



Бойко А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Патофизиологические основы современного алгоритма эффективной терапии инсульта: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.04.2025

Принята: 04.06.2025

Контакты: AVBoika@yandex.by

Резюме

Инсульт является распространенным неврологическим заболеванием, отличающимся высоким финансовым бременем. Постоянное развитие научных представлений об этиопатогенезе заболевания способствует совершенствованию методов его профилактики, диагностики и лечения. Создание препаратов, которые были бы одинаково эффективны при ишемическом и геморрагическом типах инсульта, является актуальной задачей для доказательной медицины. В статье представлены современные научные данные об аспектах патогенеза инсульта, а также демонстрируются препараты, которые на данный момент активно изучаются. Приводится международная и отечественная научная информация о патофизиологическом базисе эффективного и безопасного применения L-лизина эсцината у лиц с инсультом.

Ключевые слова: патофизиология инсульта, медицинские исследования, терапия, обзор, L-лизина эсцинат

Boika A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pathophysiological Background of a Modern Algorithm for Effective Stroke Therapy: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.04.2025

Accepted: 04.06.2025

Contacts: AVBoika@yandex.by

Abstract

Stroke is a common neurological disease characterized by a high financial burden. A continuous advancement in scientific understanding of the disease etiopathogenesis contributes to the improvement of methods for its prevention, diagnosis and treatment.



Creating drugs that would be equally effective in ischemic and hemorrhagic strokes is an urgent task for evidence-based medicine. The article presents modern scientific data on stroke pathogenesis aspects and demonstrates medical products that are currently under active studies. The international and domestic scientific information on the pathophysiological background for effective and safe use of L-lysine aescinat in stroke subjects are provided.

Keywords: pathophysiology of stroke, medical research, therapy, review, L-lysine aescinat

Инсульт является распространенным неврологическим заболеванием, возникающим в результате недостатка кровоснабжения мозга или нарушения целостности сосудов, что приводит к кровоизлиянию. Повреждение и гибель нейрональных клеток наблюдается в обоих случаях [1]. Поскольку инсульт ежегодно происходит у более чем 15 миллионов человек, он является второй по распространенности причиной смерти во всем мире [2]. Ежегодные финансовые затраты на лечение только в Соединенных Штатах оцениваются в 46 миллиардов долларов США, при этом серьезную обеспокоенность у организаторов здравоохранения вызывает постоянное увеличение финансового бремени [3]. Научные данные, полученные за последние годы в ходе экспериментальных и клинических исследований, существенно изменили подход к лечению инсульта [4]. Общеизвестно, что патофизиология инсульта сложна и многофакторна. В ней участвуют различные молекулярные механизмы, некоторые из них являются общими как для ишемического, так и для геморрагического типа (воспаление и окислительный стресс, например). Разработка новых эффективных методов лечения инсульта должна быть направлена на купирование как можно большего числа патофизиологических механизмов инсульта.

К настоящему времени в ходе многих экспериментов было доказано, что неэффективность способов адаптации нейронов к снижению мозгового кровотока (энергетическому обеспечению) является главным пусковым фактором, который запускает каскад биохимических реакций, производящих и/или активирующих различные механизмы, ведущие к гибели клеток. В дальнейшем такие стрессоры, как нарушение плазматической мембраны, набухание органелл и утечка клеточного содержимого, вызывают повреждение нейронов [5]. Воспаление, повышение внутриклеточного уровня кальция, высвобождение возбуждающих аминокислот и выработка простагландинов, лейкотриенов и активных форм кислорода (АФК) являются ключевыми патофизиологическими процессами, которые способствуют формированию клинической картины инсульта и являются, соответственно, потенциальными кандидатами для активного изучения в рамках исследований новых научно обоснованных методов диагностики и лечения (наравне с реперфузионными мероприятиями) [6]. На ранних стадиях ишемического повреждения эксайтотоксичность и накопление кальция тесно связаны. В ответ на вызванный ишемией дефицит энергии и последующий сбой ионных насосов нарушается механизм обратного захвата возбуждающих аминокислот, и во внеклеточном пространстве нейронов накапливается глутамат. Перегрузка глутаматом и длительная активация NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата приводят к притоку и повышению концентрации внутриклеточного кальция [7]. Этот сдвиг в ионном гомеостазе вызывает приток воды в нейроны и приводит к отеку клеток и тканей и вторичному лизису клеток [8].

