33. Klusa V. Enhances learning/memory and changes hippocampal protein expression in trained rats / V. Klusa [et al.] // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2013. – Vol. 106. – P. 68-67.

34. Mozizymas J. The effect of glycogen phosphorolysis on basal glutaminergic transmission / J. Mozizymas,

T. Szczesny, D. Rakus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 404, N 2. – P. 652-655.

35. Neuroprotection an intracellular Ca²⁺ modulation with fructose – 1, 6 – bisphosphate during in vitro hypoxia – ischemia involves phospholipase C – dependent signaling / P. Donohoe [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 917, N 2. – P. 158-166.

36. Neuroprotection by Fructose – 1, 6 – bisphosphat involves ROS alteration p38 MAPK/ERK / J. Park [et al.] // *Brain Res.* – 2004. – Vol. 1026, N 2. – P. 295-301.

37. Neuroprotective properties of mildronate, mitochondria – targeted small molecule / J. Pupure [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2010. – Vol. 470, N 2. – P. 100-105.

38. Organ-specific responses during brain death: increased aerobic metabolism in the liver and anaerobic metabolism with decreased perfusion in the kidneys / E. Van [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 138, N 1 – P. 4405.

39. PET in coma and in vegetative state / W.D. Heiss [et al.] // *Eur. J. Neurology.* – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 207-211.

40. Role of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) at medulla in tachycardia induced by repeated administration of ethanol in conscious rats Situmorang J.H. [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2018. – Vol. 31, N 25 (1). – P. 8.

41. Rumaks J. Search for stroke – protectiong agents in endothelin – 1 – induced ischemic strokemodel in rats / J. Rumaks [et al.] // *Medicina. Kaunas.* – 2012. – Vol. 48, N 10. – P. 525-531.

42. Sjakste N. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indication / N. Sjakste, A. Gutcaits, I. Kalvinsh // *CNS Drug Rev.* – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 151-168.

43. Sjakste N. Mildronate :an antiischemic drug for neurological indication / N. Sjakste, A. Gutcaits, I. Kalvinsh // *CNS Drug. Rev.* – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 151-168.

44. Svalbe B. Mildronate treatment improves functional recovery following middle cerebral artery occlusion in rats / B. Svalbe [et al.] // *Behav. Brain* – 2011. – Vol. 222, N 1. – P. 26-32.

45. The protective mechanism of Fructose – 1, 6 – bisphosphate on ischemic brain injury / J. Long [et al.] // *Zhong L. Hua. Yi. Xue Za Zhi.* – 2002. – Vol. 82, N 4. – P. 232-235.

46. Yoneckura K. Inhibition of carnitine synthesis modulates protein contents of the cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ – ATPase and hexokinase type I in rat hearts with myocardial infarction / K. Yoneckura [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2000. – Vol. 95, N 5. – P. 343-348.

REFERENCES

1. Afanas'ev VV. Clinical pharmacology of reamberin: manual for physicians. Sankt-Peterburg. 2005;44. Russian.

2. Afanas'ev VV. [Clinical application of citicoline and its role in the homeostasis of cell membranes of neurons and effector organs]. *Difficult patient.* 2009;7(11):26-32. Russian.

3. Bepalov AJ, Zvartau Je. [Neuropsychopharmacology of NMDA receptor antagonists]. Sankt-Peterburg. Nevskiy Dialekt, 2000;297. Russian.

4. Dombrova M, et al. [Biochemical mechanisms of action of mildronate under ischemic stress]. *Medical Practice.* 2004;(2):1–5. Ukrainian.

5. Marri RB, Grenner D, Mejes P, Rodujell V. [Biochemistry of man: in 2 vol. transl. from engl]. Moskva, Mir. 2004;3:84. Russian.

6. Domulin IV, Koberskaja NN, Antonenko LM. [Influence of Mildronate on Cognitive Disorders in Dyscirculatory Encephalopathy: Clinical and Electrophysiological Study]. *Neurological Journal.* 2006;1(11):2-6. Russian.

7. Docenko NJ, Boev SS, Shehunova IA. [Influence of meldonia on the cognitive and clinical and functional status of elderly patients with acute myocardial infarction and arterial hypertension]. *Medicni perspektivi.* 2013;XVIII(1):74–77. Ukrainian.

8. Zupanec IA, Bezuglaja NP, Podpruzhnikov JuV. [Study of the bioequivalence of Vasonate and Mildronate: the basis of evidence-based medicine and pharmacy]. *Medicines of Ukraine.* 2009;5(131):72-75. Ukrainian.

9. Kalvin'sh IJ. [Mildronate and mechanisms of optimizing cellular energy production under of oxygen starvation]. *Materials of III Int. Symposium "Cerebro -*

Cardiac Pathology - New in Diagnosis and Treatment"- Crimea, Sudak. 2001;38. Ukrainian.

10. Kostjuchenko AL, Semigolovskij NJ. [Modern realities of the clinical use of antihypoxants]. *FARMindeks-Praktik.* 2002;3:12–15. Ukrainian.

11. Maksimova MJ, et al. [Clinical efficacy and antioxidant activity of mildronate in ischemic stroke]. *Russian Cardiology Journal.* 2009;4(78):54-62. Russian.

12. Marysheva VV. [Antihypoxants of the aminothiol series]. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy.* 2007;5(1):17–27. Russian.

