

doi: 10.17116/jnevro20171172132-37

Эффективность и безопасность применения препарата диваза в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга

В.В. ФАТЕЕВА^{1*}, Г.И. ШУМАХЕР², Е.Н. ВОРОБЬЕВА³, М.А. ХОРЕВА², Л.Р. ВОСКАНЫАН²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; ³ООО «Многопрофильный медицинский центр Исида», Барнаул, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность дивазы для коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) на основе анализа клинических данных и лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции. **Материал и методы.** Обследованы 30 пациентов с ХИГМ в возрасте от 40 до 70 лет, которые получали дивазу в течение 12 нед по 2 таблетки 3 раза в сутки. Обследование включало исследование когнитивных функций, а также количественное определение маркеров эндотелиальной дисфункции (активность эндотелиальной NO-синтазы, число циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови). Обследование проводилось до начала лечения и после окончания курса терапии. **Результаты.** Применение дивазы не только значительно уменьшало выраженность клинической симптоматики, но и оказывало положительный эффект на состояние функции эндотелия в виде нормализации тонуса церебральных артерий и уменьшения дезэндотелизации. **Заключение.** Применение дивазы у больных с ХИГМ приводит не только к клиническому улучшению, но и к нормализации показателей биомаркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, маркеры эндотелиальной дисфункции, активность эндотелиальной NO-синтазы, циркулирующие десквамированные эндотелиоциты, диваза.

The efficacy and safety of drug therapy divaza in patients with chronic cerebral ischemia

V.V. FATEEVA, G.I. SCHUMACHER, E.N. VOROBYOVA, M.A. HOREVA, L.R. VOSKANYAN

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ³Barnaul Multidisciplinary Medical Center «Isida», Barnaul, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of divaza in the treatment of cognitive and emotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) based on clinical findings and laboratory markers of endothelial dysfunction. **Material and methods.** Thirty patients with CCI, aged 40 to 70 years, were examined. All patients were treated with divaza (2 tablets 3 times a day) for 12 weeks. Cognitive functions and markers of endothelial dysfunction (the activity of endothelial NO-synthase (eNOS), the number of circulating desquamated endothelial cells in blood plasma) were measured at baseline and after treatment. **Results.** Divaza significantly reduced the severity of clinical symptoms and had a positive effect on endothelial dysfunction normalizing the tone of cerebral vessels and preventing deendotheliazation. **Conclusion.** The use of divaza resulted in clinical improvement and normalization of markers of endothelial dysfunction as well.

Keywords: chronic cerebral ischemia, laboratory markers of endothelial dysfunction, the activity of endothelial NO-synthase, circulating desquamated endothelial cells, Divaza.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей проблемой здравоохранения во всем мире, занимая первое место среди причин инвалидности и второе место среди причин смертности. В России ЦВЗ также занимают второе место в структуре общей смертности населения (23,4%) и второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) [1]. В настоящее время примерно 12–15% населения составляют лица старше 65 лет, причем к 2020 г. их численность возрастет по меньшей мере в 2 раза [2]. Кроме того, за последние 10 лет отмечается стойкая тенденция к «омоложению»

контингента больных с различными видами ЦВЗ, что связано с прогрессирующим ростом воздействия неблагоприятных внешних факторов [3] и недостаточной эффективностью программ профилактики таких социально значимых заболеваний, как артериальная гипертония (АГ) и атеросклероз.

В настоящее время распространенность хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) составляет 60–75% от всех ЦВЗ [4, 5]. Церебральная гипоксия редко бывает локальным процессом, так как угнетение регуляторно-трофических функций нервной системы за счет местного или

диффузного нейронального повреждения быстро ведет к системным расстройствам [6]. Факторы риска развития ХИГМ можно разделить на корригируемые (особенности питания, гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем, эмоциональное перенапряжение, АГ, нарушения липидного обмена и др.) и некорригируемые (пожилой возраст, мужской пол и др.) [4, 5, 7, 8]. Накоплено большое количество данных о ключевой роли эндотелия в развитии ХИГМ. Неблагоприятное влияние практически всех известных факторов риска сосудистых заболеваний реализуется через нарушение функции эндотелия, что позволило сформулировать понятие эндотелиальной дисфункции (ЭД), включающей структурные и функциональные изменения эндотелия [9–11]. Необходимость оценки морфофункционального состояния эндотелия диктуется тем, что он представляет собой неотъемлемую составляющую гематоэнцефалического барьера, повреждение которого ведет к запуску сложного каскада патологических реакций в головном мозге [9].

