

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Нижегородская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр неврологии»

На правах рукописи

Антипенко Елена Альбертовна

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
(клинико-экспериментальное исследование)

Специальность 14.01.11 – нервные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Максимова Марина Юрьевна

Нижний Новгород – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга.....	17
1.2. Стресс, стрессовая система и компенсаторные процессы при хронической ишемии головного мозга.....	34
1.3. Способы оценки состояния стрессовой системы и компенсаторных процессов.....	43
1.4. Пути воздействия на стрессоустойчивость и компенсаторные процессы.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика клинической части исследования.....	55
2.2. Характеристика экспериментальной части исследования.....	77
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВЫРАЖЕННОСТЬ, ХАРАКТЕР И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОГНИТИВНЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	
3.1. Особенности клинической картины при дисциркуляторной энцефалопатии первой стадии.....	90
3.2. Особенности клинической картины при дисциркуляторной энцефалопатии второй стадии.....	99
3.3. Особенности клинической картины при дисциркуляторной энцефалопатии третьей стадии.....	106
3.4. Особенности когнитивных функций, выявленные у больных с различными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии.....	111

3.5. Особенности эмоциональных нарушений, выявленные у больных с различными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии.....	114
3.6. Приверженность больных с дисциркуляторной энцефалопатией к соблюдению рекомендаций по профилактике инсульта.....	117
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МНОГОУРОВНЕВОЙ СТРЕССОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	
4.1. Психоэмоциональная составляющая стрессовой системы при дисциркуляторной энцефалопатии.....	124
4.2. Поведенческие реакции при дисциркуляторной энцефалопатии.....	125
4.3. Показатели вегетативной регуляции при дисциркуляторной энцефалопатии.....	128
4.4. Устойчивость к гипоксии при дисциркуляторной энцефалопатии.....	130
4.5. Стрессовые реакции крови при дисциркуляторной энцефалопатии.....	131
4.6. Состояние эндогенной системы антиоксидантной защиты при дисциркуляторной энцефалопатии.....	135
4.7. Роль стресса в компенсаторно-приспособительных процессах при хронической ишемии головного мозга	
4.7.1. Показатели стрессовой реакции и компенсаторно-приспособительных процессов у экспериментальных животных в условиях хронической ишемии головного мозга.....	137
4.7.2. Взаимосвязь между показателями стрессовой реакции и клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии.....	139

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКЦИОННОЙ И АНТИСТРЕССОВОЙ ТЕРАПИИ НА КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

5.1. Влияние нейропротекционной и антистрессовой терапии на клинические характеристики и структурные изменения головного мозга при экспериментальной хронической ишемии головного мозга.....	146
5.2. Влияние нейропротекционной и антистрессовой терапии на компенсаторные процессы у экспериментальных животных.....	153
5.3. Динамика неврологической симптоматики у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при применении нейропротекционной и антистрессовой терапии.....	156
5.4. Влияние нейропротекционной и антистрессовой терапии на характер течения дисциркуляторной энцефалопатии.....	169
5.5 Динамика показателей многоуровневой стрессовой системы при применении нейропротекционной и антистрессовой терапии.....	173
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	192
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	213
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	218
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	219

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы диагностики, клиники и лечения дисциркуляторной энцефалопатии широко обсуждаются в отечественной и в зарубежной печати. При этом вопросы оптимизации патогенетической терапии этого заболевания остаются далекими от разрешения. Значимость проблемы обусловлена широкой распространенностью заболевания, в том числе у лиц трудоспособного возраста, неуклонно прогрессирующим течением и повышенным риском развития инсульта у пациентов данной категории. При дисциркуляторной энцефалопатии основными направлениями терапевтических мероприятий являются общетерапевтические воздействия и меры по предотвращению развития и прогрессирования сосудистой деменции [499].

Медикаментозная защита головного мозга от гипоксии – одно из основных терапевтических направлений в лечении цереброваскулярной патологии, имеющее наибольшее значение при острых нарушениях мозгового кровообращения [36]. Целью нейропротекции является предотвращение или ослабление реализации звеньев патобиохимического каскада и защита нейронов от необратимых изменений. [337, 411, 491], что актуально и при хронической цереброваскулярной патологии.

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин смертности и инвалидности в мире. По данным ВОЗ, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний умирают около 5 млн. человек [464]. Показатели смертности от цереброваскулярных заболеваний в России одни из самых высоких в мире и имеют тенденцию к увеличению, являясь лидирующей причиной инвалидизации населения. За последние 15 лет они выросли на 18% и достигли 280 человек на 100 тысяч населения [122, 283, 293]. Важнейшим достижением последнего десятилетия стало изменение системы медицинской помощи больным инсультом, а также разработка и внедрение

основополагающих направлений профилактики с позиций доказательной медицины. Вместе с тем, в реальной практике результаты не всегда отвечают ожиданиям, заболеваемость цереброваскулярной патологией сохраняется на высоком уровне.

Помимо инсульта, внимание исследователей привлекают хронические формы нарушений мозгового кровообращения, которые сопровождаются двигательными, координаторными, когнитивными нарушениями, ухудшающими качество жизни больных.

Хронические нарушения мозгового кровообращения – одна из наиболее частых нозологий в неврологии, в том числе у лиц трудоспособного возраста. В настоящее время известны основные звенья патогенеза ишемии головного мозга, на основе системного методологического подхода сформулированы теоретические концепции нарушений мозгового кровообращения [70, 120, 266]. Тем не менее, эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий у этой категории больных остается недостаточной [292, 316, 381]. Это связано как с низкой приверженностью пациентов к лечению, так и с неадекватным подбором лекарственных средств, не учитывающих индивидуальные особенности компенсаторных возможностей больного [63, 66, 73].

Целью лечения хронических нарушений мозгового кровообращения является стабилизация состояния пациентов, приостановление процесса ишемизации мозга, замедление темпов прогрессирования заболевания, профилактика первичного и повторного инсульта, терапия основных фоновых заболеваний и сопутствующих соматических процессов. Один из ключевых моментов терапии – активация саногенетических механизмов компенсации нарушенных функций [255], которые представляют собой совокупность защитных, приспособительных и компенсаторных реакций, способствующих выздоровлению или реабилитации больных через утилизацию резервов самого организма, восполняемых и повышаемых оптимальной терапией [272]. При хронической патологии долговременные компенсаторные процессы нередко в

течение многих лет поддерживают жизнедеятельность больного организма [319].

Современные подходы к профилактике развития и прогрессирования нарушений мозгового кровообращения, помимо популяционных вмешательств, базируются на стратегии факторов высокого риска [255, 340]. В настоящее время разработаны основополагающие превентивные направления, включающие использование антигипертензивных, антитромботических, гиполипидемических средств, применение которых ассоциируется с существенным снижением заболеваемости инсультом, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена эффективность этих же классов лекарственных средств в профилактике развития и прогрессирования когнитивных нарушений, составляющих ядро клинической картины хронической недостаточности мозгового кровообращения и в значительной степени определяющих качество жизни пациентов [341, 344].

Одновременно продолжают исследования новых факторов риска цереброваскулярных заболеваний и подходов к их коррекции [311]. Помимо основных факторов риска, таких как артериальная гипертензия и атеросклероз, выделяют ряд дополнительных: нарушения сердечного ритма, болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения, аномалии сосудов, наследственные ангиопатии, венозная патология, компрессия сосудов, артериальная гипотензия, церебральный амилоидоз, сахарный диабет, васкулиты, заболевания крови, наличие которых значительно отягощает течение хронической ишемии головного мозга. В число дополнительных факторов риска все чаще включают хронический стресс, снижающий неспецифическую резистентность организма [167].

Гипотетически надежды на улучшение ситуации связывают с персонализацией профилактики, которая возможна при учете индивидуального профиля стрессоустойчивости, резервов компенсации и приспособления.

Перспективным представляется исследование связи цереброваскулярных расстройств с индивидуальными особенностями стрессовой системы, что

позволит персонифицировать подходы к профилактике развития и прогрессирования нарушений мозгового кровообращения [192].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тесная взаимосвязь хронической цереброваскулярной недостаточности и стресса как в психологическом, так и в физиологическом аспектах [108, 354]. Стресс выступает в качестве фактора риска возникновения и прогрессирования хронической недостаточности мозгового кровообращения [110, 165].

Известно, что при схожих изменениях сосудистого русла и мозговой ткани возможны различные варианты течения цереброваскулярной недостаточности [92, 258, 407, 398]. Это связано, по-видимому, с различным уровнем компенсаторных возможностей и стрессоустойчивости организма. В работах В.В. Алферовой (2010), В.И. Скворцовой (2011) доказывается необходимость оценки индивидуальных компенсаторных возможностей организма в остром и восстановительном периодах инсульта. При этом подчеркивается ведущая роль нейрогуморальных механизмов в реализации компенсаторно-приспособительных реакций [13, 313].

Многосиленные экспериментальные данные указывают на связь стресса и ишемии мозга подтверждаются экспериментальными работами. Так, было показано, что особи, обладающие высокой стрессоустойчивостью, в меньшей степени подвержены развитию цереброваскулярной патологии [87]. В то же время снижение эффективности центральных механизмов регуляции артериального давления и коллатерального церебрального кровотока (утрата реактивности крупных артерий мозга), обусловленное психоэмоциональным стрессом, приводит к неблагоприятному исходу последующего ишемического инсульта [193].

Хронический стресс приводит к истощению стресс-лимитирующих систем, что является одной из закономерностей развития болезни, и снижает компенсаторные возможности организма [284, 334]. В свою очередь, длительное существование головного мозга в условиях недостаточности

кровоснабжения ослабляет устойчивость индивидуума к стрессу и способствует дальнейшему усугублению патологического процесса [14, 192].

Терапевтическая тактика при воздействии на компенсаторные процессы во многом определяется их значением как основного объекта лечебных мероприятий, направленных на функциональную реабилитацию, особенно в тех случаях, когда полное восстановление невозможно. Прогнозируется соотношение ожидаемой степени компенсации функции и возможных нарушений жизнедеятельности вследствие либо перенапряжения компенсирующих систем, либо в связи с тем, что развитие стрессовой реакции приводит к вторичным патологическим изменениям [49].

В настоящее время активно исследуются стрессовые реакции при острой цереброваскулярной патологии [13]. Выявлены особенности нейрогуморальной регуляции стресса у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии [279]. Однако состояние многоуровневой стрессовой системы на различных клинических стадиях хронической цереброваскулярной недостаточности требует уточнения.

Между тем, сложное многоуровневое взаимодействие стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем определяет реактивность организма, выработку и поддержание компенсаторно-приспособительных механизмов и, соответственно, может оказывать влияние на патокинез заболевания. Функционирование головного мозга в условиях хронической недостаточности кровоснабжения неизбежно влияет на деятельность центральных регуляторных механизмов стресс-реакции. В связи с этим можно предполагать, что при хронической ишемии головного мозга запускается комплекс механизмов, активирующих или ослабляющих стрессовые реакции, направленные на приспособление к имеющимся условиям существования. Происходит снижение компенсаторных возможностей вследствие длительного воздействия такого стрессорного фактора как ишемия, ослабляется неспецифическая стрессоустойчивость индивидуума, что способствует дальнейшему усугублению патологического процесса. Нарушается баланс

стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов, необходимый для выработки приспособительных реакций. В конечном итоге это приводит к истощению компенсаторно-приспособительных механизмов, что проявляется либо острой сосудистой катастрофой – инсультом, либо развитием сосудистой деменции [306, 307, 541].

Гипотетически предполагается, что оптимизация состояния стрессовой системы организма может позитивно влиять на течение заболевания. Вместе с тем, воздействие на компенсаторные процессы путем уменьшения проявлений стресса может быть эффективным только при условии четкого представления о состоянии центральных и периферических звеньев стрессовой системы у конкретного пациента [21]. Соотношение компенсаторно-приспособительного и разрушительного эффекта воздействия на организм в физиологии обозначается как «цена адаптации». Сходное понятие «резерв адаптации» было введено в кардиологии для обозначения скрытых резервов организма, которые возможно активировать лечебными мероприятиями [242, 284, 308]. В экспериментальных и клинических работах было показано, что применение препаратов стресс-лимитирующего действия позволяет минимизировать дисбаланс стрессовых и стресс-лимитирующих реакций при активации компенсаторных реакций и «резервов адаптации» [194, 241, 333].

Метаболическое обеспечение компенсаторных процессов является необходимым условием поддержания гомеостатического равновесия при хронической патологии. Поэтому в тех случаях, когда гиперфункция компенсирующих структур требует существенных дополнительных затрат энергии, необходимой для становления долговременной и устойчивой компенсации, неспецифическая цитопротекция выступает в роли антистрессовой терапии [291].

Между тем, препараты антистрессорного действия пока не находят широкого применения при лечении хронической ишемии головного мозга. Применение в практической неврологии комплексной непрерывной нейропротекции повышает эффективность воздействия на основные

неврологические проявления дисциркуляторной энцефалопатии, но не изменяет неуклонно прогрессирующего течения заболевания, приводящего к неизбежным тяжелым клиническим исходам [122, 292, 317]. Возможно, это связано с тем, что при планировании и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с хронической ишемией головного мозга не учитываются индивидуальные особенности функционирования многоуровневой стресс-реализующей системы, которые определяют стрессоустойчивость и компенсаторные возможности индивидуума.

Влияние нейропротективной терапии и препаратов неспецифического цитопротективного действия на состояние стрессовой системы при хронической ишемии головного мозга изучено недостаточно. Не разработана стратегия применения антистрессовой терапии у пациентов с различной степенью выраженности хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Цель исследования: определить клиническую, патогенетическую и прогностическую роль системной стрессовой реакции при хронической ишемии головного мозга.

Задачи исследования:

- 1) Изучить особенности клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии и оценить изменение когнитивных функций, эмоциональных, поведенческих и вегетативных реакций при различных стадиях заболевания.
- 2) Установить взаимосвязь между тяжестью дисциркуляторной энцефалопатии и состоянием многоуровневой стрессовой системы.
- 3) Исследовать состояние стрессовой системы у экспериментальных животных в условиях моделирования хронической ишемии головного мозга.
- 4) Изучить влияние применения лекарственных средств антистрессового действия на выраженность клинических проявлений и характер течения дисциркуляторной энцефалопатии.

5) Разработать подходы к профилактике состояний нейропсихологической дизадаптации и повышению стрессоустойчивости при хронической ишемии головного мозга.

Научная новизна

Впервые на основе методологии системного подхода разработана концепция патогенетической роли многоуровневой стрессовой системы в развитии хронической ишемии головного мозга.

Обоснована необходимость индивидуализированной оценки состояния стрессовой системы и обеспечения стрессоустойчивости при хронической ишемии головного мозга.

Проведена оценка взаимосвязи когнитивных функций, эмоциональных, поведенческих и вегетативных реакций при различных стадиях заболевания.

Впервые исследованы выживаемость и показатели компенсаторных процессов у экспериментальных животных в отдаленном периоде хронической ишемии головного мозга, в том числе при применении нейропротекционной и антистрессовой терапии.

Проанализировано влияние антистрессовой терапии на выраженность клинической симптоматики и показатели стрессовой реакции при дисциркуляторной энцефалопатии.

Впервые разработаны подходы к профилактике состояний нейропсихологической дизадаптации и повышению стрессоустойчивости при хронической ишемии головного мозга.

Разработаны рекомендации по применению антистрессовой терапии в зависимости от индивидуальных особенностей стрессовой реакции (патент на изобретение № 2371193, 2009 г.). Предложен способ исследования межполушарной слуховой асимметрии (патент №2318430, 2006) у пациентов с хронической ишемией головного мозга, способ оценки функции коры надпочечников (патент № 2466410, 2012) путем исследования адаптивных реакций крови.

Теоретическая значимость и практическая ценность

Показано, что эмоциональные нарушения являются ранним клиническим проявлением дисциркуляторной энцефалопатией, оказывающим влияние на когнитивные функции и стрессоустойчивость пациентов.

Установлены основные варианты эмоционально-личностных и когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии, ассоциированные со стадией заболевания и выраженностью стрессовой реакции.

При анализе когнитивных функций необходимо использовать набор тестов, позволяющих оценить качественные и количественные параметры когнитивных и эмоциональных нарушений, так как скрининговые шкалы не отражают выраженность их, особенно на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии.

Обоснована необходимость включения в общую оценку состояния больных с дисциркуляторной энцефалопатией исследования эмоциональных нарушений, когнитивного статуса и показателей стрессовой системы для получения объективной оценки индивидуальной стрессоустойчивости пациента с дисциркуляторной энцефалопатией.

Выявлено, что по мере прогрессирования хронической ишемии мозга наблюдается снижение стрессоустойчивости и компенсаторных возможностей.

Доказана целесообразность включения в терапию дисциркуляторной энцефалопатии препаратов антистрессового действия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хроническая ишемия мозга сопровождается дисрегуляцией стрессовой системы, что способствует снижению компенсаторных возможностей и развитию нейропсихологических нарушений.
2. Эмоционально-личностные нарушения выявляются уже при ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии, снижая стрессоустойчивость

пациентов, выраженность этих нарушений зависит от тяжести заболевания.

3. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при хронической ишемии мозга характеризуются полиморфизмом нейропсихологических и соматовегетативных проявлений, что отражает дизрегуляцию стрессовой системы.
4. Исследование параметров стрессовой реакции и применение набора тестов для качественной и количественной оценки эмоциональных и когнитивных нарушений позволяет получить данные о течении хронической ишемии мозга на системном уровне.
5. Интегративная оценка показателей многоуровневой стрессовой системы позволяет выявить индивидуальные особенности стрессовой реакции и определить возможности терапевтических мероприятий, направленных на повышение стрессоустойчивости у больных с хронической ишемией головного мозга.
6. Оптимизация деятельности многоуровневой стрессовой системы повышает компенсаторные возможности при хронической ишемии головного мозга.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований используются в учебном процессе кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии, кафедры физиологии и биохимии человека и животных Нижегородского Государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Применение антистрессовых препаратов внедрено в лечебный процесс в неврологической клинике Областной клинической больницы им. Н. А. Семашко, в неврологическом отделении Нижегородской городской клинической больницы № 3.