Окислительный стресс – выработка свободных радикалов кислорода – в большей степени связан не с ишемией мозга, а с его реперфузией. Митохондрии, долгое время считавшиеся основным источником АФК во время ишемии, играют важную роль и в образовании АФК во время реперфузионного повреждения. Набухание и коллапс митохондрий в результате митохондриальной дисфункции связаны с высвобождением свободных радикалов кислорода и активацией проапоптотических каскадов [9].

Нейровоспаление – воспалительные реакции в головном мозге – на ранних стадиях ишемии носит проишемический характер и способствует разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), формированию отека и развитию ишемического поражения. Тем не менее отсроченная воспалительная реакция становится защитной и содействует ремоделированию и восстановлению тканей [10]. Первоначальная воспалительная реакция вызывается активацией микроглии, основных резидентных иммунных клеток в ЦНС. Активируемые ишемией клетки микроглии трансформируются в макрофаги, которые выполняют как цитопротекторную, так и цитотоксическую функции. Нейропротекция и помощь в выздоровлении проявляются в фагоцитозе «мусора» и мертвых клеток, а также в производстве различных факторов роста и нейротрофических веществ (нейротрофического фактора мозга (BDNF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), например). Кроме того, у пациентов с инсультом в крови выявлен повышенный уровень IL-1 β , IL-6 и TNF- α , что часто ассоциировано со значительным повреждением ЦНС [11, 12]. Активация микроглии сопровождается экспрессией молекул адгезии и привлечением астроцитов, дендритных клеток, макрофагов и лимфоцитов в область ишемического поражения [13]. При этом накопление лейкоцитов в сосудистой сети головного мозга может вызвать дальнейшее ухудшение кровотока и энергообеспечения нейронов [14]. В итоге нейровоспалительные процессы повреждают ГЭБ, приводят к отеку мозга и гибели нейрональных клеток. Терапевтическое воздействие на воспалительные процессы может играть положительную роль в профилактике постишемического повреждения нейронов и формировании нейропротекторной среды.

Геморрагический инсульт (внутричерепное (ВМК) или субарахноидальное кровоизлияние) в первую очередь возникает из-за нарушения целостности кровеносных сосудов и экстравазации крови в паренхиму мозга или субарахноидальное пространство. Скопившаяся кровь может сдавливать окружающие сосуды, приводить к росту внутричерепного давления и вторичному снижению кровотока. Кровотечение после ВМК приводит к нарушению архитектуры мозга уже в течение нескольких часов. По мнению многих исследователей, это повреждение практически невозможно предотвратить [15]. В течение первого дня ВМК многие пациенты страдают от нарастания геморрагического объема [16]. В дальнейшем вторичное повреждение возникает в результате действия компонентов крови на ткани мозга и развития перигематомного отека (ПГО) [17]. Активируются цитотоксический, эксайтотоксический, окислительный и воспалительный пути [18]. Основными факторами, способствующими вторичному повреждению головного мозга после ВМК, являются тромбин, железо и гемоглобин из гематомы [19]. Также внутрипаренхиматозная кровь запускает различные воспалительные пути. Первыми клетками, реагирующими на ВМК, являются местная микроглия и астроциты. После активации они способствуют притоку циркулирующих макрофагов. Впоследствии начинают действовать различные



воспалительные цитокины и хемокины, что еще больше активирует лимфоциты и в конечном итоге ухудшает повреждение, вызванное ВМК, за счет нарушения ГЭБ [1].