Одним из факторов, непрерывно образующихся в эндотелиальном слое, является оксид азота (NO). NO осуществляет как внеклеточную, так и внутриклеточную регуляцию разнообразных физиологических функций [11]. Образующийся в нейронах NO обладает свойствами нейротрансмиттера. Он синтезируется при возбуждении нейрона в ответ на поступление Ca^{2+} и, диффундируя в соседние клетки, активизирует образование в них циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), способного влиять на проводимость ионных каналов и, таким образом, изменять электрогенез [12–14]. NO образуется под влиянием NO-синтазы в присутствии молекулярного кислорода. Синтезировать и выделять NO способны большинство клеток человека и животных, однако наиболее изучены три клеточных популяции NO-синтаз: эндотелия кровеносных сосудов, нейронов и макрофагов. Соответственно выделяют три типа NO-синтаз: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и макрофагальная (iNOS), которые принимают участие в патофизиологических механизмах ХИГМ. Главными физическими факторами, регулирующими экспрессию гена eNOS и активность фермента eNOS, являются напряжение сдвига, т.е. смещение крови по отношению к эндотелиальному слою, и концентрация молекулярного кислорода [15]. Повышение активности eNOS вызывает церебральную вазодилатацию, ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов. Имеются сведения о динамических изменениях количества (увеличение/уменьшение) и фазности NO при недостаточной мозговой перфузии [16, 17]. Высвобождение NO при острой церебральной ишемии может иметь как отрицательное, так и положительное влияние на исход гипоксии [15, 18]. Известно, что эффект NO напрямую зависит от его концентрации. В избыточном количестве NO обладает выраженными токсичными свойствами. Его негативное влияние обусловлено повышенным образованием свободнорадикальных продуктов: в комбинации с супероксидными радикалами NO образует токсический пероксинитрит, еще более токсичный, чем сам NO, способствующий повреждению клеточных мембран, ДНК и ведущий к нейродегенеративным изменениям [12, 14, 19]. Гиперпродукция NO в нейронах вызывает их повреждение и гибель как за счет некроза, так и за счет индукции апоптоза.

Состояние эндотелия, а также выраженность апоптоза под воздействием неблагоприятных факторов можно

оценить по количеству циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) [20]. Активация апоптотических механизмов ведет к слушиванию эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и прогрессирующему поражению церебральных сосудов.

Большое внимание исследователей привлекает белок S100, который секретируется глиальными клетками и является одним из регуляторов глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотношений [21, 22]. Белок S100 стимулирует дифференцировку и пролиферацию нейронов, рост дендритов, увеличивает выживаемость нейронов в неблагоприятных условиях (гипоксия, недостаток глюкозы), а также регулирует энергетический метаболизм клетки. В наномолярных концентрациях S100 оказывает аутокринное воздействие на астроциты, стимулируя их пролиферацию *in vitro* [23], а димер S100 модулирует долговременную синаптическую пластичность [24], оказывает трофическое влияние как на развивающиеся [25], так и на регенерирующие нейроны [26]. Впервые S100 был обнаружен в цереброспинальной жидкости у пациентов с рассеянным склерозом в стадии обострения. Затем его выявили в повышенном количестве в биологических жидкостях (периферическая кровь, цереброспинальная/амниотическая жидкости, слюна) пациентов с повреждениями мозга (острый энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, внутричерепные опухоли и др.). С тех пор белок S100 используют в качестве диагностического маркера и фармакологической мишени различных заболеваний: гипоксически-ишемического повреждения мозга, болезни Альцгеймера и др.