Внедрены в экспериментальную и клиническую практику «Способ оценки межполушарной слуховой асимметрии» (патент на изобретение №2318430, 2006), «Способ выбора тактики лечения при хронической ишемии головного мозга» (патент на изобретение № 2371193, 2009 г.) и «Способ оценки функции коры надпочечников» (патент на изобретение №2466410, 2012 г.).

Апробация

Апробация работы проведена на совместном заседании сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии, отделения лучевой диагностики, нейрохирургического отделения, научно-консультативного отделения, научно-координационного отдела, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории кардионеврологии, лаборатории ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии, лаборатории экспериментальной нейрцитологии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, а также сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета повышения квалификации врачей ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ 15 октября 2014 года (протокол № 9).

Основные результаты исследования и положения диссертации доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде неврологов в Ярославле (2006 г.); на VIII Всемирном конгрессе «International Society of Adaptive Medicine» в Москве (2006 г.); на VII, VIII и IX Международных научно-практических конференциях «Здоровье и образование в XXI веке» в Москве (2006 – 2008г.г.); на II Российском Международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» в Санкт-Петербурге (2007 г.); на XX съезде физиологического общества им. И. П. Павлова в Москве (2007 г.); на XV и XVI Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» в Москве (2008, 2009 гг.); на

XIV Всемирном конгрессе по психофизиологии «The olympics of the Brain» в Санкт-Петербурге (2008 г.); на XIV Международном симпозиуме «Эколого-физиологические аспекты адаптации» в Москве (2009 г.); на X Всероссийском съезде неврологов в Нижнем Новгороде (2012 г.); на I и II Национальных конгрессах «Кардионеврология» в Москве (2008, 2012 гг.); региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической неврологии» в Нижнем Новгороде (2012 г.); Международном курсе «Nexus Medicus» в Ульяновске (2013 г.); V Международном конгрессе «Нейрореабилитация 2013» в Москве, VI Международном конгрессе «Нейрореабилитация 2014» в Москве, Всероссийском конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» в Казани (2014), Всемирном конгрессе «World Congress of Stroke» в Стамбуле (2014).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 57 научных сообщения в медицинских изданиях, в том числе 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, монографии «Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции» и «Хроническая ишемия мозга: выживание и восстановление». Получены 3 патента на изобретения: «Способ исследования межполушарной слуховой асимметрии» (патент №2318430, 2006); «Способ выбора тактики лечения у больных с хронической ишемией головного мозга» (патент № 2371193, 2009), «Способ оценки функции коры надпочечников» (патент № 2466410, 2012).

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 305 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 580 источников: 393 отечественных и 187

иностраных. Текст диссертации содержит 73 таблицы и проиллюстрирован 10 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга

В структуре сосудистых заболеваний головного мозга занимает существенное место хроническая прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения, к которой относятся начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия и сосудистая деменция [255].

В отечественной литературе для обозначения медленно прогрессирующей хронической недостаточности кровоснабжения мозга наиболее часто используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия», предложенный Г.А. Максудовым в 1957 г. Термин «дисциркуляторная» отражает патогенез заболевания (основой изменений в мозге является нарушение его кровоснабжения), а определение «энцефалопатия» указывает на патологию головного мозга (диффузные изменения ткани мозга).

ДЭ включена в отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного мозга [388]. В Международной классификации болезней (МКБ-10) термину ДЭ соответствует синдром хронической ишемии головного мозга. Клиническими проявлениями этого состояния являются нейропсихологические и неврологические нарушения на фоне диффузных или многоочаговых изменений головного мозга, являющихся следствием прогрессирующей

сосудисто-мозговой недостаточности или повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК), что соответствует понятию ДЭ в отечественной классификации [215].

Современные представления об этиологии и патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии

Этиологическими факторами развития ДЭ наиболее часто являются артериальная гипертония (АГ), атеросклероз (АС), и их сочетание, а также нарушения венозного оттока, сахарный диабет. Другие заболевания значительно реже являются причиной развития ДЭ [69, 72]. Нарушения сердечного ритма, болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения, наследственные ангиопатии, артериальная гипотензия, церебральный амилоидоз, васкулиты, заболевания крови рассматриваются как дополнительные причины, отягощающие течение хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) [255].

Недостаточность кровоснабжения мозга, обусловленная длительной и стойкой патологией сердца, в последние годы стала обозначаться как «кардиогенная энцефалопатия». Этот вариант энцефалопатии может развиваться вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, приобретенных пороков и при протезировании клапанов сердца [366, 399].

Существенный вклад в развитие острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения в молодом возрасте вносит наследственно обусловленная патология соединительной ткани [309].

Кроме того, все чаще обращается внимание на значение хронического стресса как причины развития хронической недостаточности мозгового кровообращения [8, 107, 108, 167, 355]. Стресс рассматривается как один из ведущих факторов декомпенсации сосудистой патологии головного мозга [266, 312].

Внимание исследователей привлекают вопросы генетической предрасположенности к НМК [402, 411, 413]. На кафедре фундаментальной и клинической неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова совместно с отделом молекулярных основ генетики человека Института молекулярной генетики РАН проводилось полногеномное сканирование для определения индивидуального генетического риска развития инсульта у славян из московской популяции. В результате исследования выявлен ДНК-маркер rs1842993 в перичентромерной области хромосомы 7, ассоциированный с развитием кардиогенного эмболического инсульта [386]. Активно изучаются возможности генетического скрининга, при этом подчеркивается общность кардиальной и церебральной патологии [242, 350, 374, 441, 442]. Исследование генетических факторов развития НМК представляется особенно важным в фармакогенетическом аспекте. Так, было обнаружено, что генетические вариации влияют на метаболизм лекарственных веществ, риск возникновения побочных реакций и фармакодинамику [504].

Широкая распространённость АГ и АС, увеличение продолжительности жизни больных, в том числе с тяжёлым течением АГ, а также эффективная терапия гипертонических церебральных кризов, позволяющая предупреждать развитие острых, в том числе повторных НМК, приводят к увеличению удельного веса ДЭ в общей структуре сосудистой патологии головного мозга.

В связи с этим хроническая недостаточность кровоснабжения мозга (ХНКМ) на сегодняшний день является одной из наиболее распространенных форм НМК. Так, по данным профилактических осмотров населения, в Российской Федерации ХНКМ выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20–30% случаев и составляет не менее 700 на 100 000 населения, ежегодно регистрируется 3–5 случаев заболевания на 1000 населения [341]. При этом отмечается тенденция к развитию заболевания в более молодом возрасте [17, 23, 91, 210].

Важный вклад в становление представлений о воздействии АГ на головной мозг внесли исследования, выполненные в Научном центре неврологии РАМН, в результате которых разработаны концепции гипертонической и атеросклеротической ангиопатии, гипертонической и атеросклеротической ангиоэнцефалопатии [189]. При исследовании сосудистой системы головного мозга при АГ выявляются адаптивные, острые деструктивные и репаративные изменений сосудов, имеющие различный морфо - и патогенез и различную локализацию [190, 226].

При АГ наиболее характерные изменения разворачиваются в интрацеребральных артериях и в сосудах микроциркуляторного русла, а также в артериях поверхности мозга (экстрацеребральных артериях). Длительное и стойкое повышение АД приводит к адаптивным изменениям в виде гипертрофии средней (мышечной) оболочки и гиперэластоза, склероза стенок артерий. Деструктивные процессы проявляются изменениями, обусловленными плазморрагией в стенку сосудов и первичным некрозом миоцитов средней оболочки интра- и экстрацеребральных артерий. Репаративные процессы могут сопровождаться формированием новых сосудов в измененных артериях с облитерированными и суженными просветами [69]. Этот процесс неоваскулогенеза также относится к адаптивным и отражает восстановление кровотока в измененных артериях.

Больные с мягкой и умеренной АГ составляют основную массу больных, у которых АГ приводит к развитию гипертонической ДЭ. Больные с мягкой АГ составляют 75% от общего числа больных с АГ, поэтому без решения проблемы выявления и лечения больных с мягкой АГ невозможно добиться снижения сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных АГ [262].

В последние годы большое значение при АГ придаётся особенностям суточной variability АД. Установлено, что у многих больных с АГ, осложнившейся развитием сосудистой патологии головного мозга, имеются нарушения нормального циркадного ритма АД, проявляющиеся повышенной variability АД в течение суток и повышением АД в ночное время.

При длительно существующей АГ происходит ремоделирование сосудов, что изменяет возможности ауторегуляции мозгового кровотока, сдвигая его границы в сторону более высоких значений АД. Это, в свою очередь, ограничивает способности сосудов к расширению, что может привести к развитию гипоперфузии и ишемии мозга даже при небольшом снижении перфузионного давления на фоне гипотензивной терапии. В связи с этим современное понимание основной цели гипотензивной терапии заключается не только в необходимости снижения повышенного АД, но, прежде всего, - в предупреждении осложнений, в первую очередь защите головного мозга, и увеличении продолжительности и улучшении качества жизни больных. Формулировка «снижение АД» подразумевает не нормализацию, а оптимизацию его, т.е. достижение такого уровня АД, который не сопровождается ухудшением перфузии «органов-мишеней» АГ. Это обстоятельство особенно важно учитывать при лечении пациентов с хроническими формами сосудистой патологии головного мозга. Изучение функциональных возможностей мозговой гемодинамики показало, что при гипертонической ДЭ без признаков истощения сосудисто-мозгового резерва снижение систолического АД на 15-20% и диастолического АД на 15% от исходного уровня не приводит к развитию гипоперфузии мозга. В случаях выявления нарушений сосудисто-мозговой реактивности снижение систолического АД не должно превышать 15%, снижение диастолического АД - 10%. Увеличение степени снижения АД – более 25-30% - приводит к снижению мозговой перфузии и развитию церебральной симптоматики [93, 365].

Избыточное снижение АД в ночное время на фоне гипотензивной терапии приводит к гипоперфузии головного мозга и развитию малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга, в том числе и бессимптомных [509, 567].

На тяжесть клинической симптоматики и быстроту прогрессирования недостаточности кровоснабжения мозга при гипертонической ДЭ значительное влияние оказывают гипертонические церебральные кризы, составляющие 13-

15% всех острых НМК и развивающиеся на фоне дополнительного значительного повышения АД [72].

Важное место среди проявлений гипертонической ДЭ занимают гипертонические малые глубинные (лакунарные) инфаркты, возникающие при гипертонических стенозах и окклюзиях интрацеребральных артерий [247] и составляющие большинство инфарктов, развивающихся при тяжёлом кризовом течении АГ [231]. Термин малый глубинный (лакунарный) инфаркт отражает одну из главных особенностей его морфологического субстрата – образование полости (лакуны), формирующейся в процессе организации инфаркта. При локализации малых глубинных инфарктов в функционально значимых областях мозга (внутренняя капсула, основание моста мозга, таламус) развиваются неврологические синдромы, получившие название лакунарных синдромов, среди которых наиболее часто встречаются: «чисто двигательный инсульт», «чисто чувствительный инсульт», «атактический гемипарез» и др. [169, 446]. Однако малые глубинные (лакунарные) инфаркты, локализующиеся в функционально «немых» областях, к которым относятся, например, некоторые отделы белого вещества полушарий большого мозга, клинически, как правило, протекают бессимптомно и могут стать случайной находкой при КТ-, МРТ- или патоморфологическом исследовании мозга [231, 247].

Не менее частой, чем АГ, причиной ХНКМ является АС артерий мозга. Атеросклероз артерий мозга характеризуется комплексом деструктивных и репаративных изменений, развивающихся в артериях мозга при атеростенозе, атерооблитерации, артерио-артериальной эмболии, а также адаптивными изменениями сосудов [115]. Стеноз внутренней сонной артерии, достигающий степени 70% и более, считается гемодинамически и патогенетически значимым. При такой степени стеноза уменьшается объемный кровоток, который не компенсируется за счет усиления сердечной деятельности [362, 394]. Пациенты с атеростенозом артерий головного мозга крайне чувствительны к артериальной гипотензии, развитие которой приводит к падению мозгового кровотока и нарастанию ишемии головного мозга [23, 128]. При АТ

церебральных сосудов мозговой кровотока зависит не только от выраженности стеноза и структуры атеросклеротической бляшки, но и от состояния коллатерального кровообращения, гемодинамического резерва и других факторов. Атеростеноз артерий головного мозга приводит к острым НМК, а также является причиной постепенного нарастания неврологических и психических нарушений вследствие длительной недостаточности кровоснабжения его.

*Патофизиологические аспекты изучения недостаточности
кровоснабжения головного мозга при артериальной гипертонии*

Значительный вклад в понимание патогенеза изменения сосудов и ткани мозга как при резком повышении АД в момент гипертонического церебрального криза, так и при длительном течении АГ, приводящей к развитию гипертонической ДЭ, внесли экспериментальные исследования [86].

На различных экспериментальных моделях АГ, в том числе у крыс с наследственной спонтанной АГ, изучались наиболее ранние изменения в артериях мозга, возникающие при гипертонических церебральных кризах, а также стадийность вовлечения в патологический процесс сосудов различных областей головного мозга при АГ. Это сопровождается развитием отека головного мозга, преимущественно в белом веществе полушарий большого мозга. При гипертоническом церебральном кризе артерии конвексимальной поверхности мозга вначале сужаются, а затем происходит расширение отдельных их сегментов, что является проявлением начинающегося срыва ауторегуляции мозгового кровотока [404]. Реакция различных артерий мозга на резкое повышение АД неравномерна, наиболее уязвимыми в этом отношении становятся мелкие артерии и артериолы конвексимальных отделов полушарий, а также сосуды-анастомозы в областях смежного кровоснабжения [69, 85].

Белое вещество головного мозга в большей степени, чем серое, страдает от нарушения мозгового кровотока при повышении АД. В сосудах белого вещества головного мозга, в отличие от сосудов, кровоснабжающих кору, не

происходит смены первичного увеличения кровотока его нормализацией или снижением. Это связано с особенностями строения артерий белого вещества, их иннервацией и строением самого белого вещества, что способствует большему распространению отека в белом веществе головного мозга. Установлено, что степень нарушения гематоэнцефалического барьера и отека мозга при гипертонических церебральных кризах зависит от степени, быстроты, продолжительности повышения и величины АД [86].

Ремоделирование сосудов при стойкой и длительной АГ приводит к повышению устойчивости сосудистой стенки к высокому давлению, а также увеличивает толерантность гематоэнцефалического барьера. Адаптивная гипертрофия средней оболочки сосудистой стенки и изменение величины просвета сосуда в первую очередь развивается в мелких сосудах. Развивающееся при резком повышении АД нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера усиливает явления отека мозга. Затруднение венозного оттока крови из мозга способствует увеличению содержания воды в ткани мозга при экспериментальном отеке, вызванном резким повышением АД. При этом распределение жидкости в мозговой ткани может происходить неравномерно [426].

Более сложными являются механизмы изменения головного мозга и его сосудов при длительно существующей АГ. Установлено частое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера в белом веществе, что приводит к поступлению в него жидкости и распространению белков плазмы крови. Предполагают, что персистирующий отек может лежать в основе изменения белого вещества при длительной АГ. Кроме того, богатая белком жидкость, содержащая противомиелиновые и противоглиальные антитела, может оказывать дополнительное повреждающее воздействие на миелин и нейроглию [86].

На модели наследственной спонтанной АГ у крыс были изучены изменения сосудов и ткани мозга, а также проницаемость гематоэнцефалического барьера для разных компонентов плазмы крови [450,

513]. При светооптическом и электронно-микроскопическом исследовании обнаружены фибриноидный некроз стенок интрацеребральных артерий, часто с формированием микроаневризм и окклюзией просвета артерий тромбами, развитие шаровидных гематом и малых инфарктов в ткани мозга [513].

На экспериментальных моделях показано, что при длительной АГ происходит изменение архитектоники сосудистого русла мозга: уменьшается просвет сосудов, увеличивается сопротивление вследствие утолщения их стенок с последующей окклюзией части артериол. Обнаруживается уменьшение числа и диаметра пиальных артерий различного калибра, что может приводить к образованию локальных областей ишемии мозга [203]. У крыс с наследственной спонтанной АГ по мере стабилизации высоких цифр АД (свыше 200 мм рт. ст.) наблюдалось снижение мозгового кровотока, особенно в лобных долях. Это согласуется с клиническими данными исследования мозгового кровотока у больных с длительно существующей АГ [505].

В патогенезе ХНКМ большое значение имеет состояние гемореологии, гемостаза и антитромбогенной активности эндотелия артерий мозга. Исследованиями Научного центра неврологии РАМН разработана концепция комплекса универсальных патогенетических механизмов дизрегуляции гемореологии, гемостаза и антитромбогенной активности сосудистой стенки, лежащей в основе тромбо- и атерогенеза. Существующее многообразие патологических паттернов и вариантов функционирования этих систем обосновывает индивидуальный подход при назначении антиагрегантной терапии [338, 348].

Хроническая недостаточность кровоснабжения мозга приводит к снижению содержания кислорода и глюкозы в крови, развитию окислительного стресса, к сдвигу метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидозу, гиперосмолярности, склонности к тромбообразованию, деполяризации клеточных мембран, активации микроглии, синтезу нейротоксинов [34, 120, 471, 493].

Хроническая ишемия мозга сопровождается активацией генов раннего реагирования, которые принимают участие в развитии отсроченной гибели нейронов – апоптоза [120, 573]. В этих процессах также участвуют воспалительные цитокины и некоторые молекулы клеточной адгезии, которые инициируют воспаление в мозговой ткани, нарушение микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера [500]. Следствием экспрессии генов раннего реагирования может являться образование факторов транскрипции и стрессовых белков, которые способны повышать устойчивость ткани мозга к ишемии. Вместе с тем, показано, что хроническая ишемия мозга способствует развитию и прогрессированию дегенеративных изменений [440, 451, 464, 524].

Клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии

В клинической картине ДЭ выделяют несколько основных синдромов: цефалгический; вестибуломозжечковый (головокружение, пошатывание, неустойчивость при ходьбе); экстрапирамидный (тремор головы, пальцев рук, гипомимия, мышечная ригидность, олигокинезия, брадикинезия); пирамидный; сосудистой деменции (нарушение памяти, интеллекта, эмоциональной сферы); психопатологический (психоорганический), псевдобульбарный (дисфония, дизартрия, дисфагия, "наильственный" смех и плач, симптомы орального автоматизма, повышение глоточного и нижнечелюстного рефлекса) [127, 354]. Чаще на практике встречается сочетание нескольких клинических симптомов у одного пациента.

При ДЭ принято выделять три стадии. В первой стадии ДЭ у больных преобладает субъективная симптоматика. При этом, как и при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга, у них отмечаются жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти и работоспособности. Однако субъективные симптомы при дисциркуляторной энцефалопатии, как правило, постоянны, не проходят после отдыха.

Объективно выявляется «рассеянная микроочаговая симптоматика» в виде асимметрии носогубных складок, девиации языка, анизорефлексии и др.

Во второй стадии отмечается нарастание неврологической симптоматики с развитием экстрапирамидного, псевдобульбарного, вестибуломозжечкового синдрома. Когнитивные нарушения достигают умеренной степени. Появляются признаки профессиональной и социальной дезадаптации.

Третья стадия проявляется сочетанием нескольких неврологических синдромов. Социальная дезадаптация больных связана с развитием когнитивных нарушений, часто достигающих деменции различной степени тяжести.

Течение ДЭ варьибельно. Чаще всего встречается медленно прогрессирующий тип течения, реже прогрессирование запускается острым НМК. Характерно также волнообразное течение с периодами стабилизации и обострения, часто связанными с декомпенсацией сосудистого заболевания или соматической патологии. Выделяют три варианта прогрессирования ДЭ: 1) быстрый темп характеризуется сменой стадий в течение двух лет; 2) умеренный темп – смена стадий в течение 2–5 лет; 3) медленный темп – смена стадий в течение 5 лет и более [215].

Для прогноза заболевания имеет значение выделение благоприятного и неблагоприятного типа течения его. Течение ДЭ без НМК относится к благоприятному типу течения, прогрессирующее течение ДЭ с повторными НМК - к неблагоприятному [354]. В исследовании Е.И. Чукановой и Е.И. Гусева выделяется «неблагоприятный тип течения» в случаях метаболического синдрома в сочетании с вовлечением двух и более «органов-мишеней» АГ [380, 381].

Лечение дисциркуляторной энцефалопатии

Наиболее эффективными мерами профилактики ХНКМ является исключение или коррекция основных факторов риска их развития, к которым относятся АГ, заболевания сердца, АС артерий мозга, нарушения

реологических свойств крови, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, психоэмоциональные перенапряжения, злоупотребление алкоголем.

Мероприятия первичной профилактики НМК основаны на популяционной стратегии профилактики их развития на государственном уровне и стратегии высокого риска [408, 438].

Популяционная стратегия направлена на информирование населения о факторах риска, связанных с образом жизни, и возможности их коррекции.

Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление больных из групп высокого риска с АГ, гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головы и последующее проведение медикаментозного или хирургического лечения.

Лечение при ДЭ включает:

1. Коррекцию модифицируемых факторов риска развития НМК.
2. Поддержание мозгового кровотока и метаболизма головного мозга.
3. Коррекцию отдельных синдромов и симптомов ДЭ и улучшение качества жизни больных.

В медикаментозной терапии ДЭ выделяют следующие основные направления: применение антиагрегантов, вазоактивных препаратов, препаратов нейрометаболического действия [168, 378, 390]. Для поддержания мозгового кровотока применяют гемангиокорректорные и вазоактивные препараты.

Наиболее широко применяются тромбоцитарные антиагреганты. К этой группе относят ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловую кислоту), антагонисты аденозиновых рецепторов (клопидогрел, тиклопидин), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол). В настоящее время доказана высокая эффективность всех этих препаратов в профилактике инсульта [344]. Наиболее изученным антиагрегантом является ацетилсалициловая кислота, эффективность которой доказана при ишемическом инсульте, а также в

первичной и вторичной его профилактике. Вместе с тем приходится учитывать резистентность к антиагрегантам (в 1/3 случаев) [136], которая связана с повторными НМК [345].

Широко применяются препараты с вазоактивным действием: ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, винпоцетин, эуфиллин); блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, нимодипин); альфа-адреноблокаторы (ницерголин); препараты с полимодальным действием (гексобендин + этамиван + этофиллин, гингко билоба, дигидроэргокриптин + кофеин, никотиновая кислота + гамма-аминомасляная кислота и др.).

Одним из наиболее широко применяющихся в клинической практике препаратом является винпоцетин. Препарат обладает сосудорасширяющим и антиагрегационным действием, увеличивает мозговой кровоток, повышает антитромбогенный потенциал эндотелия, улучшает транспорт кислорода к ткани мозга [61, 145, 492] и переносимость гипоксии [106, 539]. За весь период использования винпоцетина в клинической практике было проведено свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30 000 больных [492]. В исследовании, проведенном коллективом Научного центра неврологии РАМН, была продемонстрирована клиническая эффективность винпоцетина в сочетании с улучшением параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза [71, 344].

В 2010 г. были опубликованы результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической программы КАЛИПСО, продемонстрировавшие высокую эффективность препарата в отношении субъективных расстройств и неврологических проявлений ДЭ, в том числе у пациентов с АГ. Выявлен дозозависимый эффект препарата и его хорошая переносимость при длительном применении [382]. Показано, что в составе комплексной терапии винпоцетин способствует снижению риска развития прогрессирования ДЭ [380, 381]. При ХНКМ винпоцетин наиболее эффективен при первой и второй стадиях ДЭ [138, 340].

Для улучшения церебрального метаболизма применяются препараты с ноотропным, нейромодуляторным, нейротрофическим и нейротрансмиттерным действием. К ним относятся: 1) производные пирролидона – рацетамы; 2) производные пиридоксина; 3) производные и аналоги гамма-аминомасляной кислоты; 4) пептидергические препараты и аминокислоты; 5) препараты, влияющие на нейромедиаторные системы.

Пирацетам – циклическое производное γ -аминомасляной кислоты. Предполагается, что пирацетам обладает ГАМК-ергическим действием благодаря структурному сходству с молекулой ГАМК. Экспериментальные исследования указывают на важную роль пирацетама в энергетическом метаболизме [280]. Препарат способствует расщеплению глюкозы, стимулирует обмен АТФ. Основным клиническим эффектом препарата – ноотропный, что было продемонстрировано в мета-анализе 19 исследований влияния пирацетама на когнитивные функции [282, 564]. В мета-анализе экспериментальных исследований на животных продемонстрирована эффективность пирацетама при лечении инсульта [569].

Множество исследований посвящено изучению антиоксидантной терапии, что связано с высокой значимостью свободнорадикальных процессов в патогенезе ХНКМ [153, 178, 360, 429, 474, 486]. Продолжается разработка новых лекарственных препаратов на основе веществ с антиоксидантными свойствами [124, 199, 472].

Широко применяются сукцинат-содержащие препараты, что обусловлено ролью янтарной кислоты в реакциях адаптации в условиях гипоксии, реализующейся на митохондриальном, внутриклеточном и межклеточном уровнях [223].

Отечественный комплексный препарат, содержащий янтарную кислоту (10%), инозин (2%), никотинамид (1%), рибофлавина мононуклеотид натрия (0,2%), является комплексным цитопротектором, энергокорректором с выраженным антиоксидантным действием. Янтарная кислота в препарате

представлена в виде Na-N-метилглюкаммония сукцината, что способствует проникновению препарата через гематоэнцефалический барьер [292].

Янтарная кислота обладает сочетанным антиоксидантным и антигипоксантичным действием. Антиоксидантные эффекты сукцината реализуются путем воздействия на транспорт медиаторных аминокислот и повышения внутримозгового содержания ГАМК. Янтарная кислота также активирует сукцинатдегидрогеназное окисление и стимулирует активность дыхательной цепи митохондрий, что обеспечивает её антигипоксантичное действие. Все компоненты препарата обладают энергопротективным действием. Так, рибофлавин является коферментом, активирующим сукцинатдегидрогеназу и альтернативные NAD метаболические пути. Инозин (рибоксин) обладает выраженным антиоксидантным действием, реализующимся комплексом взаимосвязанных метаболических путей. Инозин стимулирует активацию синтеза NAD в митохондриях и анаэробный гликолиз с образованием лактата и NAD⁺, ингибирует фермент ксантооксидазу и подавляет свободнорадикальные процессы. Никотинамид – прямой нейропротектор, один из фрагментов NAD, активирует NAD-зависимые ферменты клеток [292].

Эффективность применения препарата показана в многоцентровых рандомизированных слепых исследованиях у больных с инсультом и с ХНКМ, в которых участвовали ведущие неврологические клиники страны [294, 361].

Симптоматическая терапия включает воздействие на основные синдромы ДЭ. Подчеркивается значимость симптоматической терапии для улучшения качества жизни больных [283]. При развитии экстрапирамидного (амиостатического) синдрома применяются антипаркинсонические препараты. Кохлеовестибулярные расстройства уменьшаются на фоне применения бетагистина, циннаризина. Для коррекции когнитивных функций применяются ноотропы, нейропротекторы и нейромодуляторы [82, 280, 292]. Сочетание медикаментозной терапии с тренировкой когнитивных функций и различными

видами поведенческой терапии повышает эффективность лечения [112, 282, 454].

Лечение ХНКМ включает также физические методы реабилитации, массаж, рефлексотерапию, кинезотерапию, психотерапию [168].

Несмотря на достижения в лечении основных неврологических проявлений хронической ишемии головного мозга, следует признать, что до сих пор эффективность проводимых лечебных мероприятий остается недостаточной [62, 122, 471].

Хроническая ишемия мозга по-прежнему остается наиболее частым фоном для развития инсульта и сосудистой деменции [264, 311]. Подчеркивается, что традиционные методы лечения ХНКМ, имеющие многолетнюю историю, в большинстве случаев не могут изменить прогрессирующее течение сосудистого процесса [263, 291].

В связи с этим продолжаются экспериментальные и клинические исследования новых направлений нейропротекции, которая при ишемии мозга по-прежнему остается труднодостижимой [471]. Активно изучается метаболическое и нейропротекционное действие препарата глицин. Эффект глицина как тормозного нейротрансмиттера сопоставимо с таковым у ГАМК, что позволяет относить его к веществам со стресс-лимитирующим механизмом действия [229, 241]. Доказано его антигипоксическое и метаболотропное действие при ишемическом повреждении головного мозга. В работах Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой с соавт. было показано, что глицин уменьшает объем поражения мозговой ткани при ишемическом инсульте и улучшает восстановление пациентов, перенесших инсульт [118, 119, 121, 314]. Показана эффективность применения глицина при хронической цереброваскулярной недостаточности [379].

Тесная взаимосвязь между состоянием головного мозга и других органов и систем требует междисциплинарного подхода к лечению ХНКМ [293].

Только понимание патологического процесса у конкретного больного и терапевтическое вмешательство в него может способствовать наиболее

полному и стойкому эффекту. Чем больше происходит взаимопроникновение разных подходов в системную оценку состояния больного, тем больше лечение направлено на причину заболевания, на устранение или уменьшение не только отдельных проявлений болезни, но и на компенсаторные механизмы, способствующие приспособлению к патологическому состоянию [12].

Между тем, по мнению А. А. Зуйковой (2006), «даже понимая фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов, мы в большинстве случаев плохо представляем себе, каково состояние мишени, на которую мы собираемся воздействовать» [157].

Воздействие на механизмы компенсации и регуляцию стрессовой реакции в настоящее время при лечении хронической ишемии головного мозга используется недостаточно. Есть немногочисленные исследования, указывающие на целесообразность анализа индивидуальных особенностей компенсации при ХНКМ [1, 37, 129, 185]. Так, в работах М.М. Танамян с соавт. подчеркивается важность оценки агрегации тромбоцитов и чувствительности больного к антиагрегантной терапии [17, 348]. В исследованиях А. А. Скоромца и соавт. указывается на необходимость учитывать состояние неспецифической иммунорезистентности при лечении хронической ишемии головного мозга [317]. Т.Н. Федоровой, а также Э.Ю. Соловьевой и А.И. Фединым проводилось изучение индивидуальных особенностей течения процессов свободнорадикального окисления и состояния системы антиоксидантной защиты при хронической ишемии головного мозга. Выявлен дизадаптирующий эффект дисбаланса окислительных и антиоксидантных процессов и разработан алгоритм применения антиоксидантной терапии с учетом степени дизрегуляции процессов свободнорадикального окисления [326, 327, 360].

Однако в целом, комплексный индивидуализированный подход с применением препаратов, воздействующих на стрессовую систему, пока остается неразработанным, что обосновывает поиск новых подходов с позиций

компенсаторных возможностей организма при прогрессировании сосудистого процесса.

1.2. Стресс, стрессовая система и компенсаторные процессы при хронической ишемии мозга

При действии различных повреждающих факторов на организм, в нем, с одной стороны, возникает собственно повреждение («поломка» по И.П. Павлову или «разрушительный процесс» по И.М.Сеченову), с другой стороны – активация компенсаторных процессов. Компенсаторно-приспособительные процессы, в свою очередь, можно разделить на: 1) специфические, характерные для конкретного повреждающего фактора; 2) неспецифические, отражающие общую реакцию организма на любое воздействие [319].

В 1936 году в журнале «Nature» канадский физиолог Ганс Селье опубликовал короткое сообщение под названием «Синдром, вызываемый разными повреждающими агентами». В 1956 г, спустя 20 лет после своей первой публикации, Г. Селье дал следующее определение стресса: «неспецифический ответ организма на любое требование, которое к нему предъявляется». То есть, воздействие любых, различных по характеру факторов (стрессоров) вызывает в организме человека однотипные изменения.

Совокупность однотипных биохимических, физиологических и поведенческих реакций на действие раздражителей различной природы Г. Селье обозначил как стресс, или «общий адаптационный синдром» [303, 304]. Согласно представлениям Г. Селье, развитие общего адаптационного синдрома характеризуется тремя стадиями, или фазами: тревога (активация), напряжение (резистентность) и истощение [305].

В дальнейшем были предложены различные классификации стадий хронического стресса, учитывающие клинические проявления стресса при разной длительности воздействия стрессового фактора. Однако представление о стадийности общего адаптационного синдрома с активацией резервов

организма на начальных этапах и истощением их на поздних стадиях процесса остается неизменным [6, 270, 284, 392].

Г. Селье полагал, что, хотя общий адаптационный синдром в целом имеет защитно-приспособительный характер, в ряде случаев ответная реакция организма может быть неадекватной предъявленным требованиям, что приводит к развитию дистресса. Это согласуется с более поздней концепцией Г.Н. Крыжановского о развитии дизрегуляторной патологии при срыве регуляторных механизмов центральной нервной системы [133, 204].

В настоящее время общепринятой является концепция стресса и адаптации в контексте системной модели, где адаптация выступает как целостная, многоуровневая и самоуправляемая система, обеспечивающая поддержание устойчивого взаимодействия индивида со средой. Нарушение устойчивости этого взаимодействия и обуславливает стресс.

Согласно современным представлениям, в структуре стрессовой системы выделяют центральное и периферическое звенья. Структуры гипоталамуса и ствола головного мозга являются центральными звеньями этой системы. Периферические звенья ее представлены гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и симпато-адреналовой системой. Основным результатом активации стрессовой системы – выброс в кровь гормонов стресса – глюкокортикоидов и катехоламинов [284]. В работах К.В. Судакова с соавт. продемонстрировано, что стресс проявляется системной реакцией организма, охватывающей психоэмоциональные, психофизиологические, нейроэндокринные и биохимические процессы [334, 335].

Нервная (в первую очередь вегетативная), иммунная и эндокринная системы выполняют функцию сохранения динамического гомеостаза в организме. Взаиморегуляция функционирования определяет надежность их совместной деятельности. В то же время она способствует развитию функциональных изменений общей системы при первичном нарушении какой-либо из подсистем.

Одновременно с активацией стрессовой системы происходит активация связанной с ней стресс-лимитирующей системы, эффекты которой тоже реализуются на различных уровнях [187, 238, 453]. К центральным структурам стресс-лимитирующей системы относятся ГАМК-эргическая и опиоидэргическая системы, объединяющие нейроны в гипоталамусе и секреторные клетки в гипофизе. Эти структуры оказывают тормозной эффект на катехоламиновое звено стрессовой системы не только в центральной нервной системе, но и на периферии. Простагландины, антиоксиданты, аденозин, ряд нейропептидов реализуют стресс-лимитирующие эффекты на периферическом уровне [238, 243].

Согласованная и сбалансированная деятельность стрессовой и стресс-лимитирующей системы определяет значимость стрессовой реакции не только в патогенезе, но и в саногенезе при любой патологии. При оптимальном балансе стрессовой и стресс-лимитирующей системы формируется высокая устойчивость организма не только к фактору, вызывающему стресс, но и к раздражителям другого характера, повышая неспецифическую устойчивость организма к стрессу, что описывают как феномен перекрестной адаптации [253, 296, 529]. Напротив, подавление стресс-лимитирующей системы на различных уровнях системными однонаправленными и интенсивными патогенными регуляторными влияниями представляет собой одну из закономерностей развития заболеваний и патологических состояний [271]. Таким образом, особенности деятельности стрессовой системы определяют компенсаторные возможности организма в условиях хронической патологии.

Течение болезни определяется взаимодействием вызванных этиологическим фактором патологических процессов и патологических реакций, которые могут привести к нарушениям гомеостаза или вызывают их, и защитных реакций в ответ на возникшие нарушения гомеостаза. Результатом адекватных защитных реакций является приспособление к нарушениям гомеостаза и расстройствам функциональных систем, связанным с заболеванием, и компенсация расстройств функциональных систем, связанных

с заболеванием. Защитные, приспособительные и компенсаторные реакции составляют совокупность реакций саногенеза, которые через утилизацию резервов самого организма, восполняемых и повышаемых оптимальной терапией, направлены на выздоровление и реабилитацию больных [5, 271].