13. Sosin DV, et al. [Mechanisms of the formation of acute exogenous hypoxia and the possibility of its pharmacological correction by antihypoxants]. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy.* 2015;13(1):3. Russian.

14. Murashko NK. [Possibilities of Mildronate in Cardiovascular Practice]. *International neurological journal.* 2012;4(50):24-28. Ukrainian.

15. Nikolaev AJ. [Biological chemistry]. Moskva, Medical Information Agency. 2004;564. Russian.

16. Bachinskaja NJ, et al. [The use of vasonate in elderly patients with cognitive impairment on the background of atherosclerotic encephalopathy]. *International neurological journal.* 2015;7:59-68. Ukrainian.

17. Suslina ZA. [Neuroprotection in ischemic stroke: Mildronate efficacy]. *Farmatek.* 2005;13(108):99-104. Russian.

18. Francuzova SB, et al. [Farmakodynamics of mildronat. Overview]. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 1997;3(2):226-37. Ukrainian.

19. Dienel GA, et al. Astrocytic energetics during excitatory neurotransmission: what are contribution of

- glutamate oxidation and glycolysis?. *Neurochem. Int.* 2013;63(4):244-58.
20. Kim Y, et al. Brain metabolism in patients with vegetative state after post-resuscitated hypoxic-ischemic brain injury: statistical parametric mapping analysis of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chinese Medical Journal.* 2013;126(5):888-94.
21. Gutierrez M, et al. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases.* 2009;1:177-86.
22. Das UN. Pyruvate is an endogenous antiinflammatory and anti-oxidant molecule. *Medical Science Monitor.* 2006;12(5):79-84.
23. Dienel GA, et al. Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012;32(7):1107-38.
24. Ebert D, Haller RG, Walton ME. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurosci.* 2003;23(13):5928-35.
25. Zhu Y, et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin. Drug Investig.* 2013;33(10):755-60.
26. Villa RF. Energy metabolism of cerebral mitochondria during aging, ischemia and post-ischemic recovery assessed by functional proteomics of enzymes. *Neurochem. Int.* 2013;63(8):765-81.
27. Cardenas A, et al. Fructose-1, 6-bisphosphate inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase caused by oxygen-glucose deprivation through the inhibition of glutamate release in rat forebrain slices. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2000;362(3):208-12.
28. Fujita R, Ueda H. Protein kinase C-mediated cell death mode switch induced by high glucose. *Cell Death & Differentiation.* 2003;10(12):1336-47.
29. Schousboe A, et al. Functional importance of the astrocytic glycogen-shunt and glycolysis for maintenance of an intact intra/extracellular glutamate gradient. *Neurotox. Res.* 2010;18(1):94-9.
30. William J Powers, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(4):46-99.
31. Hayakawa K, Mishima K, Fujiwara M. [Therapeutic potential of non-psychotropic cannabidiol in ischemic stroke]. *Pharmaceuticals.* 2010;3(7):2197-212. Ukrainian.
32. Isajevs S, et al. Mildronate as a regulator of protein expression in a rat model of Parkinson's disease. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):552-9.
33. Klusa V, et al. Enhances learning/memory and changes hippocampal protein expression in trained rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013;106:68-7.
34. Mozizymas J, Szczesny T, Rakus D. The effect of glycogen phosphorylation on basal glutaminergic transmission. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011;404(2):652-5.
35. Donohoe P, et al. Neuroprotection an intracellular Ca²⁺ modulation with fructose-1, 6-bisphosphate during in vitro hypoxia-ischemia involves phospholipase C-dependent signaling. *Brain Research.* 2001;917(2):158-66.
36. Park J, et al. Neuroprotection by Fructose-1, 6-bisphosphate involves ROS alteration p38 MAPK/ERK. *Brain Res.* 2004;1026(2):295-301.
37. Pupure J, et al. [Neuroprotective properties of mildronate, mitochondria-targeted small molecule]. *Neurosci. Lett.* 2010;470(2):100-5.
38. Van E. Organ-specific responses during brain death: increased aerobic metabolism in the liver and anaerobic metabolism with decreased perfusion in the kidneys. *Sci. Rep.* 2018;13(1):4405.
39. Heiss WD, et al. PET in coma and in vegetative state. *European Journal of Neurology.* 2012;19(2):207-11.
40. Situmorang JH, et al. Role of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) at medulla in tachycardia induced by repeated administration of ethanol in conscious rats. *J. Biomed. Sci.* 2018;31(25/1):8.
41. Rumaks J, et al. Search for stroke-protecting agents in endothelin-1-induced ischemic stroke model in rats. *Medicina (Kaunas).* 2012;48(10):525-31.
42. Sjakste N, Gutcaits A, Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indication. *CNS Drug Rev.* 2005;11(2):151-68.
43. Sjakste N, Gutcaits A, Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indication. *CNS Drug Rev.* 2005;11(2):151-68.
44. Svalbe B, et al. Mildronate treatment improves functional recovery following middle cerebral artery occlusion in rats. *Behav. Brain.* 2011;222(1):26-32.
45. Long J, et al. The protective mechanism of Fructose-1, 6-bisphosphate on ischemic brain injury. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002;82(4):232-5.
46. Yoneckura K, et al. Inhibition of carnitine synthesis modulates protein contents of the cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and hexokinase type I in rat hearts with myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2000;95(5):343-8.

Стаття надійшла до редакції
18.01.2018