Существует проблема поиска препаратов, обладающих нейротропной активностью, которые смогли бы оказаться эффективными при лечении ХИГМ. Подтвержденная эффективность препарата диваза при ЦВЗ и многообразии механизмов действия позволили предположить целесообразность его использования в терапии ХИГМ [27]. Диваза с комплексным оригинальным механизмом действия содержит в своем составе два компонента: релиз-активные антитела к белку S100 (PA AT S100) и релиз-активные антитела к эндотелиальной NO-синтазе (PA AT eNOS). PA AT S100 модулируют функциональную активность белка S100, что обеспечивает нормальный рост нервных клеток и их отростков, поддерживает необходимый уровень обмена веществ, предотвращает повреждающее действие свободных радикалов на нейрональную мембрану, увеличивает скорость изменения заряда мембраны, ускоряет процесс возникновения и проведения нервного импульса, а также увеличивает чувствительность к восприятию нервного импульса соседних нейронов и обеспечивает более качественную связь между ними. Клинически это выражается ноотропным, противотревожным, антиоксидантным действием.

PA AT eNOS способствуют нормализации активности эндотелиальной NO-синтазы, что сопровождается увеличением количества NO и ведет к расслаблению сосудистой стенки и устранению последствий действия свободных радикалов. Клинически это проявляется нормализацией кровоснабжения головного мозга (вазоактивное действие) и антиоксидантным действием. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность препарата [28–31].

Цель работы — оценить эффективность и безопасность дивазы для коррекции когнитивных и эмоциональ-

Результаты оценки выраженности жалоб по ВАШ

Визит	Субъективная оценка симптомов по ВАШ, баллы					ЭЛ	Суммарный балл
	ОА	Г	ГБ	Т	СП		
До лечения	5,9±0,7	4,3±0,2	4,5±0,3	5,8±0,2	5,5±0,4	7,1±0,4	33,7±1,6
После лечения	4,0±0,6*	1,9±0,1*	2,1±0,2*	2,9±0,1*	3,3±0,2*	3,7±0,5*	18,2±1,4*

Примечание. ОА — общая астения, Г — головокружение, ГБ — головная боль, Т — тревога, СП — снижение памяти, ЭЛ — эмоциональная лабильность, * — различия достоверны по сравнению с исходными ($p < 0,05$).

ных нарушений у пациентов с ХИГМ на основе анализа клинических данных и лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Алтайского государственного медицинского университета и многопрофильного медицинского центра «Исида», Барнаул. В исследование включены 30 пациентов обоего пола в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст 59,0±6,7 года, с ХИГМ.

Критерии включения: пациенты обоего пола; возраст от 40 до 70 лет; диагноз по МКБ-10: «Церебральный атеросклероз» (I67.2), «Гипертензивная энцефалопатия» (I67.4), «Цереброваскулярная болезнь неуточненная» (I67.9); выраженность нарушений по двум или более шкалам ВАШ ≥ 3 баллов и (или) суммарного балла ≥ 6 ; результат выполнения МоСА-теста < 28 баллов; отсутствие в течение предшествующих 3 мес терапии по поводу ХИГМ (ноотропные, сосудорасширяющие, антиоксидантные препараты), за исключением антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы или α - и β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, за исключением нимодипина, диуретики); антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел); антикоагулянты; статины.

Критерии исключения: неконтролируемая АГ с систолическим артериальным давлением (САД) выше 180 мм рт.ст. и/или диастолическим (ДАД) выше 110 мм рт.ст.; инсульт в анамнезе; нейродегенеративные заболевания; воспалительные и травматические поражения головного мозга со стойким неврологическим дефицитом; деменция; декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, метаболические, респираторные, эндокринные или гематологические заболевания, заболевания периферических сосудов; злокачественные новообразования; ишемическая болезнь сердца и другие заболевания, требующие назначения нитратов и нитратоподобных средств пролонгированного действия; гемодинамически значимый стеноз ($\geq 70\%$) магистральных артерий головы; признаки умеренной и тяжелой депрессии (значения по опроснику CES-D > 27 баллов).