Гомеостаз - постоянство внутренней среды организма, является неизменным условием его существования. Функционирование организма возможно только в условиях относительной стабильности его биологических систем, независимо от изменений условий существования как со стороны внешних факторов, так и при развитии заболевания [103].

Под приспособительными реакциями понимают реакции, обеспечивающие приспособление организма к окружающей среде и выживание вида. Они вырабатываются в процессе филогенеза и онтогенеза. Повреждающее воздействие запускает реакции, способствующие компенсации нарушенных функций. Такие реакции обозначаются как компенсаторными. Компенсация является одной из частных форм приспособления, она проявляется у конкретного индивидуума. Эти философские понятия относятся друг к другу так же, как общее к частному. В медицине понятие компенсации подразумевает восстановление нарушенного равновесия [89].

Таким образом, процессы, обеспечивающие восстановление утраченных структур и восполнение нарушенных функций в условиях патологии, могут быть объединены в одну группу под названием «компенсаторно-приспособительные процессы».

Компенсаторно-приспособительные процессы – это морфологические и функциональные изменения в организме, направленные на восполнение утраченных функций. Компенсаторно-приспособительные процессы сопровождаются повышением или нормализацией уровня жизнедеятельности. Они позволяют организму функционировать в непривычных для него условиях существования, каковые формируются при развитии болезни или при травме. Результат компенсаторных процессов выражается в том, что функцию тканей, утраченную в результате их повреждения, осуществляют неповрежденные

ткани пострадавшего органа, либо другие органы или системы. Долговременные компенсаторные процессы нередко в течение многих лет поддерживают жизнедеятельность организма [214].

Терапевтическая тактика при компенсаторных процессах во многом определяется их значением как основного объекта лечебных мероприятий, направленных на функциональную реабилитацию, особенно в тех случаях, когда полное восстановление невозможно. Прогнозируется по существу соотношение ожидаемой степени компенсации функции и возможных нарушений жизнедеятельности вследствие либо перенапряжения компенсирующих систем, либо в связи с тем, что развитие реакции в компенсаторном процессе приводит к вторичным патологическим изменениям [8, 9, 242]. Примером такой приспособительной реакции может служить «ремоделирование» сердца и сосудов при АГ [133, 140, 234], в том числе репаративные изменения артерий мозга [115, 266].

Общепризнано, что ведущую роль в регуляции стрессовых реакций играет нервная система, инициирующая формирование целого ряда исполнительных функциональных систем [219, 243, 301]. Подчеркивается, что в основе формирования компенсаторно-приспособительных реакций при нарушениях кровоснабжения мозга лежит пластичность нервной системы [335, 351, 373]. Адекватное включение стресс-лимитирующей системы способствует усилению нейрональной пластичности, что повышает компенсаторные возможности при патологии ЦНС [238].

Согласно теории П.К. Анохина, целостный организм объединяет множество слаженно взаимодействующих функциональных систем, обеспечивающих своей содружественной деятельностью гомеостаз и адаптацию организма к окружающей среде. Именно функциональные системы выступают в качестве единиц интегративной деятельности организма [18, 19]. Основное понятие теории П.К. Анохина – это полезный приспособительный результат, являющийся ведущим звеном функциональной системы любого уровня [18]. Заинтересованность различных функциональных систем

определяет качественную структуру всего процесса [269, 335]. Образованные системы включают не только различные органы, но и механизмы реализации на разных структурно-функциональных уровнях: системном, органном, клеточном, молекулярном, биохимическом [101, 227, 254, 334].

Возможности управления компенсаторно-приспособительными процессами в клинической медицине, безусловно, привлекательны для исследователей. Так, описываются психофизиологические компенсаторно-приспособительные механизмы в пред- и послеоперационном периодах [235]. Освещаются вопросы активизации компенсаторных механизмов в клинической кардиологии [97, 234, 308]; при сочетанной патологии органов кровообращения и дыхания [130]; при эндокринной патологии [132]; при психических расстройствах и психосоматической патологии [11, 332, 414, 476]; при постинфекционных полиорганных нарушениях [233].

Согласно концепции, предложенной И.В. Давыдовским в 1962 году, болезни являются одной из форм приспособления вида к изменяющимся условиям его существования. Новым в то время явился подход автора к организму как к биологической системе, в которой свойство приспособления к среде обеспечивается совместно с присущими таким системам принципами единства организма и среды, целостности, самодвижения и саморегуляции, биологической целесообразности [126]. В качестве оппонирующей концепции выдвигалась теория, согласно которой сущностью болезни является реактивность организма, то есть его способность отвечать на внешние раздражители патологической реакцией. Однако противопоставление этих теорий, по-видимому, некорректно, поскольку они отражают две стороны одного процесса – результата взаимодействия организма со средой. Приспособительная концепция И.В. Давыдовского рассматривает этот процесс с общебиологических позиций, а теория реактивности – с позиций онтогенетических [6]. Несмотря на то, что семиологическая дискуссия остаётся незавершенной, понятие компенсаторно-приспособительных процессов, играющих ключевую роль в патогенезе и саногенезе и реализующихся

посредством стрессовых и стресс-лимитирующих реакций, все более широко внедряется в клиническую медицину.

Взаимосвязь стресса и хронической ишемии мозга может рассматриваться двояко. С одной стороны, фактор, вызывающий стресс, является провоцирующим моментом для возникновения и прогрессирования недостаточности кровоснабжения мозга. Стресс, а точнее дистресс [305], рассматривается большинством исследователей как один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний наряду с генетическими, социально-экономическими, экологическими и другими факторами риска [8, 108, 158, 256, 324, 418, 402, 502]. Под термином стресс при этом чаще понимают стресс эмоциональный (психический) [107, 224, 448, 530, 541, 554]. Так, Н.М. Баландиной и В.Н. Григорьевой было показано, что повышенный уровень эмоциональной дизадаптации у пациентов, перенесших ишемический инсульт, сопровождается наиболее выраженными изменениями сосудов головного мозга [29].

В настоящее время признаётся условность деления стресса на физиологический и психический, поскольку любой стресс сопровождается как физиологическими (рефлекторными, эндокринными, иммунными) изменениями, так и реакциями психики [20, 355, 465]. Кроме того, чаще всего имеется сочетанное стрессовое воздействие. Было показано, что сочетание различных «стрессоров» ухудшает мозговой кровоток в большей степени, чем воздействие изолированного «стрессора» [211].

Кроме того, уже имеющаяся недостаточность кровоснабжения головного мозга, то есть гипоксия мозга, вызванная АС, длительно существующей АГ или другими причинами, сама является «стрессором», то есть фактором, вызывающим нарушение гомеостаза [2, 95, 220]. Об этом свидетельствует развитие полиорганной недостаточности на фоне хронической ишемии головного мозга [142, 293]. Неспецифическое дисрегулирующее действие хронической ишемии головного мозга проявляется на нейрофизиологическом уровне [310], в нарушении иммунного статуса и реагирования [54, 139, 173,

237, 320, 417, 494], в виде окислительного стресса и связанной с ним митохондриальной цитопатией [156, 474, 486, 565]. Б.Б. Радыш анализирует снижение адаптационных возможностей организма при спондилогенной вертебробазилярной недостаточности [285]. З.А. Суслиной (1990) было показано, что при хронической ишемии головного мозга возникает дефицит простаноидов с вазоактивными и антиагрегантными свойствами [336]. В работе А.А. Зуйковой (2006) было показано, что сердечно-сосудистая патология оказывает выраженное дизадаптирующее действие на организм, охватывающее центральную, нейрогормональную и вегетативную ступени регуляции, дестабилизируя баланс стрессовой и стресс-лимитирующей систем [157].

Таким образом, можно предполагать, что в результате влияния стресса при хронической ишемии головного мозга разворачивается комплекс компенсаторно-приспособительных реакций вследствие активации как стрессовых, так и стресс-лимитирующих реакций.

Ряд проведенных исследований показывает связь снижения компенсаторных возможностей мозгового кровообращения с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, изменениями рецепторного аппарата сосудов головного мозга, степенью атеросклероза [96, 546, 562].

Согласно сформулированной И.В. Давыдовским концепции патокинеза, «инсульт следует рассматривать как завершающий этап сложной цепи взаимосвязанных и взаимообуловленных постепенно развивающихся изменений артерий мозга, нарушений сердечной деятельности, центральной и мозговой гемодинамики» [126]. Такая трактовка согласуется с точкой зрения П. К. Анохина, полагавшего, что «инсульт и инфаркт миокарда являются трагическим финалом длинного ряда патологических изменений в организме и их осложнений» [18].

Действительно, у миллионов людей в течение многих лет имеет место АГ, у сотен тысяч – атеросклероз артерий мозга, но у них далеко не всегда развивается инсульт. Стрессу подвержены множество людей с АГ и АС, но и в таких ситуациях не обязательно возникает инсульт, что связано с генетически

обусловленными особенностями реагирования и механизмами поддержания гомеостаза [289]. В ряде случаев отсутствует параллелизм между тяжестью изменений внутренних сонных артерий (ВСА) и нарушением гемодинамического резерва [501, 516]. Более того, было показано, что гемодинамический резерв в бóльшей степени снижается при хронической сосудисто-мозговой недостаточности, чем при инсульте [34].

Известно, что особенности течения ишемического инсульта зависят не только от времени проведения и вида терапии, но и от наличия сопутствующих заболеваний, снижающих компенсаторные возможности индивидуума [369]. Было доказано, что декомпенсация неспецифических гуморальных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза, связана с ухудшением прогноза восстановления при инсульте [13]. В исследовании В.И. Скворцовой и И.А. Платоновой продемонстрировано влияние гормонов стрессовой системы на течение острого периода ишемического инсульта [313].

Экспериментальные данные указывают на то, что, животные, обладающие разной устойчивостью к стрессорным воздействиям, могут проявлять различные реакции одних и тех же функциональных систем на одинаковые влияния [87]. Так, индивидуальные особенности поведения крыс в «открытом поле», характеризующие их устойчивость к эмоциональному стрессу, существенно влияют на выраженность неврологической симптоматики при геморрагическом инсульте. Устойчивые к эмоциональному стрессу животные характеризуются более быстрым восстановлением по сравнению с предрасположенными к стрессу животными. У предрасположенных к стрессу животных более выражены изменения сосудов и нейронов [158].

По-видимому, и в клинической практике различия в течение заболевания определяются особенностями стрессовой реакции. Г.И. Сидоренко (2004) в кардиологии ввел понятие «резервов адаптации» – тех скрытых возможностей, которые предусмотрены природой для «спасения» организма и не используются в обычных условиях существования, но именно они определяют устойчивость организма к стрессу в условиях патологии [307, 308].

Несмотря на очевидность тесных взаимосвязей хронической ишемии мозга и стресса, в доступной литературе нет данных о состоянии показателей многоуровневой стрессовой системы при различной степени выраженности сосудисто-мозговой недостаточности. Остается открытым вопрос о влиянии состояния стрессовой системы на компенсаторные возможности индивидуума при хронической ишемии головного мозга.

1.3. Способы оценки состояния стрессовой системы и компенсаторных процессов

Оценка компенсаторных процессов и определение стадии хронического стресса длительное время были прерогативой физиологов, а также военных и спортивных медиков. Следует отметить, что при этом оценивались резервы адаптации у здоровых людей при различных нагрузках, в том числе в экстремальных ситуациях. Между тем количественное определение компенсаторных возможностей в клинической практике является непременным условием адекватного управления компенсаторно-приспособительными процессами [21, 137, 243]. В связи с этим методология оценки состояния компенсаторно-приспособительных процессов постепенно внедряется в клиническую практику [137].

Классическими методами оценки выраженности стрессовой реакции являются исследования уровня глюкокортикостероидов и катехоламинов в крови, лейкоцитарной формулы и variability ритма сердца [94, 96, 179, 195].

Определение уровня глюкокортикостероидов и катехоламинов проводится преимущественно в исследовательских работах [143, 177, 257, 435, 507] и не получило широкого распространения в клинической практике. Это связано с дороговизной метода и его ориентированностью, в основном, на оценку острой стрессовой реакции в связи с коротким периодом жизни и быстрой трансформацией этих биогенных веществ. Катехоламины

представляют собой производные пирокатехина – 3,4-диоксифенола (катехола), к ним относятся адреналин, норадреналин и дофамин. Катехоламины продуцируются только в нервной ткани и в тканях, происходящих из клеток нервного гребешка. Адреналин является гормоном, синтезирующимся и хранящемся в мозговом слое надпочечников. Норадреналин – адренергический нейротрансмиттер центральной нервной и симпатической систем, он синтезируется и хранится в соответствующих нейронах. Дофамин является нейромедиатором в определенных структурах мозга и с точки зрения биосинтеза – предшественником норадреналина и адреналина. Катехоламины обеспечивают адаптацию организма к острому и хроническому стрессу, оказывая воздействие на мозг, сердце, кровообращение, гладкую мускулатуру, скелетные мышцы, свертываемость крови и другие физиологические функции. Высвобождение катехоламинов в окончаниях симпатических нервов и в мозговом слое надпочечников находится под контролем центральной нервной системы. Катехоламины представляют собой «систему быстрого реагирования» организма на стресс [206].

Исследование *стрессовых реакций крови* достаточно широко применяется в клинической практике для оценки неспецифической резистентности организма [131, 265]. В 1968 году Л.Х. Гаркави с соавт. был предложен способ оценки стрессорной реакции по лейкоцитарной формуле [89]. В качестве сигнального показателя реакций крови на раздражитель авторы использовали процентное содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле. При этом выделялись стадии: стресса, тренировки, спокойной активации, повышенной активации и гиперактивации, являющиеся параллельными со стадиями стресса по Г. Селье и непосредственно связанные с активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и уровнем глюкокортикостероидов и катехоламинов [90].

Физико-химические свойства эритроцитов также отражают неспецифическую реакцию на стресс. Внимание исследователей привлекает состояние мембраны эритроцитов, которое является признанным индикатором

гомеостаза [134, 298]. Изучаются особенности фосфолипидного состава эритроцитов, скорости трансмембранного транспорта ионов, проницаемости мембран [196, 330, 367]. Выявлены изменения электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) крови при различных видах патологии: при инфекционных и опухолевых заболеваниях, у больных с хронической и подростковой гипопластической анемией, при физических нагрузках и психическом напряжении, при НМК [208, 209]. Морфоденситометрические параметры эритроцитов предлагается использовать в качестве маркеров прогрессирования сосудисто-мозговой недостаточности на ранних стадиях ее развития [17].

Исследование вегетативных показателей и индексов применяют для оценки состояния компенсаторных процессов при сердечно-сосудистой, эндокринной патологии, после черепно-мозговой травмы, НМК [51, 179, 246, 295].

Анализ variability сердечного ритма – это высокоинформативная современная методика исследования и оценки состояния регуляторных систем не только сердечной деятельности, но и организма в целом. Метод позволяет исследовать функциональное состояние различных отделов вегетативной нервной системы. Поскольку variability сердечного ритма (ВСР) является результатом совместной деятельности различных регуляторных механизмов, она наиболее ярко отражает состояние сердечно-сосудистого гомеостаза в целом.

Более четверти века назад сформировалась концепция о сердечно-сосудистой системе как индикаторе стрессовых реакций [26, 246]. Анализ механизмов регуляции кровообращения позволяет получить информацию об адекватности приспособительной реакции, а также выявить степень участия различных уровней регуляции в этой реакции. ВСР позволяет оценить резервные возможности не только сердечно-сосудистой системы, но и организма в целом. Поскольку центральные уровни управления непосредственно связаны с деятельностью головного мозга, внимание

исследователей привлекает анализ variability сердечного ритма у пациентов с психогенной и органической патологией головного мозга [370]. Исследование ВСР – адекватный и при этом достаточно простой метод оценки симпатико-парасимпатического баланса и нейрогуморальной регуляции при сосудисто-мозговой недостаточности. Он является основой объективной диагностики синдрома вегетативной дисфункции, психосоматических и психоэмоциональных расстройств [165]. Расстройство вегетативной регуляции считается предиктором увеличения «кардиальной» летальности в остром периоде инсульта [437]. Достаточно широко изучено состояние вегетативного гомеостаза у больных с ишемическим инсультом [400, 477, 496]. Е.В. Самохваловой выявлена прямая связь между суммарной вегетативной активностью (SDNN) в острейшем периоде инсульта и тяжестью неврологического дефицита через три недели от начала заболевания, что указывает на прогностическое значение состояния ВСР. Установлено, что наличие предшествующего многоочагового изменения головного мозга и хронической сердечной недостаточности связано со стойким нарушением вегетативной регуляции сердца в острейшем периоде инсульта, сохраняющим свою значимость к концу острого периода его развития. Показано, что атеросклероз ВСА оказывает отрицательное влияние на ВСР [302]. Особый интерес представляют вегетативные изменения при НМК в вертебробазиллярной системе, в связи с тем, что в область ее кровоснабжения входят центральные регуляторные структуры вегетативной нервной системы [350].

ВСР рассматривается как предиктор сердечно-сосудистой патологии у пациентов с метаболическим синдромом, используется для оценки эффективности проводимой терапии при цереброваскулярной патологии [384].

С помощью ВСР оценивается вегетативный статус при хронической ишемии головного мозга. Так, в работе О.М. Смышляевой выявлены различия показателей ВСР при различных стадиях ДЭ [325]. Кардиоинтервалография применяется для оценки компенсаторных процессов при хронической ишемии мозга в период реабилитации [44]. Таким образом, определение ВСР является

доступным неинвазивным методом оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности.

О состоянии вегетативной реактивности можно судить при проведении проб с произвольной задержкой дыхания - Штанге и Генчи. Кроме того, устойчивость к гипоксии и гиперкапнии является общепризнанным показателем неспецифической резистентности организма. Пробы Штанге и Генчи, оценивающие устойчивость к гипоксии и гиперкапнии, применяются как в спортивной и военной медицине, так и в клинических исследованиях [146, 332]. Разработан метод сочетанной холодо-гипоксигиперкапнической пробы для оценки реакции на стрессовое воздействие [377].