Окислительный стресс играет главную роль во вторичном повреждении головного мозга после ВМК. Он определяется как нарушение баланса между производством АФК и способностью поглощать их физиологическими антиоксидантными механизмами клеток [20, 21]. Окислительный стресс способствует развитию и прогрессированию ПГО у пациентов с кровоизлиянием в мозг [22]. АФК наносят вред ЦНС в результате гибели клеток и структурных повреждений, особенно нарушения ГЭБ. Апоптоз приводит к высвобождению избытка свободных радикалов, что индуцирует перекисное окисление липидов и нуклеиновых кислот по различным путям [23].

Цель научно обоснованной терапии инсульта в остром периоде заключается в купировании как можно большего числа его патофизиологических механизмов. Однако до настоящего времени в лечебной практике отсутствуют препараты, которые были бы одинаково эффективны при всех типах инсульта (ишемическом и геморрагическом). Сегодня в научной литературе чаще обсуждаются следующие перспективные для клинических исследований группы препаратов:

- агонисты гамма-аминомасляных рецепторов (ГАМК). Несмотря на неспособность снизить токсичность глутаматных рецепторов, воздействие на рецепторы ГАМК показало положительные результаты на моделях инсульта у млекопитающих [24]. Агонисты рецепторов ГАМК, такие как диазепам и клонетиазол, улучшают симптомы ишемического инсульта [25] и обладают нейропротекторным действием. Хотя значимого улучшения на фоне лечения антагонистами рецепторов ГАМК не наблюдалось, пациенты с тотальным инсультом в переднем бассейне кровообращения (обширный корковый инсульт, поражающий области мозга, снабжаемые кровью как средней, так и передней мозговых артерий, англ. TACS) показали многообещающие результаты [24];
- ингибиторы глутаматных рецепторов. Эксайтотоксичность является одним из основных механизмов повреждения нейронов и нарушения путей деполяризации/реполяризации после инсульта [26]. Показано, что данный компонент опосредован глутаматными рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA). Однако эффективность воздействия на эти рецепторы ограничена, учитывая несвоевременное высвобождение глутамата [27]. Более того, влияние на глутаматные рецепторы приводит к каскаду нейротоксичности, повреждению белков, притоку кальция и неизбежной гибели клеток [27, 28]. Исследования NMDAR-ассоциированных сигнальных путей выявили некоторые сигнальные пути смерти, связанные с NMDAR. Следовательно, были разработаны различные молекулы, которые ингибируют эти пути ниже рецептора без блокирования NMDAR. Помимо лучшей эффективности, эти ингибирующие молекулы показали меньше побочных эффектов, чем антагонисты рецепторов [29], но сроки лечения ими должны быть согласованы с фазой повреждения или восстановления;
- блокаторы натриевых и кальциевых каналов. На мышинных моделях было показано, что некоторые блокаторы каналов снижают ноцицептивную возбудимость и воспаление [30]. Многие препараты остаются в клинических испытаниях, но их эффективность сомнительна. Несмотря на то что блокаторы каналов (амиодарон, например) приводят к утяжелению черепно-мозговых травм, все же существуют

определенные виды, которые показывают многообещающие результаты в лечении инсульта. Так, амлодипин показал снижение риска инсульта на 13,5% [31]. Блокаторы натриевых каналов работают за счет ингибирования притока натрия через клеточную мембрану, тем самым снижая скорость быстрой деполяризации и возбудимость клеток [32];