Для оценки выраженности субъективных проявлений ХИГМ (общая астения, головокружение, снижение памяти, эмоциональная лабильность/снижение настроения) использовали визуальные аналоговые шкалы (ВАШ); выраженности депрессии — опросник CES-D; состояния когнитивных функций — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест вербальных ассоциаций и проба Шульте; также использовали шкалу оценки общего клинического впечатления CGI. МоСА-тест по-

зволяет объективно оценить такие когнитивные сферы, как внимание, концентрация, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация. Максимальное возможное количество баллов — 30; 26 и более баллов — считается нормальным [33]. Для оценки беглости речи и семантической памяти использовали тест вербальных (литеральных и категориальных) ассоциаций [34]. Литеральные ассоциации оценивались количеством названных слов на букву «Л», категориальные — числом названных животных. Количество названных слов в норме составляет не менее 20. Для определения устойчивости внимания и динамики работоспособности проводили пробу с таблицами Шульте.

Прим 1-м визите определялась возможность включения пациента в исследование в соответствии с критериями включения/исключения. Проводились сбор жалоб, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ магистральных сосудов головы). Диагноз ХИГМ и ее стадия устанавливались в соответствии с существующими критериями [2, 32].

В исследовании проводилось количественное определение маркеров ЭД: активность eNOS иммуноферментным методом с использованием реагентов ELISA Multiscan EX (норма — до 450 пг/мл) и число ЦДЭ в плазме крови по методике J. Hladovec, модифицированной Р.И. Воробьевым. Норма ЦДЭ: 2—4 клетки/100 мкл.

При 2-м визите (через 12 нед приема дивазы) проводили оценку жалоб, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование, аналогичное 1-му визиту. Регистрировались нежелательные явления, оценивалась приверженность лечению (комплаентность). Между 1-м и 2-м визитами проводился телефонный опрос, включающий выяснение побочных явлений, подтверждение правильности приема препарата.

Полученные результаты обрабатывались статистически с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows (5,5), Microsoft Office Excel 2003. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Среди наблюдаемых пациентов были 8 мужчин и 22 женщины. У 10 (33,4%) из них диагностирована начальная стадия ХИГМ, у 20 (66,6%) — стадия умеренно выраженной ХИГМ. До начала курса лечения у больных преобладали проявления церебрального синдрома в виде общей астении, снижения работоспособности, памяти. Также отмечались эмоциональные расстройства в виде лабильности эмоций, тревожности, снижения настроения. Цефалгия имела характер головной боли на-

пряжения и была более выраженной у пациентов с высоким уровнем тревоги и проявлениями депрессии.

Положительная динамика была отмечена у всех наблюдавшихся пациентов (см. таблицу). У пациентов, получавших дивазу, существенно уменьшилась выраженность предъявляемых жалоб, при этом в большей степени улучшения касались жалоб на повышенную утомляемость, головные боли, головокружение, снижение памяти, тревогу, эмоциональную лабильность ($p < 0,05$) (см. таблицу).

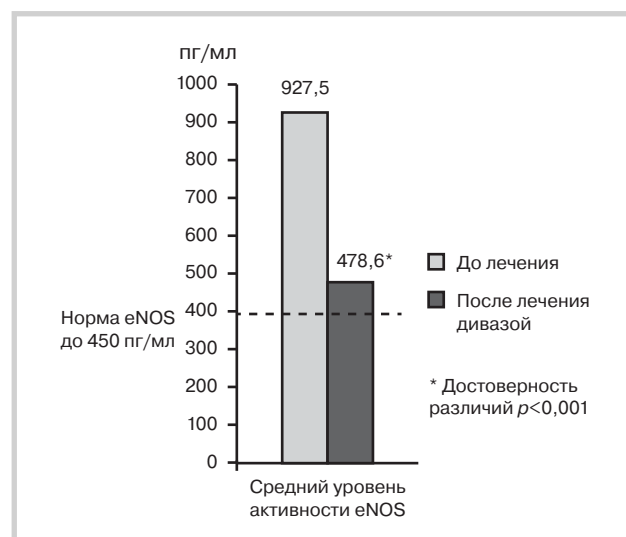
При оценке эмоционального состояния с помощью опросника CES-D до начала лечения у 30% пациентов депрессии не было, у 70% была выявлена легкая депрессия. Исходно средний показатель CES-D в группе наблюдаемых пациентов составил $21,05 \pm 1,1$ балла. Через 12 нед терапии отмечалось достоверное улучшение эмоционального состояния больных в виде снижения показателей CES-D до $16,1 \pm 0,9$ балла ($p < 0,05$). При анализе результатов опросника CES-D в динамике у 56,7% пациентов признаки депрессии отсутствовали, у 43,3% результаты теста соответствовали легкой депрессии.