Кроме вышеперечисленных методов, уже ставших классическими, для оценки компенсаторных процессов изучаются практически все уровни многоуровневой стрессовой системы. Наибольшей популярностью пользуются методы оценки психоэмоционального статуса: применяются различные шкалы для определения уровней тревоги и депрессии, исследуются поведенческие аспекты совладания со стрессом, типы темперамента [1, 109, 111, 235, 426, 434, 498, 512, 531, 537, 556].

Также широко используется исследование электрической активности головного мозга [60, 102, 183, 153], вызванных потенциалов [375].

Достаточно полную информацию о состоянии компенсаторно-приспособительных возможностей нервной системы дают и другие методы исследования функционального состояния головного мозга. Проводится оценка различных вариантов сенсомоторных реакций [31, 248, 274, 391]. Исследование когнитивных функции позволяет оценить реактивность доминирующей функциональной системы – ЦНС [45, 102, 197, 451].

Иммунный статус отражает текущее состояние общей резистентности организма. Ряд авторов указывают на изменение иммунного реагирования при психической и неврологической патологии [16, 92, 275, 289, 442, 468, 551]. Однако широкое применение иммунологических тестов не вошло в рутинную

клиническую практику и в силу дороговизны методик, и вследствие высокой variability исследуемых показателей.

Одним из ключевых звеньев патогенеза многих заболеваний, в том числе, НМК, является свободнорадикальное окисление, поэтому состояние систем антиоксидантной защиты относится к маркерам компенсаторных процессов [299, 479]. Эндогенные антиоксиданты входят в периферический отдел стресс-лимитирующей системы [243].

Уровень активации свободнорадикального окисления и уровень антиоксидантной защиты определяют направленность биохимических процессов в тканях, следовательно – и течение заболевания, независимо от его этиологии. Многие исследователи используют для оценки компенсаторных процессов показатели ферментативного звена антиоксидантной системы – каталазы, супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы [156, 162, 376] – и неферментативной составляющей антиоксидантной защиты – витамина Е, восстановленного глутатиона, небелковых тиолов и других субстратов [33, 225, 294, 484].

Предлагается оценка состояния систем гомеостаза на основании анализа метода Фолля, вегето-резонансного теста, радиоволновой диагностики, электросоматограммы человека [352], исследования средних молекул [64, 245, 387], кристаллографии [56].

Большинство исследователей склоняются к необходимости комплексной оценки состояния компенсаторно-приспособительных процессов [6, 37, 235, 279]. Ещё Ганс Селье писал: «Чем ближе мы подходим к расщеплению обломков на субъединицы, тем неудержимее эти обглоданные до предела кусочки переходят в разряд артефактов – воистину пепла жизни», «чем дальше вы расщепляете эти комплексы, тем дальше вы уходите от биологии, и, в конце концов, вам остаются только величественные и всеобъемлющие физические законы неживой природы» [289]. В связи с этим предлагается использовать «индексы адаптации» или «адаптационно-функциональные индексы», которые отражают уровень адаптированности организма и его компенсаторные

возможности [8, 176, 183, 234, 453]. Однако в настоящее время они применяются преимущественно в военной и спортивной медицине для оценки состояния практически здоровых людей.

Комплексный подход к оценке состояния стрессовых реакций при хронической ишемии головного мозга в настоящее время не разработан.

1.4. Пути воздействия на стрессоустойчивость и компенсаторные процессы

Возможности повышения неспецифической резистентности организма неизменно привлекают внимание исследователей и клиницистов. Предлагаются методы воздействия на различные механизмы повышения стрессоустойчивости. Так, широко применяются психотерапевтические и поведенческие методы, повышающие психическую устойчивость к стрессу [129, 426, 555, 574]. Показано, что при АГ и пароксизмальных нарушениях сердечного ритма дополнение специфической сердечно-сосудистой терапии средствами, воздействующими на различные уровни вегетативной регуляции (в частности серотонинергических антидепрессантов и атипичных агонистов бензодиазепиновых рецепторов), повышает активность компенсаторных процессов [363].

Предлагается воздействовать на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы введением малых доз кортизола. Проведенное пилотное исследование на здоровых добровольцах показало, что искусственное сглаживание циркадного ритма АКТГ и кортизола по принципу обратной связи ограничивает стрессовую реакцию [356].

Результаты многочисленных исследований доказывают, что устойчивость организма к «стрессорам» можно повысить с помощью адаптации к повторным неповреждающим воздействиям. При этом повышается порог психофизиологической устойчивости к стрессу вследствие оптимизации характера стрессовых реакций [140, 141, 256]. Это явилось предпосылкой к

широкому применению в медицинской практике феномена прекондиционирования – уменьшения повреждающего эффекта стрессора (ишемии, гипоксии и др.) при использовании предварительных повторных неповреждающих воздействий гипоксии и ишемии [419, 487, 490, 568]. Многочисленные работы подтверждают кардиопротекторное действие дозированной ишемии [401, 427, 482].

В эксперименте было показано, что гипоксическое прекондиционирование защищает мозг от разнонаправленных нарушений продукции оксида азота в условиях нейродегенеративного процесса [240, 428, 473, 526]. Гипоксическое и ишемическое воздействие низкой эффективности, предшествующее повреждающему воздействию, оказывает нейропротективное действие при фокальной и глобальной ишемии мозга, при черепно-мозговой травме [83, 100, 407, 515, 528].

Экспериментальные данные свидетельствуют об индукции нейрогенеза после ишемии головного мозга [422, 423, 466, 470, 478, 483, 553]. Более того, показано, что вновь образованные после ишемии нейроны могут функционально интегрироваться в нейронную сеть [428, 510, 520].

В ряде клинических работ подтверждается компенсаторно-приспособительный эффект различных вариантов гипоксии [141, 221, 436], однако подчеркивается необходимость оценки исходного уровня компенсаторных возможностей [276, 308]. Имеются наблюдения уменьшения выраженности ишемических и реперфузионных повреждений сердца и мозга под влиянием коротких повторяющихся ишемических воздействий, применяемых в начале периода реперфузии [432, 481, 570].

Физическая активность рассматривается как один из способов повышения неспецифической устойчивости к стрессу. Выполнен ряд исследований, демонстрирующих снижение риска цереброваскулярных и сердечно-сосудистых нарушений путем дозированных физических нагрузок и кардиореспираторных тренировок [396, 443, 488, 533, 550].

Для повышения неспецифической устойчивости организма успешно применяются адаптогены [52, 239]. Так, О.Т. Куттубаевым (1999) было продемонстрировано, что применение элеуторококка в составе профилактического комплекса ускоряло адаптацию военнослужащих к условиям высокогорья [213]. Установлено, что курсовое введение экстрактов аралии маньчжурской или родиолы розовой снижает частоту возникновения желудочковых аритмий [355, 392]. Показана целесообразность использования адаптогенов в акушерстве и гинекологии [135]. Применяются методики сочетанного воздействия физических факторов и растительных адаптогенов [22, 251].

В ряде исследований показано, что неспецифическая цитопротективная терапия повышает устойчивость организма к стрессу за счет снижения активности окислительного стресса, уменьшения митохондриальной дисфункции, антигипоксического эффекта цитопротекторов, то есть за счет их влияния на патологические процессы в клетках и тканях при стрессовой реакции [145, 180, 217].

Так, показано, что применение антиоксидантов и антигипоксантов повышает компенсаторно-приспособительные возможности пациентов, перенесших инсульт [57, 318, 429, 472, 565]. Энергетическое и пластическое обеспечение компенсаторных процессов путем применения цитопротекторов – важный компонент терапии при сосудисто-мозговой недостаточности [42, 160, 294, 544].

Известно, что защитные эффекты компенсации могут быть воспроизведены с помощью медиаторов стресс-лимитирующих систем или их синтетических аналогов [59, 148]. Для коррекции дисбаланса стресс-лимитирующей и стрессовой систем в последние годы стали применяться препараты из группы регуляторных пептидов.

В клинической практике применяются синтетический аналог нейропептида дельта-сна, фрагмент АКТГ, дипептид N-фенилацетил-L-пролилглицин, обладающие стресс-лимитирующим эффектом [82, 104]. В

эксперименте был выявлен пролонгированный стресс-лимитирующий эффект дегидроэпиандростерона [261].

Особенностью действия регуляторных пептидов является их многоуровневое влияние на стрессовую систему. Так, установлено влияние нейропептидов на поведенческие реакции [268], митохондриальную дисфункцию [84, 480], иммунный ответ [260].

Концепция возможности управления компенсаторно-приспособительными процессами основана на наличии у человека, не только стрессовой стратегии приспособления, которая доминирует при действии сильных раздражителей и высокой реактивности организма, но и толерантной стратегии защиты [212].

Толерантной стратегии защиты соответствует синтаксическая система приспособления, доминирующая при слабых и средних раздражителях на фоне снижения реактивности организма [249]. В качестве примера толерантной защиты можно привести данные об уменьшении повреждающего действия ишемии на мозговую ткань в условиях гипотермии [25, 398, 460, 485]. На сегодняшний день результаты рандомизированных клинических испытаний не дают убедительных доказательств применения гипотермии у пациентов с инсультом [467]. Тем не менее, продолжается дальнейшее изучение стратегий, направленных на подавление метаболизма [439, 446, 572].

Описаны стресс-лимитирующие эффекты психотропных препаратов при лечении дизрегуляторной патологии и расстройств адаптации. В зависимости от этапа формирования стрессовой реакции применяются транквилизаторы, антидепрессанты или нейролептики [324, 355, 359]. Для уменьшения проявлений дизрегуляции в гинекологии и при сочетанной патологии внутренних органов применяют так называемые синтоксинов – адреноблокаторы, фитоэкдистероиды, а также низкоинтенсивное лазерное излучение [176]. В эксперименте показано регулирующее влияние ГАМК-ергических препаратов на гомеостаз в условиях гипокинезии [10].

Таким образом, выделяются две основные стратегии влияния на реакции стресса и компенсации. К первому направлению относятся методы, активирующие стрессовые реакции. Второе направление включает методы, снижающие уровень активности и метаболизма и стимулирующие стресс-лимитирующие реакции. Многочисленными исследованиями показано, что применение адаптогенов повышает неспецифическую резистентность организма, в том числе устойчивость к гипоксии, способствует восстановлению вегетативного баланса, улучшению когнитивных функций. В качестве адаптогенов применяются препараты, содержащие вещества растительного и животного происхождения [392, 519].

Восполнение истощенных резервов стресс-лимитирующей системы достигается применением регуляторных пептидов, транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков. Как показывают экспериментальные исследования, выраженной стресс-лимитирующей активностью обладают синтетические аналоги нейропептидов и аминокислоты [88, 105, 191, 244, 356, 358].

Анализ литературных данных свидетельствует о пристальном интересе исследователей к вопросам этиологии и патогенеза хронических форм недостаточности мозгового кровообращения. При этом хронический стресс признается значимым фактором риска в возникновении и прогрессировании нарушений мозгового кровообращения. Однако работы, посвященные исследованию стрессовой реакции при дисциркуляторной энцефалопатии, единичны, и, преимущественно, посвящены изучению какого-либо одного звена стрессовой системы. При этом методология системного подхода предусматривает рассмотрение заболевания с позиций целостного организма, что пока не реализовано в исследовании многоуровневой стрессовой системы при хронической ишемии головного мозга. Не определена роль системной стрессовой реакции в патогенезе и течении дисциркуляторной энцефалопатии.

Многочисленные работы, посвященные влиянию различных вариантов медикаментозной терапии на клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии, демонстрируют возможность коррекции ведущих неврологических синдромов, однако остается проблематичной возможность влияния на прогрессирующее течение заболевания. Это стимулирует к поиску новых направлений терапии, повышающих неспецифическую стрессоустойчивость и компенсаторные возможности центральной нервной системы при острой и хронической ишемии головного мозга.

Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют возможность оптимизации стрессовой реакции при различных заболеваниях, что способствует активации компенсаторных процессов. В связи с этим препараты антистрессового действия находят свое применение в лечении заболеваний с выраженным дизрегуляторным и стрессовым компонентом.

Однако до сегодняшнего дня остаются нерешенными вопросы изучения состояния стрессовой реакции на различных стадиях хронической ишемии головного мозга. Возможность оптимизации стрессовой реакции с помощью препаратов антистрессового действия у больных ДЭ изучена недостаточно.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинической части исследования

Клиническая часть работы проводилась в Нижегородской областной клинической больнице им. Н. А. Семашко в период с 2005 по 2012 гг. Часть работы выполнена на базе Научного центра неврологии РАМН в период с 2012 по 2014 гг.

Под наблюдением находились 398 больных с ДЭ первой, второй и третьей стадий. Среди пациентов было 138 мужчин и 260 женщин. Возраст больных колебался от 35 до 55 лет, средний возраст составил $47,7 \pm 5,6$ лет. Выбор данной возрастной категории пациентов позволяет оценить состояние стрессовой системы, исключив влияние на показатели стрессоустойчивости процессов естественного старения. Кроме того, повсеместно наблюдающаяся тенденция к омоложению когорты больных с цереброваскулярной патологией, определяет значимость исследования именно этой возрастной группы пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Этиологическими факторами развития ДЭ являлись АГ (180 пациентов), АС (144 пациента), сочетание АГ и АС (74 пациентов). В табл. 2.1. представлено распределение больных с ДЭ в зависимости от основного сосудистого заболевания. Длительность течения ДЭ у обследуемых пациентов составляла от 2 до 17 лет.

В исследование не включались пациенты с пароксизмальной и постоянной формой мерцательной аритмии; постоянной электрокардиостимуляцией; декомпенсированной соматической патологией – дыхательной недостаточностью, тяжелой стенокардией (III-IV функциональных классов), сердечной недостаточностью III стадии, 4 функционального класса; некомпенсированным сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями.

Распределение больных с дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от основного сосудистого заболевания

Основное сосудистое заболевание	Стадия ДЭ			Всего
	I стадия количество больных	II стадия количество больных	III стадия количество больных	
АС	69	55	20	144
АГ	39	49	92	180
АС и АГ	20	28	26	74
Всего	128	132	138	398

Здоровые добровольцы (50 человек) в возрасте от 35 до 55 лет составили группу контроля. Средний возраст - $46,7 \pm 6,2$ года. Среди них было 37 женщин и 13 мужчин.

Выделение группы здоровых добровольцев было необходимо для проведения сравнения показателей многоуровневой стрессовой системы у людей без клинических проявлений хронической ишемии головного и у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией различной степени тяжести.

Диагностика ДЭ и основного сосудистого заболевания проводились на основании данных анамнеза, исследования соматического и неврологического статуса, КТ или МРТ головного мозга, ультразвукового исследование экстракраниальных артерий, нейроофтальмологического обследования.

Клинико-неврологическое обследование включало анализ жалоб больных, данных анамнеза (наследственной отягощенности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, давности выявления АГ и АС, гипотензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии, ее регулярности и эффективности), исследование неврологического статуса [39].

Состояние экстракраниальных артерий оценивалось по данным дуплексного сканирования на приборе ACUSON – 128. Толщина комплекса «интима-медиа» до 1 мм принималась за норму, более 1 мм расценивалось как его утолщение. Выявление утолщения стенки артерии более 20% являлось признаком атеросклеротической бляшки.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) головного мозга проводилась на компьютерном томографе «Intellect» («Shimadzu», Япония). Ширина «шага» томографа составляла 10 мм.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга осуществлялась с помощью аппарата «Signa Infinity 1,5T Hi SPEED Plus» (США).

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась по стандартной методике на аппарате «Энцефалан-131-01» фирмы «Медиком ЛТД» (Россия) Стандартное ЭКГ исследование проводилось с помощью 6-канального электрокардиографа, анализировались 12 стандартных отведений.

Для оценки состояния сердца выполнялось стандартное ЭКГ-исследование. Также применяли трансторакальную ЭХО-КГ, с использованием ультразвукового секторального сканирования – В-режима и М – режима. Для проведения трансторакальной эхокардиографии в М-режиме использовали ультразвуковой аппарат ACUSON 128XP, датчик 2,5 МГц. В М-режиме измеряли диаметр аорты, размер левого предсердия, правого желудочка, конечный диастолический и систолический объем левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в фазу систолу и фазу диастолу. Для подсчета конечного диастолический и систолический объем левого желудочка и фракции выброса использовали формулу Тейхольца (Teichholz L.E., 1972, 1976). Нормальные величины толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка составляют от 1 до 1,2 см, фракции выброса в норме превышают 50%, а величина ударного объема левого желудочка составляет от 44 до 100 мл.

Суточный мониторинг АД проводилось с помощью портативного аппарата «Space Labs» 90207. В дневные часы [7:00–23:00] измерения АД производились каждые 30 мин, в ночные часы [23:00–7:00] – каждые 60 мин. Регистрировались показатели систолического, диастолического и среднего АД в дневные и ночные часы, исследовались вариабельность АД и циркадный ритм.

Исследовали вариабельность систолического и диастолического АД в дневное и ночное время. В норме величина стандартного отклонения от средних параметров днем должна быть не более 15 мм.рт.ст, а ночью – не более 14 мм.рт.ст. для систолического и не более 12 мм.рт.ст. (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В., 1996).

Оценивали степень снижения АД ночью. При снижении АД на 10-20% пациентов относили в разряд «dippers» в ночные часы выделяли группы: «dippers» (у них соотношение дневного и ночного давления составляло 1,1 – 1,2). При снижении АД ночью менее чем на 10% пациенты считались «non-dippers» (соотношение дневного и ночного давления составляло 1,0 – 1,1). При повышении АД ночью пациентов относили в группу «night-peakers» (соотношение дневного и ночного давления $<0\%$). Также выделяли группу пациентов с избыточным (более чем на 20%) снижением АД ночью и соотношением дневного и ночного давления более 1,2.

Больным проводилось исследование общего клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови: анализировались показатели общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности, глюкозы, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ. Тип гиперлипидемии определялся по классификации Fredrickson (1967).