- фибриногенобедняющие агенты. Препараты, разрушающие фибриноген, представляют собой очищенные экстракты из яда ямчатой гадюки, которые могут помочь пациентам с ишемическим инсультом за счет расщепления циркулирующего фибриногена [32]. Препараты, разрушающие фибриноген, снижают вязкость крови, что приводит к увеличению кровотока [33]. Соответственно, этот увеличенный кровоток позволяет удалять тромбы, которые являются ведущим фактором в ишемических инсультах;
- DM199 представляет собой рекомбинантную (синтетическую) форму встречающегося в природе белка под названием «калликреин-1» (KLK1). Данные недавних клинических испытаний и исследований доказывают, что применение DM199 благоприятно протекает у пациентов с инсультом. Основным механизмом лечения KLK1, по-видимому, является улучшение кровотока в капиллярах и образование новых капилляров в долгосрочной перспективе. Было показано, что DM199 безопасен и хорошо переносим в ходе многочисленных клинических испытаний фазы I и фазы IIA [34];
- новый, первый в своем классе ингибитор кофилина для лечения нейровоспаления при черепно-мозговой травме был разработан недавно. Кофилин – это белок, связанный с актином, который, как было показано, играет важную роль при различных нейродегенеративных заболеваниях [35]. Нарушение динамики кофилина приводит к образованию кофилин-актиновых палочек в различных клеточных компартментах, инициируя гибель нейрональных клеток и апоптоз. Кофилин играет решающую роль в воспалении и гибели клеток, и нацеливание на кофилин для противодействия нейровоспалению во время вторичного повреждения после ВМК может помочь свести к минимуму повреждение нейронов после этого типа инсульта [36].

В международных научных базах имеются данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований, говорящих об эффективном воздействии эсцина на патофизиологические механизмы инсульта. Так, была отмечена его роль в регуляции воспалительных генов, связанных с ишемическим повреждением головного мозга и способствующих уменьшению его вторичного повреждения [37]. Доказаны антиоксидантные свойства препарата, которые могут помочь уменьшить окислительный стресс – фактор, содействующий повреждению нейронов при инсульте. Эсцин при этом способен моделировать тонус сосудов и уменьшать проницаемость капилляров, потенциально помогая стабилизировать ГЭБ и уменьшить отек после инсульта [38]. В серии экспериментальных работ доказано положительное влияние эсцина на уменьшение отека мозга и улучшение неврологических функций в модели как инфаркта мозга, так и внутримозгового кровоизлияния у крыс [39]. Некоторые исследования показывают, что эсцин также может оказывать прямое нейропротекторное действие, хотя механизмы до конца не изучены. Показано антиагрегационное действие эсцина через ингибирование активации и агрегации тромбоцитов [40]. На отечественном фармацевтическом рынке



присутствует препарат Лизинат (международное наименование L-lysine aescinat), который благодаря парентеральной форме введения может рекомендоваться к использованию при всех типах инсульта, начиная с этапа скорой (неотложной) медицинской помощи. Отечественные работы отражают безопасность и эффективность применения препарата Лизинат у лиц с инсультом, особенно при раннем назначении [41–43].