При оценке когнитивных функций с помощью МоСА-теста до лечения у 40% пациентов патологических изменений не отмечалось, а у 60% больных с ХИГМ были получены результаты, соответствующие умеренным когнитивным нарушениям (УКН). Средний исходный показатель МоСА-теста у этих пациентов составил $22,8 \pm 1,6$ балла. Оценка когнитивных функций на основании МоСА-теста через 12 нед приема дивазы показала их достоверно положительную динамику ($p < 0,05$). Так, результаты теста оказались нормальными у 83,3% наблюдаемых, только у 16,7% продолжали соответствовать УКН. Средний показатель выполнения МоСА-теста у этих пациентов повысился до $27,1 \pm 1,5$ балла ($p < 0,05$).

При оценке речевой активности были зарегистрированы более высокие результаты по сравнению с исходными. При исследовании литеральных вербальных ассоциаций количество слов, начинающиеся на букву «Л», увеличилось в среднем с $8,1 \pm 0,6$ до $12,3 \pm 1,1$ в минуту ($p < 0,05$). При пробе на категориальные вербальные ассоциации отмечалась достоверная положительная динамика, среднее количество слов увеличилось с $15,2 \pm 0,9$ до $20,7 \pm 1,2$ в минуту ($p < 0,05$).

При первичном обращении все пациенты отмечали в разной степени выраженное снижение внимания, неспособность к его длительной концентрации и быструю истощаемость. При проведении пробы Шульте до лечения у 40% пациентов с отсутствием нарушений по результатам МоСа-теста наблюдалось снижение концентрации внимания. У больных с более ранними формами ХИГМ время, затрачиваемое на обработку каждой таблицы, и суммарное время обследования были достоверно меньше, чем при ХИГМ умеренной степени выраженности. Во всех группах респондентов наблюдалась неравномерность темпа выполнения задания, что выражалось в постепенном увеличении времени на поиск чисел от первой до пятой таблицы в среднем на 23%.

По окончании курса лечения дивазой оказалось, что результаты выполнения теста Шульте стали статистически значимо лучше по сравнению с исходными показателями. Наблюдалось сокращение времени выполнения каждой из таблиц, а также прослеживалась равномерность времени, затрачиваемого на поиск чисел в каждой из таблиц на протяжении всего теста ($p < 0,05$). Таким образом,



Оценка уровня активности eNOS (пг/мл).

* — достоверность различий ($p < 0,001$).

по результатам пробы Шульте объективно подтверждалось улучшение внимания и умственной работоспособности.

По данным шкалы CGI, выраженный терапевтический эффект от применения дивазы (значительное улучшение с полным или почти полным регрессом всех симптомов) отмечали 30% пациентов. Умеренный терапевтический эффект (явное улучшение, частичный регресс симптомов) наблюдался у 70% пациентов. Отсутствие изменений или ухудшение состояния в процессе лечения дивазой не отметил ни один из наблюдавшихся пациентов. Побочных действий препарата также не наблюдалось.