Активность процессов перекисного окисления липидов определяли методом индуцированной хемолюминесценции. Регистрация свечения осуществлялась на биохемолюминометре БХЛ-06 фирмы «Биофарм-автоматика» (Россия). Определялись максимальная интенсивность свечения исследуемой пробы I_{max} , отражающая потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальным реакциям, а также светосумма за 60 секунд – S , значение которой обратно пропорционально антиоксидантной активности пробы. Способность субстрата тормозить окислительные процессы характеризовалась отношением I_{max}/S .

Диагноз АГ устанавливался на основании анамнестических данных, регистрации повышенных цифр АД, результатах нейроофтальмологического

обследования. Основанием для диагностики АС являлись данные ультразвукового исследования экстракраниальных частей ВСА и ПА (уплотнение и утолщение комплекса «интимы-медиа», атеростеноз ВСА и ПА), нейроофтальмологического обследования, наличие ИБС.

У 398 больных были диагностированы различные стадии ДЭ. Диагноз ДЭ и определение стадии заболевания ставились в соответствии с общепринятыми критериями [388].

Оценку субъективных признаков ДЭ проводили с помощью 5-балльной шкалы: 0 – симптом отсутствует, 1 – лёгкая выраженности, 2 – умеренная выраженности, 3 – значительно выраженные проявления, 4 – тяжелые проявления.

Выраженность каждого из объективных неврологических синдромов (вестибуло-мозжечкового, пирамидного, экстрапирамидного, чувствительных и псевдобульбарных нарушений) оценивали по 5-балльной шкале, в которой: 0 баллов соответствовало отсутствию симптоматики, 1 балл – лёгким проявлениям, 2 балла – умеренно выраженным проявлениям, 3 балла – значительно выраженным проявлениям, 4 балла – тяжелым проявлениям.

Максимальная суммарная оценка, отражающая тяжесть субъективных признаков заболевания и неврологических нарушений по шкале соответствует 32 баллам, отсутствие симптомов – 0 баллов.

Помимо традиционного клинического обследования каждому больному проводились исследование когнитивных функций и ряд инструментальных исследований.

Исследование когнитивных функций

Проводилось *нейропсихологическое исследование по методике А. Р. Лурия*, включавшее исследование внимания, памяти, праксиса, гнозиса, речи, чтения, письма, счетных операций, интеллектуальной деятельности.

Для выявления когнитивного дефицита и общей количественной оценки когнитивных функций также применялись *Краткая шкала исследования психического статуса (MMSE)* и *Монреальская шкала оценки когнитивных*

функций (MoCa) (Folstein M.F., 1975, Nasreddine, Z.S. et al. 2005). По Краткой шкале исследования психического статуса (MMSE) оценивались: ориентировка во времени и месте нахождения, повторение слов, серийный счет, воспроизведение ранее предъявленных слов, называние предметов, повторение сложной фразы, выполнение команды, понимание письменной речи, произвольная фразовая речь, копирование геометрических фигур. Максимальная суммарная оценка составляет 30 баллов, что соответствует отсутствию когнитивного дефицита. Показатель 24–27 баллов указывает на наличие умеренных когнитивных нарушений, показатель 20–24 балла интерпретируется как деменция легкой степени тяжести, 11–19 баллов – деменция средней степени тяжести, 0–10 баллов – тяжелая деменция.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa) по сравнению с Краткой шкалой исследования психического статуса (MMSE) лучше выявляет умеренные когнитивные нарушения и включает тесты для оценки регуляторных функций (Захаров В.В., 2011). Максимально возможная оценка по шкале MoCa составляет 30 баллов. Оценка ниже 26 баллов указывает на умеренное когнитивное снижение (19-25 баллов) или деменцию (11-21 баллов), однако в силу «перекрывания» оценок четкого разделения двух этих состояний не достигается (Nasreddine Z.S., 2005).

Нейропсихологическое исследование также включало:

1. *Исследование слухо-речевой памяти*

1.1. Тест запоминания 10 слов проводился по методике А.Р. Лурия. Оценивали количество запомненных слов непосредственно после пятикратного повторения, а также количество воспроизведенных слов после теста на серийный счет и в конце тестирования. В норме, что кривая запоминания выглядит следующим образом: 5, 7, 9 или 6, 8, 9 или 5, 7, 10. Здоровый человек к третьему повторению воспроизводит 9-10 слов и удерживает в памяти при отсроченном воспроизведении 7-9 слов.

Запоминание 9-10 слов после пятого повторения и удержание 8-9 слов при отсроченном воспроизведении свидетельствует о высоком уровне

запоминания. Запоминание 6-8 слов после пятого повторения и удержание 5-7 слов при отсроченном воспроизведении указывает на среднюю степень снижения слухо-речевой памяти. Запоминание 3-5 слов после пятого повторения и удержание 3-4 слов при отсроченном воспроизведении расценивается как низкий уровень запоминания и выраженные нарушения слухоречевой памяти. Запоминание 0-2 слов после пятого повторения и удержание 0-2 слов при отсроченном воспроизведении свидетельствует о тяжелой степени снижения слухо-речевой памяти.

1.2. Оценка кратковременной и оперативной памяти проводилась с использованием *теста Векслера*.

Пациентов просили повторять ряд чисел в прямом и обратном порядке.

2. Для оценки *зрительной памяти* применяли *тест Бентона*.

Пациенту последовательно предъявлялись 10 картинок, которые нужно было запомнить и воспроизвести.

3. *Внимание и интеллектуальная деятельность* исследовались с помощью следующих тестов:

3.1. Выполнение *серийных счетных операций* (от 100 отнимать по 7).

3.2. *Таблицы Шульте*. Пациента просят последовательно найти числа от 1 до 25 в пяти предъявляемых таблицах. Тест позволяет количественно оценить степень дефекта. Так, в норме время поиска по каждой таблице не превышает 50 секунд.

3.3. Для исследования процессов внимания, работоспособности, истощаемости, утомляемости применялся *тест Бурдона*. Результаты теста оценивают уровень концентрации внимания, показатель скорости выполнения задания и переключаемость внимания.

Уровень концентрации внимания: $K = (P_1 - P_2 - P_3) : P \times 100\%$, где P_1 - сумма правильно зачеркнутых букв, P_2 - сумма пропущенных букв, P_3 - сумма ошибочно зачеркнутых букв, P - общее количество букв в просмотренных строчках, подлежащих зачеркиванию. Для оценки концентрации внимания

принята следующая шкала: очень хорошая- 81 -100%, хорошая - 61 - 80%, средняя - 41 - 60%, плохая - 21 - 40%, очень плохая - 0 - 20%

Показатель скорости выполнения задания - $A = S : t$, где S - количество знаков в проработанной части задания, t - время затраченное на эту часть.

Переключаемость внимания - $C = S_0 : S \times 100\%$, где S_0 - количество ошибочно проработанных строк, S -общее количество строк проработанных пациентом.

Для количественной оценки внимания, строятся графики, которые наглядно показывают изменения за единицу времени (30 с или 60 с) скорости работы и количества ошибок и отражают устойчивость внимания и работоспособность пациента.

3.4. С помощью *теста Арнольда-Кольмана* проводилась оценка психологического статуса на основании выполнения ряда проб на абстрактное мышление, практическое мышление и память.

При исследовании абстрактного мышления пациенту предлагалось найти близкие по смыслу пословицы; продолжить числовые ряды, установив закономерность их построения; выполнить задания по обобщению на основании формальной логики.

При исследовании практического мышления – упорядочить конструкцию предложений; установить соответствие понятий; провести сравнение понятий, выбрав синонимы и исключив понятия, входящие в другое «смысловое поле»; выявить абсурдность отдельных понятий и предложений.

Исследование памяти проводили при помощи 3-х проб: запоминание и пересказ 3 коротких рассказов, проверка ассоциативной памяти и памяти на числа. Результаты выполнения проб оценивали в баллах. Полученные оценки суммировались соответственно «блокам» (абсолютная оценка).

Средние оценки, указывающие на снижение уровня абстрактного и практического мышления, а также памяти приведены в табл. 2.2.

Оценка психологического статуса с помощью теста Арнольда-Кольмана

Оценка психологического Статуса	Легкое снижение	Умеренное снижение	Значительно выраженное снижение
Абстрактное мышление	12-15 баллов	9-11 баллов	5-8 баллов
Практическое мышление	20-21 баллов	15-19 баллов	5-14 баллов
Память	7-8 баллов	6 баллов	3-5 баллов

Исследование психоэмоционального статуса

Для выявления и оценки тяжести **депрессии и тревоги** применялась *Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)* [547]. Шкала проста в применении и обработке. Эта шкала является самоопросником, включающим наиболее характерные для тревоги и депрессии жалобы и симптомы, при этом исключены те симптомы, которые можно интерпретировать как проявление соматического заболевания (например, головокружение, головная боль и др.). Шкала содержит субшкалу тревоги (7 пунктов) и субшкалу депрессии (7 пунктов). По каждому пункту пациент выбирает один из 4 вариантов ответа, кодирующихся по нарастанию тяжести симптома от 0 до 4 баллов.

Подсчет баллов проводится по каждой субшкале отдельно. В норме показатель по каждой субшкале не превышает 7 баллов, 8–10 баллов соответствуют легкой тревоге и депрессии, 11-14 баллов – умеренной, 15 баллов и выше - тяжелой тревоге и депрессии.

Уровень **реактивной и личностной тревожности** определялся по шкале *Ч.Д. Спилберга (1973) в адаптации Ю.Л.Ханина*. Данный тест является способом самоопросником для определения уровня реактивной и личностной. Реактивная тревожность отражает эмоциональную реакцию на стрессовую ситуацию (ситуационная тревожность) и сочетается с выраженной вегетативной симптоматикой. Личностная тревожность отражает устойчивые особенности реагирования пациента на любую ситуацию. Результат по шкале

до 30 баллов указывает на низкий уровень тревожности, от 31 до 45 баллов – умеренной тревожности, выше 45 баллов - высокой тревожности.

Для выявления и оценки тяжести **депрессивных нарушений** применялась также *шкала Гамильтона (HDRS)*. Шкала заполняется врачом. Максимально возможный балл – 52. Оценка тяжести депрессии производится следующим образом: 0–7 баллов — отсутствие депрессии, 8–13 баллов — легкая депрессия, 14-17 баллов - умеренная депрессия, 18 баллов и более — тяжелая депрессия.

Для исследования реакции на стресс *использовали методику изучения фрустрационных реакций* С. Розенцвейга в адаптации Э.С. Чугуновой и Н.Г. Хитровой (1990). Методика «рисуночных фрустраций» позволяет оценить особенности реагирования на конфликтную ситуацию и предпочтения пациента по способам выхода из этой ситуации. Предлагаются два типа ситуаций: ситуации препятствия «я», где какое-либо препятствие, персонаж или предмет обескураживает, сбивает с толку словом или еще каким-нибудь способом; и ситуация обвинения «сверх я».

Каждый ответ оценивается по направленности и по типу реакции. Оценка по направленности реакции:

1. Экстрапунитивная направленность (агрессивная) — это тенденция упрекать, порицать источник фрустрации;

2. Интрапунитивная направленность — это самозащита или слабость. Тенденция порицать, обвинять, упрекать самого себя как источник фрустрации;

3. Импунитивная направленность — толерантность или эмоциональная устойчивость во фрустрирующей ситуации. Это тенденция избегать порицания вообще.

Оценка по типу реакции:

1. Препятственно-доминантный тип реакций — в ответе дается оценка роли и степени препятствия;

2. Самозащитный — делается акцент на личностные реакции, связанные с осуждением;

3. Разрешающий — акцент делается на необходимость разрешить ситуацию.

Ответы оценивались по типу и направленности реакций, затем вычислялось процентное соотношение ответов.

Методы оценки состояния многоуровневой стрессовой системы

Состояние стрессовой системы оценивали на основании исследования у пациентов с ДЭ психоэмоционального состояния, поведенческих реакций, вегетативного статуса, неспецифической устойчивости к гипоксии, стрессовых реакций крови.

Исходные показатели стрессовой системы при различных стадиях ДЭ сравнивались с показателями группы контроля. Также проводили сравнение этих показателей между группами больных с различными стадиями ДЭ. Оценивалась динамика изменений состояния стрессовой системы после проведения курса лекарственной терапии.

Поведенческие реакции оценивались с помощью исследования зрительно-моторной реакции и пространственного слуха.

Исследование простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) проводили по методу М.П. Мороз (2003). Сущность оценки состояния пациента и его работоспособности - в определении времени простой зрительно-моторной реакции на световой стимул [248].

Метод реализован в форме компьютерной программы. Исследование проводится в течение 5–7 мин. Пациенту даётся инструкция: «Будьте внимательны. Смотрите на экран. Каждые несколько секунд в центре экрана на чёрном фоне будут появляться одинаковые белые квадраты. Это сигнал для Вас. Каждый раз при появлении этих сигналов Вам необходимо одновременно как можно быстрее нажимать средними пальцами обеих рук на две указанные Вам клавиши». Пациенту предъявляется 50 зрительных раздражителей в

случайном порядке. При наличии гемипареза допускается нажатие на клавиши пальцами одной руки. Предварительно проводится тренировочное тестирование с подробным разъяснением задания.

Данные измерения латентных периодов зрительно-моторных реакций накапливаются в памяти персонального компьютера и распределяются по 20 интервалам от 120 до 500 мс с шагом 20 мс.

Оценивались три основных показателя:

- функциональный уровень нервной системы $\PhiУС = \ln(1/M_0 \times T_{0,5})$;
- устойчивость нервной реакции $УР = \ln(P_{max} / \Delta T_{0,5})$;
- уровень функциональных возможностей сформированной

функциональной системы рассчитываемый по формуле:

$УФВ = \ln(P_{max} / (\Delta T_{0,5} \times T_{0,5}))$, где M_0 – значение середины модального класса; P_{max} – максимальная вероятность частоты, соответствующая пределам модального класса; $\Delta T_{0,5}$ – диапазон времени реакции, соответствующий уровню вероятности от 0,5 P_{max} ; $T_{0,5}$ – значения времени реакции, соответствующие середине диапазона $\Delta T_{0,5}$.

Исследование пространственного слуха проводилось с помощью компьютерной латерометрии по методу В. И. Щербакова [391].

Дихотическая стимуляция осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса. В режиме интерфейса звуковой стимул генерируется программой и предъявляется через наушники пациенту. О субъективном азимуте виртуального источника звука пациент сообщает с помощью транспортира на экране. Виртуальное акустическое пространство формируется с помощью серий дихотических щелчков частотой 5 Гц с нарастающей в автоматическом режиме временной задержкой и продолжительностью 23 мкс. Сразу после тестирования результаты отображаются в виде диаграммы звуколокализационной функции.

Сначала стимулируют только одно ухо серией последовательно суммирующихся подпороговых звуковых щелчков. При этом число щелчков доводят до порогового уровня. После этого стимуляцию повторяют, но

одновременно с завершающим стимулом серии предъявляют надпороговый одиночный щелчок на другое ухо, превращая последний звуковой стимул в серии в дихотический сигнал. По локализации звукового образа в субъективном звуковом поле пациента оценивают состояние звуколокализационной функции пациента.

Перед выполнением оценочного тестирования проводилось тренировочное занятие с разъяснением задания и сути исследования.

Исследование вегетативного статуса

Оценивали три основные составляющие вегетативного статуса:

1. вегетативный тонус с помощью *опросника А.М. Вейна* (1998);
2. о вегетативной реактивности судили по результатам проб с произвольной задержкой дыхания (*проба Штанге и Генча*, 1928) [6];
3. для оценки вегетативной регуляции применяли метод исследования *вариабельности сердечного ритма (BCP)*. Запись электрокардиограммы проводили на аппарате «ВНС-Микро-Ритм» с использованием программы «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», г. Иваново).

Опросник для выявления вегетативной дисфункции А.М. Вейна дает возможность исследовать вегетативную устойчивость (лабильность системы терморегуляции, вестибулярного аппарата, признаки тревожности, болевые симптомы) и оценить степень выраженности вегетативных дисфункций с помощью балльной оценки выявленных симптомов. У здоровых лиц сумма баллов не должна превышать 15. При динамическом наблюдении также вычисляли индекс Кердо.

Продолжительность произвольного апноэ является адекватным показателем устойчивости организма к гипоксии и гиперкапнии и определяется уровнем вегетативной реактивности. *Проба Штанге* проводится следующим образом: спокойно лежащему больному после двух глубоких дыхательных

движений предлагают сделать усиленный вдох и задержать дыхание на максимально возможное для него время, зажав нос пальцами. Время произвольной задержки дыхания на вдохе для нетренированных людей составляет 40–55 с, для тренированных – 60–90 с и более. В *пробе Генча* измеряют время задержки дыхания на выдохе: после двух глубоких дыхательных движений пациента просят глубоко выдохнуть и задержать дыхание на максимально возможное для него время. Способность задержать дыхание на выдохе для нетренированных людей составляет 25–30 с, для тренированных - 40–60 с и более.

Методика *исследования вариабельности сердечного ритма* позволяет оценить состояние вегетативной регуляции. Исследование проводится в состоянии психологического и физиологического покоя. Запись ЭКГ выполняется в течение пяти минут. Построение ритмограммы и спектральный анализ осуществляли с помощью программного комплекса «Rhythm Service 1.2» («Фотон-тест», Нижний Новгород).

При проведении *временного анализа* ритмограммы оценивались следующие показатели: 1) RRNN – средняя длительность интервалов R–R и обратная величина этого показателя – средняя ЧСС; 2) интегральный показатель SDNN (Standard Deviation of the NN interval) – стандартное отклонение всех интервалов R–R, отражающее суммарный эффект симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма.