Также в мире разрабатывается терапия инсульта стволовыми клетками, что является перспективным подходом, учитывая мультимодальность их действия, особенно вклад в ангио- и нейрогенез [44]. Тем не менее эффективность терапии стволовыми клетками в значительной степени зависит не только от количества и конкретного типа вводимых стволовых клеток, но и от места введения и времени начала терапии [45]. В отличие от внутримозговой трансплантации, внутривенное и интраназальное введение стволовых клеток костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток рассматривается как наиболее доступный метод терапии, работающий через нейропротекторные и иммуномодулирующие механизмы [44].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Международные исследования в области разработки новых методов терапии инсульта находятся в постоянном поиске более безопасных и эффективных алгоритмов диагностики и лечения. Научные работники регулярно проделывают огромную работу по разгадке потенциальных, клинически перспективных молекулярных мишеней. С патофизиологической точки зрения острое нарушение мозгового кровообращения запускает ряд самостоятельных вторичных патологических процессов (отек, воспаление, нарушение проницаемости ГЭБ и др.), что усугубляет повреждение нервной системы и ведет к избыточной инвалидности и смертности. Возможно, что разработка вспомогательных эффективных методов терапии этих вторичных нарушений будет способствовать дальнейшему улучшению качества медицинской помощи данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zille M, et al. Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage. *eBioMedicine*. 2022;76:103880. 10.1016/j.ebiom.2022.103880
2. Bonkhoff AK, et al. Outcome after acute ischemic stroke is linked to sex-specific lesion patterns. *Nat. Commun*. 2021;12:3289. 10.1038/s41467-021-23492-3
3. Virani SS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139–e596. 10.1161/CIR.0000000000000757
4. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet Lond. Engl*. 2020;396:129–142. 10.1016/S0140-6736(20)31179-X
5. Şekerdağ E, Solaroğlu I, Gürsoy-Özdemir Y. Cell Death Mechanisms in Stroke and Novel Molecular and Cellular Treatment Options. *Curr. Neuropharmacol*. 2018;16:1396–1415. 10.2174/1570159X16666180302115544
6. Jurcau A, Ardelean AI. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2022;10:574. 10.3390/biomedicines10030574
7. Belov Kirdajova D, et al. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity from the Perspective of Glial Cells. *Front. Cell. Neurosci*. 2020;14:51. 10.3389/fncel.2020.00051
8. Suzuki H, Kawakita F, Asada R. Neuroelectric Mechanisms of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:3102. 10.3390/ijms23063102
9. Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma*. 2020;257:335–343. 10.1007/s00709-019-01439-2
10. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*. 2022;53:1473–1486. 10.1161/STROKEAHA.122.036946
11. Luheshi NM, et al. Interleukin-1a expression precedes IL-1β after ischemic brain injury and is localised to areas of focal neuronal loss and penumbral tissues. *J. Neuroinflammation*. 2011;8:186. 10.1186/1742-2094-8-186