Изначально уровень активности eNOS был повышен более чем в 2 раза от нормального и равнялся $927,5 \pm 11,2$ пг/мл (норма — 450 пг/мл). Основываясь на данных о повышении активности eNOS в условиях гипоксии, можно объяснить преобладание исходно высокого уровня этого фермента у обследованных пациентов с ХИГМ и, как следствие, предположить у них гиперпродукцию NO, которая вызывает повреждение и гибель нейронов [35]. После курса лечения дивазой уровень eNOS составил в среднем $478,6 \pm 13,4$ пг/мл, что в 1,93 раза меньше исходного значения ($p < 0,001$) и практически соответствовал нормальным показателям (см. рисунок). Это свидетельствует о нормализации продукции NO в эндотелии церебральных сосудов с меньшим риском его токсических эффектов на ЦНС.

У обследованных больных исходное количество ЦДЭ превышало нормальное (4 клетки/100 мкл). Так, до начала лечения дивазой у 86,5% пациентов было выявлено увеличение количества ЦДЭ до $6,98 \pm 0,52$ клетки/100 мкл (на 74,5% по сравнению с нормой). Как известно, при ХИГМ высвобождение провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, высокоактивных свободных радикалов и острофазных белков оказывает негативное воздействие на сосудистую стенку и клеточные структуры. Происходит повреждение базальной мембраны сосудов, межэндотелиальных контактов и самой эндотелиальной выстилки церебральных сосудов, что сопровождается нарастанием числа ЦДЭ в периферическом кровотоке.

В результате применения дивазы в течение 12 нед у больных выявлено достоверное снижение концентрации ЦДЭ до $4,62 \pm 0,75$ клеток /100 мкл, что оказалось в 1,51 раза ниже исходной величины ($p < 0,05$). Уменьшение количества ЦДЭ к концу наблюдения свидетельствует об уменьшении влияния факторов, повреждающих сосудистую стенку, и благоприятном воздействии лечения [36, 37].

Таким образом, курсовой прием дивазы сопровождался достоверным уменьшением клинических проявлений ХИГМ и положительной динамикой лабораторных маркеров церебральной ишемии и эндотелиальной дисфункции (eNOS, ЦДЭ).

Заключение

На сегодняшний день актуальной является профилактика начальных стадий ХИГМ, когда патологический процесс еще обратим. Регулярное лечение пациентов с ХИГМ до возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (прием антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, ноотропных средств) достоверно снижает вероятность развития ишемического инсульта.

Применение дивазы для коррекции неврологических нарушений у больных с начальными и умеренными проявлениями ХИГМ приводит не только к клиническому улучшению, но и нормализации биомаркеров церебральной ишемии и эндотелиальной дисфункции.

Выводы:

1) На фоне приема дивазы произошло уменьшение таких симптомов ХИГМ, как общая астения, головокружение, головная боль, тревога, снижение памяти и эмоциональной лабильности.

2) Прием дивазы сопровождался улучшением эмоционального состояния больных: к окончанию курса терапии у большей части пациентов не отмечалось тревожно-депрессивных расстройств.

3) Терапия дивазой приводит к увеличению доли пациентов без когнитивных нарушений за счет уменьшения доли больных с умеренными когнитивными нарушениями.

4) Курсовой прием дивазы сопровождается улучшением внимания и умственной работоспособности.

5) Применение дивазы в комплексной терапии ХИГМ не только значительно улучшает клинические симптомы, успокаивает пациента, но и влияет на маркеры эндотелиальной дисфункции: нормализует тонус церебральных сосудов (вазоактивное свойство) и препятствует деэндотелизации (эндотелийпротекторное свойство).