Также проводился *спектральный* (частотный) анализ ЭКГ с определением следующих показателей:

1) мощность в диапазоне высоких частот (HF-high frequency) – колебаний ЧСС при частоте 0,15–0,40 Гц (дыхательные волны). Показатель отражает парасимпатическую регуляцию сердечного ритма, измеряется в нормализованных единицах - HFnu и вычисляется по формуле

$$\text{Hfnu} = \text{HF}/(\text{Total} - \text{VLF}) \times 100;$$

2) мощность низкочастотных колебаний (LF – Low Frequency) – в диапазоне частот 0,04-0,15 Гц, имеет смешанное (симпатическое и

парасимпатическое) происхождение, измеряется в нормализованных единицах - LFnu и вычисляется по формуле:

$$LFnu = LF / (Total - VLF) \times 100;$$

3) соотношение LF/HF характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца;

4) общая мощность спектра (ОМС), или полный спектр частот, характеризующих ВСР (TP – total power), отражает суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм [233];

5) VLF – медленные волны второго порядка, спектральная составляющая сердечного ритма в диапазоне 0,04–0,015 Гц (25–70 с), которая характеризует активность симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Исследование Н. Б. Хаспековой (1996) показало, что VLF отражает взаимосвязь автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипофизарно-гипоталамической системой и корой большого мозга [370].

Стрессовые реакции крови

Для исследования *стрессовых реакций крови* определяли *содержание катехоламинов* в плазме крови, оценивали *лейкоцитарную формулу* и измеряли *электрофоретическую подвижность эритроцитов* (ЭФПЭ).

Взятие крови для исследования осуществляли из локтевой вены натошак.

Для исследования *катехоламинов* в плазме крови применялся иммуноферментный метод с использованием реагентов IBL international GmbH (Германия).

Подсчет *лейкоцитарной формулы* проводили по общепринятой методике (Меньшиков и др., 1987) с учетом рекомендаций Л.Х. Гаркави (1999). Выделяли реакцию тренировки, реакцию активации (спокойную и повышенную), острый стресс, хронический стресс и переактивацию. Тип реакции определяется по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле. При реакции тренировки относительное количество лимфоцитов находится в пределах

нижней границы нормы – от 20 до 27,5%, при реакции спокойной активации – от 28 до 33,5%, при повышенной активации превышает нормальные показатели и находится в пределах от 33,5% до 45%; при переактивации относительное количество лимфоцитов превышает 40- 45%; при стрессе происходит снижение относительного количества лимфоцитов ниже нормы и составляет менее 20 %. О напряженности реакции адаптации судят по изменениям параметров белой крови: оценивается наличие и выраженность лейкоцитоза/лейкопении, эозинофилии/эозинопении, моноцитоза/моноцитопении, базофилии, сдвига лейкоцитарной формулы влево.

Лейкоцитарный коэффициент (ЛК) рассчитывался по формуле: ЛК = количество лимфоцитов/количество сегментоядерных нейтрофилов.

Измерение ЭФПЭ производили методом Харамоненко – Ракитянской (1974). Установка для определения ЭФПЭ состоит из горизонтальной микрокамеры, микроскопа, источника постоянного тока. Используются электроды системы Ag/AgCl. Для измерения подвижности 0.1% суспензию эритроцитов помещают в трис- HCl буфер (pH = 7.4) и фиксируют перемещение клеток при силе тока в 8 мА. В каждом исследовании фиксировали время перемещения 6 клеток в двух направлениях, измеряя знак заряда на электродах полярным переключателем. Величину ЭФПЭ определяли по формуле: $U=S/ TH$, где

S – расстояние, на которое перемещается эритроцит,

T – время перемещения клеток на расстояние S

H – градиент потенциала

Величину градиента потенциала определяли по формуле :

$H=Y/ gX$, где

Y – сила тока,

g – поперечное сечение микрокамеры,

X – удельная электропроводимость среды.

Активность эндогенной антиоксидантной защиты

Оценивали состояние *системы глутатиона эритроцитов*: общий, восстановленный и окисленный глутатион. Глутатион находится в клетке в двух формах – восстановленной и окисленной. В норме количество восстановленного глутатиона почти в 100 раз превышает количество окисленного глутатиона. При активации процессов свободнорадикального окисления это соотношение изменяется [74]. Для определения различных форм глутатиона использовали метод Вудвордта–Фрей (1991).

Описание применявшихся методов лечения

Базисная терапия включала воздействие на ведущий этиологический фактор развития ХНМК, а также применение препаратов, оптимизирующих мозговую кровоток и метаболизм головного мозга.

Больные с АГ и ИБС продолжали принимать терапию, назначенную и скорректированную до включения в исследование. Гипотензивная терапия включала β -блокаторы (метопролол, бисопролол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, периндоприл, диротон), селективные блокаторы кальциевых каналов III поколения (нормодипин), антагонисты рецепторов ангиотензина II (теветен, лозаратан, эпросартан) и их различные комбинации. Все пациенты со стабильной стенокардией (59 больных) принимали нитраты.

Также всем больным назначались антиагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты).

За время наблюдения схемы лечения оставались постоянными. При развитии инсульта больным проводилось лечение в центральной районной больнице в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

В курс базисной терапии включали препарат вазоактивного и метаболического действия винпоцетин и ноотропный препарат пирацетам. Винпоцетин назначали по 4 мл (20 мг) в/в капельно на 200 мл физиологического раствора один раз в сутки ежедневно в течение 10 дней.

Пирацетам применялся по 5 мл (1000 мг) в/в струйно на 10 мл физиологического раствора один раз в сутки ежедневно в течение 10 дней. Кроме медикаментозного лечения, все пациенты получали курс физиотерапевтического лечения, включавшего занятия лечебной гимнастикой, кислородотерапию, магнитотерапию. Длительность стационарного лечения составила 21 сутки.

Через 6 месяцев после стационарного лечения все пациенты получали в амбулаторных условиях курс нейропротекционной терапии: винпоцетин внутрь по 30 мг в сутки в течение 1 мес.

Часть пациентов, помимо базисной терапии, получала комплексный антиоксидант с неспецифическим цитопротективным действием: янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавина мононуклеотид натрия. Препарат вводился внутривенно капельно по 10 мл на 200 мл физиологического раствора ежедневно в течение 10 дней.

Другая группа пациентов в дополнение к базисной терапии получала препарат специфической антистрессовой (стресс-лимитирующей) терапии – дельта-сон- индуцирующий пептид + глицин.

Дизайн клинического исследования

Характер исследования: проспективное, открытое, сравнительное, рандомизированное.

Рандомизация: распределение больных по группам проводилось с помощью стратифицированной рандомизации с последующим использованием таблиц случайных чисел.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте от 35 до 55 лет с ДЭ. *Критерии исключения:* некомпенсированная соматическая патология, инсульт, перенесенный в течение 6 месяцев перед включением в исследование,

гемодинамически значимый атеростеноз артерий мозга, острый психоз, тяжелая деменция, а также грубые афазия, агнозия и апраксия, не позволяющие провести необходимые тесты, сахарный диабет, прием препаратов антистрессового и адаптогенного действия перед включением в исследование.

Сравниваемые группы:

Проводили сравнение исходных показателей стрессовой системы между группой здоровых добровольцев и группами пациентов с ДЭ I стадии (128 человек), ДЭ II стадии (132 человека) и ДЭ III стадии (138 человек).

В зависимости от проводимой терапии было сформировано 3 группы пациентов. *Первую группу* составили 124 больных, которым проводилась базисная терапия. Во *вторую группу* вошли 142 больных, которым проводилась базисная и антиоксидантная терапия с помощью препарата неспецифического цитопротективного действия (янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавина мононуклеотид натрия). В *третью группу* были включены 132 пациента, получавших базисную терапию и препарат стресс-лимитирующего действия: дельта-сон - индуцирующий пептид + глицин. *Группу контроля* составили 50 здоровых лиц в возрасте от 35 до 55 лет, средний возраст 47 [40; 50] лет. Среди них были 37 женщин и 13 мужчин.

Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим характеристикам. Общая характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 2.3. Как видно из табл. 2.4 и 2.5, группы также были сопоставимы по основному сосудистому заболеванию и базисной терапии.

Данные по каждому пациенту заносились в индивидуальную формализованную карту пациента. Состояние пациентов и показателей стрессовой системы оценивали при динамическом наблюдении: 1. при рандомизации, 2. по окончании курса лечения – на 21 сутки наблюдения, 3. через 6 месяцев после проведенного курса лечения, 4. через 1 год от начала наблюдения. Выделяли следующие варианты течения заболевания: 1) улучшение состояния; 2) стабилизация состояния; 3) прогрессирующее течение; 4) повторные гипертонические церебральные кризы и ТИА; 5) инсульт

первичный или повторный; б) летальный исход. Общая схема исследования приведена в табл. 2.6.

Этический аспект. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗНО НОКБ им. Н.А. Семашко (протокол № 1 от 28.02.2005), этическим комитетом ГБОУ ВПО НижГМА Росздрава (протокол № 8 от 23 сентября 2009 года). Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Таблица 2.3.

Общая характеристика сравниваемых групп

Группы	Количество Пациентов	Возраст	Пол		ДЭ I n	ДЭ II N	ДЭ III N
			Муж N	Жен n			
Базисная терапия	124	47,9±5,2	42	82	41	41	42
Базисная и антиоксидантная терапия	142	47,8±5,7	53	89	45	45	52
Базисная и стресс-лимитирующая терапия	132	48,3±5,2	49	83	42	46	44
Группа контроля	50	46,7±6,2	13	37	-	-	-
Всего	448	-	157	291	128	132	138

Примечание. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 2.4.

Характеристика основного сосудистого заболевания

Группы	Количество Больных	АС	АГ/ АГ и АС	ИБС
Базисная терапия	124	62 (55%)	77 (62%) / 18 (14%)	19
Базисная и антиоксидантная терапия	142	72 (58%)	84 (60%) / 19 (13%)	20
Базисная и стресс-лимитирующая терапия	132	70 (47%)	81 (65%) / 23 (15%)	22

Таблица 2.5.

Применение препаратов базисной терапии

Группы	Количество Больных	ИАПФ	βб	АК	АРА II	АА
Базисная терапия	124	32	3	15	15	5
Базисная и антиоксидантная терапия	142	29	2	19	13	4
Базисная и стресс-лимитирующая терапия	132	30	3	18	11	5

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, βб – бета-блокаторы, АК – антагонисты кальция, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, АА – антиагреганты.

Таблица 2.6.

Схема исследования

Виды исследований	Исходный уровень – 0 сут	Окончание курса стационарного лечения –21сут	Амбулаторное наблюдение – через 6 мес	Амбулаторное наблюдение– через 1 год
Исследование неврологического и соматического статуса	X	X	X	X
Нейропсихологическое исследование	X	X	X	X
ЭКГ	X	X	X	X
ЭЭГ	X		X	
Ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий	X			X
КТ/МРТ	X			X
Исследование липидов крови	X			X
Исследование перекисного окисления липидов	X	X	X	X
Общий анализ крови	X	X	X	X
Общий анализ мочи	X		X	X
Исследование психоэмоционального состояния	X	X	X	X
Оценка поведенческих реакций	X	X	X	X
Исследование вегетативного статуса	X	X	X	X
Исследование устойчивости к гипоксии	X	X	X	X
Исследование стрессовых реакций крови	X	X	X	X
Исследование состояния антиоксидантной системы	X	X	X	X
Оценка клинического исхода				X

2.2. Характеристика экспериментального исследования

Экспериментальная часть работы проведена на базе НИИ прикладной и фундаментальной медицины НижГМА Росздрава и кафедры нормальной физиологии НижГМА Росздрава (зав. кафедрой – д.б.н., профессор И.В. Мухина). Исследования проводились на 120 половозрелых самцах белых крыс линии Вистар весом 250–300 г в возрасте 4–6 месяцев. Проведение экспериментальных исследований было разрешено комитетом по биоэтике при ГОУ ВПО НижГМА Росздрава. Содержание животных, хирургические вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с нормативами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press», и с требованиями Приказа Минздрава Российской Федерации № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животные содержались в виварии при свободном доступе к пище и воде, в условиях естественной смены дня и ночи.

Локальную ишемию мозга моделировали путем окклюзии ветви левой средней мозговой артерии и подходящей к ней вены с одновременной перевязкой ипсилатеральной ВСА (Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., 1996). Объем инфаркта в группе контрольных животных, получавших физиологический раствор, составлял около 20% от объема ипсилатерального полушария.

Голову крысы фиксировали в боковом положении левой стороной кверху. После удаления шерстяного покрова и обработки операционного поля производили разрез кожи по ходу скуловой кости (около 2 см). Слюнную железу вместе с сосудистым сплетением отделяли от окружающих тканей, перемещали в задне-верхний квадрат операционного поля и производили удаление скуловой кости. С помощью бормашины производился щадящий разрез нижнечелюстной кости по краю крепления к ней сухожилия височной мышцы. Затем поднимали крючками нижний край височной мышцы и обнажали височную ямку, дно которой образует крыловидная мышца с

проходящим рядом нижнечелюстным нервом. С помощью ранорасширителя раздвигали крыловидную мышцу и открывали поверхность черепа между овальным отверстием и отверстием зрительного нерва. Под нижним краем височно-нижнечелюстного сустава сверлили отверстие диаметром около двух миллиметров и тем самым обнажали область средней мозговой артерии. Коагуляцию артерии и вены производили под стереотаксическим микроскопом. Оклюзия левой ветви средней мозговой артерии производилась проксимальнее участка деления ее на лобную и теменную ветви. Таким же способом осуществлялась окклюзия рядом расположенной мозговой вены до пересечения ее с артерией. Оклюзия достигалась с помощью электрокоагуляции электрохирургическим высокочастотным аппаратом ФОТЕК Е81. После коагуляции кровотока по средней мозговой артерии прекращался, что можно было наблюдать под микроскопом. Сразу после коагуляции перевязывали лигатуру, на которой находилась ВСА. После операции рану обрабатывали калийной солью пенициллина, кожу ушивали, шов обрабатывали 2% раствором йода.

20 животным, составившим группу «ложнооперированных», было произведено хирургическое вмешательство (краниотомия) без окклюзии артерий мозга.

Через 10 суток после моделирования ишемии головного мозга и хирургического вмешательства происходила стабилизация состояния животных.

Начиная с 10-х суток животным *контрольной группы* интраназально или внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl.

В группах сравнения начиная с 10 суток животным вводили внутрибрюшинно пираретам по 200 мг/кг/сут и винпоцетин по 0,7 мг/кг/сут в течение 10 дней.

Первая группа (20 животных) получала только базисную терапию в течение 10 дней.

Второй группе (20 животных) на фоне базисной терапии вводили внутривенно антиоксидант (А) по 0,16 мл/кг/сут в течение 10 дней.

Третьей группе (20 животных) интраназально вводили препарат стресс-лимитирующего действия (в дозе 150 мкг/кг/сут.

Введение препаратов осуществлялось ежедневно в утренние часы.

Предварительная оценка устойчивости животных к стрессу проводилась за две недели до начала эксперимента, так как проведение необходимых тестов в течение эксперимента могло повлиять на динамику показателей стрессовой реакции при дальнейшем лечении и наблюдении. Кроме того, использование в эксперименте животных линии Вистар предполагало, что 85% животных являются мало устойчивыми к стрессу и допускало сопоставление экспериментального и клинического материала.

За исходные показатели стрессовой реакции и компенсаторных процессов принимали показатели, полученные на 10 сутки после операции. Исходные показатели сравнивали с показателями стрессовой реакции интактных (n=20) и ложнопериорированных (n=20) животных. Анализировали динамику показателей компенсаторных возможностей и показателей стрессовой реакции животных на 10, 30 и 60 сутки наблюдения в группах:

- 1) интактных животных;
- 2) «ложнопериорированных» животных;
- 3) животных контрольной группы (не получавших лечения);
- 4) животных, получавших только базисную терапию;
- 5) животных, получавших базисную и антиоксидантную терапию;
- 6) животных, получавших базисную и стресс-лимитирующую терапию.

Анализировали следующие показатели:

- параметры поведенческой активности животных;
- состояние окислительных процессов;
- стрессовые реакции крови;
- морфологические изменения в ткани мозга в отдаленном постоперационном периоде (на 60 сутки);

- **ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЖИВОТНЫХ В ОТДАЛЕННОМ**
послеоперационном периоде (на 60 сутки).

Параметры поведенческой активности животных

Для оценки поведенческой активности животных использовали стандартные поведенческие тесты «открытое поле» и «реакция перехода». Регистрировались такие показатели поведенческой активности крыс как: горизонтальная двигательная активность ГДА (число пересеченных квадратов в «открытом поле»); вертикальная двигательная активности ВДА (число стоек подъемов на задние лапы).

Для оценки тревожно-фобического состояния животных использовали многопараметрический метод оценки, в ходе которого анализируется поведение животного в следующих ситуациях:

1) столкновение с незнакомым неживым объектом или незнакомой ситуацией (1-5 тесты),

2) действие руки экспериментатора (6-9 тесты). Тесты выполнялись последовательно. Оценка выраженности ответной реакции колебалась от 0 (отсутствие реакции) до 3 баллов (максимальная выраженность реакции). Сумма баллов по всем тестам характеризовала тревожно-фобическое состояние животных.

Использовались следующие тесты:

1. Латентный период t (с) спуска с высоты («step-down» тест).

В тесте определяется время, за которое крыса спускается с параллелепипеда, установленного на открытой, ярко освещенной площадке белого цвета. Тест считается невыполненным, если крыса не спускается в течение 180 секунд. Этот же критерий используется в тестах 2–4.

Баллы:

0 — $0 < t < 30$ с,

1 — $30 < t < 60$ с,

2 — $60 < t < 180$ с,

3 — тест не выполнен за 180 с.

2. Латентный период t (с) прохождения через отверстие.

Крыса помещается в одно из отделений камеры черного цвета, соединенным с другим отделением отверстием в центре размером 7×10 см. Обследование проводится при комнатном освещении. С момента помещения животного в одно из отделений начинается отсчет времени. Балльная оценка проводится аналогично первому тесту

3. Латентный период t (с) выхода из «домика».

Крысу помещают в «домик», который представляет собой клетку-камеру из прозрачного органического стекла размером $16 \times 12 \times 15$ см с выдвигающейся дверцей. «Домик» устанавливается в центр «открытого поля» при ярком освещении. Через 15 секунд после установки дверцу открывают и фиксируют время, за которое крыса выходит на открытое пространство.

Баллы:

0 — $0 < t < 15$ с,

1 — $15 < t < 30$ с,

2 — $30 < t < 180$ с,

3 — тест не выполнен за 180 с.