12. Mabuchi T, et al. Contribution of microglia/macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2000;31:1735–1743. 10.1161/01.str.31.7.1735
13. Finger CE, et al. Age-related immune alterations and cerebrovascular inflammation. *Mol. Psychiatry*. 2022;27:803–818. 10.1038/s41380-021-01361-1
14. Chen R, et al. New Insight into Neutrophils: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Ischemia. *Front. Immunol*. 2021;12.
15. Tschoe C, et al. Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage and Potential Therapeutic Targets. *J. Stroke*. 2020;22:29–46. 10.5853/jos.2019.02236
16. Li Z, et al. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front. Neurol*. 2020;11:702. 10.3389/fneur.2020.00702
17. Xiao A, et al. GDF11 alleviates secondary brain injury after intracerebral hemorrhage via attenuating mitochondrial dynamic abnormality and dysfunction. *Sci. Rep*. 2021;11:3974. 10.1038/s41598-021-83545-x
18. Madangarli N, et al. Intracerebral Hemorrhage: Blood Components and Neurotoxicity. *Brain Sci*. 2019;9:316. 10.3390/brainsci9110316
19. Zhang R, et al. Intracerebral hemorrhage in translational research. *Brain Hemorrhages*. 2020;1:13–18. 10.1016/j.jhest.2020.02.003
20. Yao Z, Bai Q, Wang G. Mechanisms of Oxidative Stress and Therapeutic Targets following Intracerebral Hemorrhage. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021;2021:8815441. 10.1155/2021/8815441
21. Zhang Y, et al. Oxidative Stress Following Intracerebral Hemorrhage: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Targets. *Front. Immunol*. 2022;13:847246. 10.3389/fimmu.2022.847246
22. Kim M, et al. Reactive Oxygen Species Scavenger in Acute Intracerebral Hemorrhage Patients. *Stroke*. 2021;52:1172–1181. 10.1161/STROKEAHA.120.032266
23. Yan H, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021;6:1–16. 10.1038/s41392-020-00428-9
24. Liu S, et al. Luteolin Protects Against CIRI, Potentially via Regulation of the SIRT3/AMPK/mTOR Signaling Pathway. *Neurochem. Res*. 2020;45:2499–2515. 10.1007/s11064-020-03108-w
25. Liu J, Zhang J, Wang LN. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 30;10(10):CD009622. doi: 10.1002/14651858.CD009622.pub5
26. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Prog. Neurobiol.*, 2013 *Pangu Meeting on Neurobiology of Stroke and CNS Injury: Progresses and Perspectives of Future*. 2014;115:157–188. 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006
27. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:7609. 10.3390/ijms21207609
28. Armada-Moreira A, et al. Going the Extra (Synaptic) Mile: Excitotoxicity as the Road Toward Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2020 Apr 24;14:90. doi: 10.3389/fncel.2020.00090
29. Wu QJ, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol. Brain*. 2018;11:15. 10.1186/s13041-018-0357-8
30. Su X, et al. Inhibitory Effects of Columbianadin on Nociceptive Behaviors in a Neuropathic Pain Model, and on Voltage-Gated Calcium Currents in Dorsal Root Ganglion Neurons in Mice. *Front. Pharmacol*. 2020;10:1522. doi: 10.3389/fphar.2019.01522
31. Rothwell PM, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:469–480. 10.1016/S1474-4422(10)70066-1
32. Frank D, et al. The Development of Novel Drug Treatments for Stroke Patients: A Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:5796. 10.3390/ijms23105796
33. Hao Z, et al. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012;CD000091. 10.1002/14651858.CD000091.pub2
34. DiaMedica Therapeutics Inc, 2022. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II MultiCenter Evaluation to Assess the Safety and Tolerability of DM199 Administered Intravenously and Subcutaneously in Subjects with Acute Ischemic Stroke (Clinical trial registration No. NCT03290560). clinicaltrials.gov
35. Alhadidi Q, et al. Cofilin Knockdown Attenuates Hemorrhagic Brain Injury-induced Oxidative Stress and Microglial Activation in Mice. *Neuroscience*. 2018;383:33–45. 10.1016/j.neuroscience.2018.04.036
36. Alaqel SI, et al. Synthesis and Development of a Novel First-in-Class Cofilin Inhibitor for Neuroinflammation in Hemorrhagic Brain Injury. *ACS Chem. Neurosci*. 2022. 10.1021/acchemneuro.2c00010
37. Ding YX, et al. Escin ameliorates the impairments of neurological function and blood brain barrier by inhibiting systemic inflammation in intracerebral hemorrhagic mice. *Exp Neurol*. 2021 Mar;337:113554. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113554
38. Sun X, et al. Escin avoids hemorrhagic transformation in ischemic stroke by protecting BBB through the AMPK/Cav-1/MMP-9 pathway. *Phytomedicine*. 2023 Nov;120:155071. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155071
39. Ding YX, et al. Escin ameliorates the impairments of neurological function and blood brain barrier by inhibiting systemic inflammation in intracerebral hemorrhagic mice. *Exp Neurol*. 2021 Mar;337:113554. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113554
40. Felixsson E, et al. Horse chestnut extract contracts bovine vessels and affects human platelet aggregation through 5-HT(2A) receptors: an in vitro study. *Phytotherapy Research*. 2010;24(9):1297–1301. doi:10.1002/ptr.3103
41. Boika A.V., Lukashovich N.V. Mechanisms of development and drug therapy of cerebral edema after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Meditsinskie novosti*. 2022;7:42–45. (In Russian)
42. Boika A.V., Tarasik Zh.G. Safety of the drug Lysininate in combination therapy of cerebral infarction. *Meditsinskie novosti*. 2024;10:55–57. (In Russian)
43. Boika A.V., Tarasik Zh.G. Lysininate in the prevention of cerebral edema development in ischemic stroke. *Meditsinskie novosti*. 2025;2:47–52. (In Russian)
44. Chrostek, et al. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res*. 2019;1722:46362. 10.1016/j.brainres.2019.146362
45. Hoang DM, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2022;7:1–41. 10.1038/s41392-022-01134-4