6) Следует отметить, что в период приема дивазы ни у кого из пациентов, получавших курсовое лечение препаратом диваза, не отмечено признаков седативного и миорелаксантного действия, так же как проявлений пристрастия или привыкания к препарату. Не наблюдалось отрицательной динамики лабораторных показателей, отсутствовали случаи лекарственного взаимодействия дивазы с другими препаратами.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова В.И. *Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации*. 2008;194.
- Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. *Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге*. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей». Под ред. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. М.: Медицина; 2005.
- Скворцова В.И., Евзельман М.А. *Ишемический инсульт*. Орел. 2006; 404.
- Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И., Кабанов А.А., Петухов Е.Б., Березов В.П. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001;101:1:41-45.
- Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. *Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия*. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014.
- Афанасьев В.В., Румянцев С.А., Силина Е.В. Патофизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга. *Медицинский Совет*. 2008;9-10:35-39.
- Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач*. 2001;7:3-7.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council : Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37: 1583-1633. doi: 10.1161/01.str.0000223048.70103.f1
- Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:3:4-8.
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and coronary heart disease: A Prospective Follow-Up Study of 14786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation*. 1999;99:9:1465-1472. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1165
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109:27-33. doi: 10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f
- Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга. *Вестник РАМН*. 2004;4:5-10.
- Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота. *Вестник РАМН*. 2000;9:44-48.
- Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражения центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. 2002;7:9-16.
- Forstermann U, Bissel J-P, Kleinert H. Expressional control of the «constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III)». *FASEB J*. 1998;12:773-790.
- Manukhina EB, Malyshev IYu, Smirin BV, Mashina SYu, Saltykova VA, Vanin AF. Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia. *Nitric Oxide*. 1999;3:393-401. doi: 10.1006/niox.1999.0244
- Neubauer JA. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol*. 2001;90:1593-1599. doi: 10.1016/j.resp.2008.10.012
- Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol*. 2000;90:244-254. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01196.x
- Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Мусяенко Ю.И. Основные патофизиологические механизмы ишемии головного мозга. *Медицинские новости*. 2008;1:7-13.

20. Hladovec J. Circulating endothelial cells as sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov.* 1978;27(2):140-144.
21. Траилин А.В., Левада О.А. Белок S100B: нейробиология, значение в неврологической и психиатрической патологии. *Международный неврологический журнал.* 2009;3:1(23):166-172.
22. Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itoharu S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:4037-4042.
doi: 10.1073/pnas.052020999
23. Selinofreud RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:3554-2558.
doi: 10.1073/pnas.88.9.3554
24. Van Eldik LJ, Christie-Pope B, Bolin LM, Shooter EM, Whetsell WO. Neurotrophic activity of S-100 β in cultures of dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain Res.* 1991;542:280-285.
doi: 10.1016/0006-8993(91)91579-p
25. Reeves RH, Yao J, Crowley MR, Buck S, Zhang X, Yarowsky P, Gearhart JD, Hilt DC. Astrocytosis and axonal proliferation in the hippocampus of S100b transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:5359-5363.
doi: 10.1073/pnas.91.12.5359
26. Brewton LS, Haddad L, Azmitia EC. Colchicine-induced cytoskeletal collapse and apoptosis in N-18 neuroblastoma cultures is rapidly reversed by applied S-100 β . *Brain Res.* 2001;912:9-16.
doi: 10.1016/j.bbamcr.2007.01.003
27. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114:4:52-56.
28. Абдурасулова И.Н., Мухин В.Н., Клименко В.М., Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л. Сравнительное исследование эффективности Тенотена, Импазы и Дивазы на модели бета-амилоидной амнезии у крыс. Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2014.
29. Денисова Т.Д., Саликова Л.Р., Лебедева С.А., Текутова Т.В., Бугаева Л.И., Петров В.И., Гурьянова Н.Н., Дугина Ю.Л. Влияние Тенотена и Дивазы на длительность гексеналового сна крыс-самцов в хроническом эксперименте. Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2014.
30. Жавберт Е.С., Гурьянова Н.Н., Суркова Е.И., Дугина Ю.Л., Качаева Е.В., Эпштейн О.И., Мышкин В.А., Гурто Р.В. Исследование влияния Дивазы на процессы перекисного окисления липидов. Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2014.
31. Хейфец И.А., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Дугина Ю.Л. Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата Диваза. Материалы VIII международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак. 2012.
32. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1985;9:1281-1288.
33. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum.* 2011;13:2:82-90.
34. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. М. 2005.
35. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия. *Вестник ВГМУ.* 2003;2:2:5-18.
36. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. AHA/ASA Scientific Statement Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2009;40:2276-2293.
37. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovascular Diseases.* 2008;25:457-507.
doi: 10.1159/000131083