Исследование по всем остальным тестам (с 4 по 9) осуществляется в условиях «открытого поля». Диаметр поля равен 120 см, высота – 28 см. Поле разделяют на 25 равных квадратов со стороной 20 см. Освещенность площадки во время опыта 200 Лк. Лампы накаливания (6 ламп по 60 Вт) располагались по кругу диаметром 60 см на высоте 80 см от поверхности поля. В процессе обследования животного по шкале крысу помещали в поле один раз.

4. Латентный период t (с) выхода из центра «открытого поля».

Тест служит показателем реакции страха, которая часто ассоциирована снижением двигательной активности животных. Оценивают время, в течение которого крыса, помещенная в центральный квадрат поля, покидает его и

переходит на периферические квадраты. Тест считается невыполненным, если крыса остается в центре дольше 60 секунд.

Балльная оценка:

0 — $0 < t < 15$ с,

1 — $15 < t < 30$ с,

2 — $30 < t < 60$ с,

3 — тест не выполнен за 60 с.

5. «Пячение-1» (спонтанно или при резкой смене освещенности).

Через 180 секунд с момента помещения крысы в «открытое поле» освещение резко снижали: на 60 с включали одну лампу накаливания с красным фильтром (мощностью 40 Вт), после чего восстанавливали исходный уровень освещенности. Определяли суммарное расстояние (в квадратах), на которое пятилось животное спонтанно и при резкой смене освещенности. Увеличению расстояния, на которое пятилось животное за время тестирования, соответствовало увеличение балльной оценки.

Балльная оценка:

0 — отсутствует,

1 — 0–0,5 квадрата,

2 — 0,6–2 квадрата,

3 — более 2 квадратов.

Сразу по окончании теста V в обстановке «открытого поля» переходят к оценке реакций животного на приближение руки экспериментатора. Руку приближают к морде крысы так, чтобы она видела ее 2–3 раза подряд (см. тесты VI–IX).

6. «Пячение-2» (действие руки экспериментатора).

Оценивают реакцию животного на приближение руки или поглаживание

Балльная оценка:

0 — пячение отсутствует при поглаживании и приближении руки,

1 — пячение возникает при поглаживании животного,

2 — пячение возникает при приближении руки к животному,

3 — пачение сохраняется после прекращения действия раздражителя.

7. Затаивание (замирание).

Реакция затаивания проявляется замиранием в напряженной позе, на выпрямленных лапах или прижимаясь к полу, иногда с прижатыми ушами и закрытыми глазами в ответ на приближение руки или поглаживание. Критерии оценки аналогичны тесту 6.

8. Вокализация.

Исследуется наличие или отсутствие вокализации при приближении руки экспериментатора. Критерии оценки аналогичны тесту 6.

9. Прижимание ушей.

Оценивается реакция прижимания ушей в ответ на приближение руки экспериментатора. Критерии оценки аналогичны тесту 6.

Определяется общая сумма баллов по всем 9 тестам. Если при обследовании у животного наблюдаются спонтанные реакции 7, 8 и 9, то за каждую из них к суммарной оценке добавляется 3 балла. Если животное колеблется в выборе при прохождении 2 и 3 тестов, то к результату добавляют 0,5 балла. В тестах 1—3 крыса из экспериментальной обстановки возвращается в клетку не ранее, чем через 20 с после выполнения соответствующего действия или по истечении времени тестирования. Интервалы между указанными тестами составляли 15–20 мин. По окончании каждого теста использованное оборудование подвергали дезодорации.

Оценку мнестических функций проводили при помощи теста «реакции перехода», в котором оценивается время выработки условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Крысы избегают интенсивного света и предпочитают неяркое освещение. Когда их помещают в сильно освещённое пространство, соединённое с тёмной камерой, они быстро переходят в неё и остаются там. Переход в тёмный отсек животное осуществляет под влиянием не только исследовательского поведения, но и врождённого предпочтения тёмных участков пространства. Установка состоит из вытянутой пластмассовой камеры длиной 50 см, шириной 10 см и высотой 10 см с электрофицированным

решетчатым полом. Стены и потолок одной половины камеры выкрашены в черный цвет, а в другой половине они прозрачны. Потолок состоит из двух крыш на шарнире в середине установки, поэтому имеется доступ в обе половины камеры. Лампа мощностью 100 Вт крепится на высоте 40 см над светлой частью камеры. Для подачи электрического тока использовали токовый стимулятор фирмы «Нейрософт» (рис. 2.1).

Эксперимент выполнялся в три стадии.

1. Ознакомление. Крысу помещают в освещенную камеру спиной к темному отсеку. Животное поворачивается, находит вход в темный отсек и идет туда. Измеряется латентный период входа в темный отсек. Через 10 с крысу помещают в жилую клетку. Этап ознакомления повторяется 3 раза через каждые 30 минут.

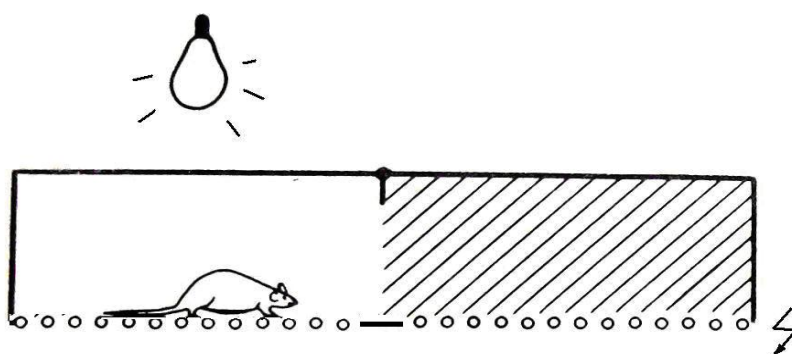


Рис. 2.1. Установка для исследования «реакции перехода»

2. Обучение. При вступлении крысы в темный отсек всеми четырьмя лапами при третьей процедуре ознакомления, подается ток 50 Гц, 2 мА, с частотой 10 мс в течение 1 с. Затем крысу вновь переводят в жилую клетку.

3. Воспроизведение. Через сутки крысу вновь помещают в светлый отсек и фиксируют латентный период до входа в темный отсек камеры. Тест заканчивается, когда животное вступает в темный отсек или если животное не делает этого в течение 3 мин.

Обученные животные остаются в освещенной камере. Для описания опытов, в которых животное обучается избегать вредных факторов путём

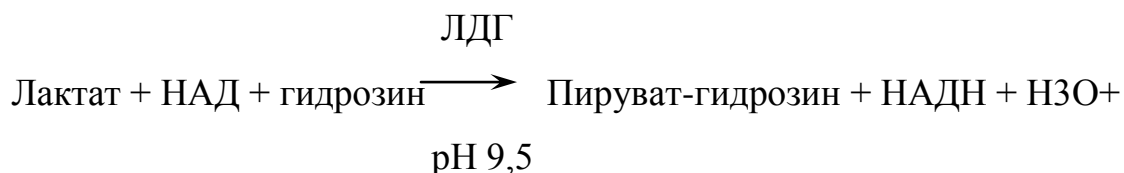
подавления определённого поведения, используют термин пассивное избегание. Степень сохранения условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) определяли по общему времени нахождения крыс в светлом отсеке (не более 300 с) у одних и тех же животных через 24 ч после обучения. С помощью метода выработки УРПИ оценивали способность крыс к обучению, а также к сохранению и воспроизведению информации.

Параметры окислительных процессов

Взятие кровь для биохимических анализов проводилось на 10-е сутки и 60-е сутки из подъязычной вены (непосредственно перед эвтаназией).

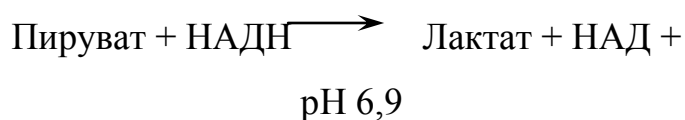
Соотношение уровней лактата и пирувата в плазме крови крыс служило показателем уровня гипоксии. Количественное определение лактата проводилось энзиматическим методом с использованием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в глицин-гидрозиновом буфере. Принцип метода основан на том, что лактат в присутствии НАД под действием ЛДГ окисляется в пируват, образуется эквимолярное количество НАДН. О количестве лактата судили по количеству образовавшегося НАДН.

Увеличение оптической плотности раствора в кювете регистрируется спектрофотометрически при длине волны 340 нм.



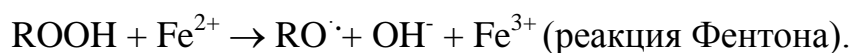
Количественное определение пирувата проводилось энзиматическим методом в трис-буфере (pH 6,9). Пируват в присутствии НАДН и ЛДГ восстанавливается в лактат. Уменьшение НАДН в кювете регистрируется спектрофотометрически при длине волны 340 нм.

ЛДГ

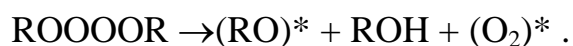


Содержание пирувата и лактата выражали в мкмоль/мл.

Методом индуцированной хемилюминесценции определяли интенсивность свободнорадикальных процессов в плазме крови крыс. Метод основан на том, что в представленной системе происходит каталитическое разложение пероксида водорода ионами металла с переменной валентностью – двухвалентным железом:



Образующиеся свободные радикалы RO^\bullet и OH^- вступают в реакцию активации СРО в биологическом субстрате, что приводит к образованию неустойчивого тетроксидов, распадающегося с выделением кванта света



Информативными показателями свободнорадикальных процессов считается максимальная интенсивность свечения исследуемой пробы (I_{max}), I_{max} измеряется в относительных единицах и отражает потенциальную способность субстрата к свободнорадикальному окислению. I_{max} пропорциональна содержанию пероксидов в липидах. Показатель светосумма хемоллюминесценции (S) отражает, прежде всего, содержание радикалов RO^\bullet в субстрате, и обратно пропорционален антиоксидантной активности пробы. Антиоксидантная активность (АОА) – суммарная физико-химическая величина, характеризующая способность данного субстрата тормозить реакции окисления. АОА определяется соотношением и взаимными влияниями антиоксидантных и прооксидантных веществ, находящихся в субстрате

Стрессовые реакции крови

Показатели лейкоцитарной формулы с подсчетом лейкоцитарного коэффициента и электрофоретическую подвижность эритроцитов исследовали теми же методами, что и в клинической части исследования. Взятие крови для исследования стрессовых реакций крови осуществляли на 10 и 60 сутки.

Показатели морфологических изменений в ткани мозга

Проводилось гистологическое исследование перифокальной области в пятом слое коры головного мозга, содержащего пирамидные нейроны, через 60 суток после моделирования ишемии/хирургического вмешательства.

Образцы ткани мозга фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм изготавливали на микротоме Leica SM 2000R и окрашивали гематоксилином и эозином (обзорная окраска) и по Нисслию для выявления специфичного для нейронов нуклеопротеидного комплекса (тигроида), содержащегося в цитоплазме, а также других комплексов РНК и основных белков (ядрышко, хроматин ядра).

Подсчет нейронов и клеток нейроглии в исследуемых полях зрения проводили при помощи светового микроскопа Leica DMLS и программы визуализации. Выбор полей зрения осуществляли визуально. Количество клеток оценивали на 15 срезах мозга у каждого животного, на одном срезе выбирали 1 поле зрения при увеличении $\times 40$. Для оценки состояния ткани мозга был выбран нейроглиальный показатель, как чувствительный параметр, отражающий признаки патологических изменений в мозге.

Статистические методы

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Для характеристики материала использовались критерии описательной статистики (среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили). Данные представлены в формате $M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – среднеквадратичное отклонение. При распределении, отличном от нормального, данные приводили в виде медианы с указанием 25 и 75 перцентилей, $Me (25\%;75\%)$. Для проверки гипотезы о виде распределения применялся критерий Шапиро – Уилка. Изучение статистических

закономерностей в выборках, где распределение признаков было нормальным, осуществлялось с применением параметрических критериев. Сравнение групп проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Изучение статистических закономерностей в выборках, где распределение отличалось от нормального, осуществлялось с применением непараметрических критериев. Использование непараметрических критериев при обработке экспериментальных данных было связано с небольшим объемом сравниваемых выборок и необходимостью сравнивать выборки разного объема. Сравнение групп при двух измерениях на протяжении периода наблюдения проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение данных, полученных в трех и более несвязанных (независимых) выборках, проводилось с использованием метода рангового анализа вариаций по Краскел – Уоллису. Для оценки взаимосвязи признаков использовали метод Спирмена. Для оценки отдаленных результатов вмешательства применяли метод сопряженных таблиц с вычислением отношения шансов и относительного риска. Различия, полученные при сравнительном анализе, считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (Реброва О. Ю., 2006).

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВЫРАЖЕННОСТЬ, ХАРАКТЕР И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОГНИТИВНЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

3.1. Дисциркуляторная энцефалопатия первой стадии

У 128 больных была диагностирована ДЭ первой стадии. Среди них было 90 женщин и 38 мужчин. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 6,0$ лет (от 35 до 55 лет).

Основным сосудистым заболеванием у 69 больных был АС, у 39 больных была обнаружена АГ, у 20 больных наблюдалось сочетание АС и АГ. Уровень систолического АД (средний по результатам нескольких измерений) составлял $145,3 \pm 10,8$ мм рт. ст., уровень диастолического АД - $87,1 \pm 12,5$ мм рт. ст. Из 59 больных с АГ 45 больных не лечились или принимали гипотензивные препараты эпизодически.

У 30 больных отмечалось лабильное течение АГ (самопроизвольное снижение АД до нормального уровня без приема гипотензивных препаратов). У 42 больных в анамнезе были гипертонические церебральные кризы, которые сопровождались значительно выраженной общемозговой и вегетативной симптоматикой, резким ухудшением состояния на фоне дополнительного повышения АД. Общее количество гипертонических церебральных кризов колебалось от 1 до 10. Один гипертонический церебральный криз перенесли 11 больных, от 2 до 5 – 23 больных, от 6 до 10 - 8 больных.

Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 7 больных.

Частым симптомом оказалась головная боль (в 88% случаев). Лишь 13 больных не жаловались на головную боль. В большинстве случаев она носила

давящий характер (70%). Локализация – чаще диффузная, реже в затылочной, теменной и височной областях. В большинстве случаев (80%) головная боль была непостоянной и возникала во второй половине дня, особенно после переутомления, умственного и физического перенапряжения, употребления алкоголя, курения, пребывания в душном помещении. Однако в 20% случаев головная боль носила постоянный характер, возникала с утра и усиливалась к концу рабочего дня.

Головокружение встречалось в 90% наблюдений, часто оно сопровождалось шумом в ушах или в голове (в 20% случаев). В большинстве случаев головокружение носило несистемный и непостоянный характер. Пациенты описывали его как ощущение неустойчивости при ходьбе, перемещение окружающих предметов, «уплывания почвы из-под ног». Шум в голове и ушах, как правило, был связан с повышением артериального давления, часто носил пульсирующий характер, не сочетался со снижением слуха, что позволяло считать его следствием сосудистого процесса.

Нарушение сна отмечали 58 больных. Трудность засыпания имелась в 67% случаев, частые пробуждения по ночам – в 40%, поверхностный сон – в 15%, отсутствие сна во второй половине ночи – в 10%. У 43 пациентов отмечались постсомнические расстройства, снижающие качество жизни пациентов.

Астенический синдром в виде общей неудовлетворенности своим самочувствием, снижения физической и умственной трудоспособности разной интенсивности, потери инициативы наблюдался у 120 больных. Повышенная утомляемость в виде вялости, недомогания у 87 больных возникала в период усиленной работы или к концу рабочей недели. В 33 случаях повышенная утомляемость в виде недомогания, снижения внимания, рассеянности возникала ежедневно к концу рабочего дня.

Большинство больных (102 больных) отмечали улучшение общего самочувствия после отдыха (в течение выходных дней). В 18 случаях пребывание в отпуске устраняло повышенную утомляемость. На фоне общей

слабости и ухудшения переносимости нагрузок у 63 больных сформировались стереотипы щадящего поведения, экономность усилий, позволяющие равномерно распределять энергетические ресурсы.

В 120 случаях отмечались нарушения в эмоционально-волевой сфере в виде раздражительности, вспыльчивости, повышенной возбудимости, неустойчивости настроения; неспособность довести до конца начатое дело вследствие неустойчивости внимания и быстрого утомления; нетерпеливость, слезливость, преобладание тревожного аффекта. Больные отмечали также плохую переносимость шума, перепадов атмосферного давления, повышенной влажности.

В 84 случаях больные предъявляли жалобы на снижение памяти, рассеянность, расстройство концентрации внимания преходящего характера. Чаще всего возникала забывчивость имен и фамилий, памятных дат, номеров телефонов, недавно происшедших событий. Долговременная память оставалась сохранной. Снижалась способность к запоминанию, становилось труднее удерживать прочитанное, забывалось то, что намечено к осуществлению, возникала необходимость записывать. Применение больными таких приемов, как выстраивание логических цепочек, использование записей позволяло им компенсировать нарушения памяти.

Проведенное обследование позволило выявить в 68 случаях неустойчивость АД, акрогипергидроз, акроцианоз, мраморность кожи, гипотермию кистей и стоп, стойкий красный дермографизм, тремор пальцев рук, век.

При неврологическом осмотре выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика: недостаточность конвергенции – у 38 пациентов (29%), асимметрии носогубных складок - у 70 пациентов (55%), координаторные нарушения в виде легкого пошатывания в позе Ромберга – у 100 пациентов (78%), оживление сухожильных рефлексов – у 76 пациентов (58%). Тяжесть нарушений при ДЭ I стадии представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1.

Тяжесть нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии первой стадии

Тяжесть нарушений в баллах (M±SD)	ДЭ I стадии (n=128)
Субъективные симптомы	10,5±5,3
Объективные симптомамы	2,1±2,0
Суммарный балл	12,6±6,3

При исследовании когнитивных функций в 100% наблюдений обнаруживались нейродинамические нарушения разной степени выраженности в виде снижения работоспособности, замедления темпа выполнения заданий, истощаемости, колебаний внимания. По результатам оценочных шкал не выявлено значимых отклонений, что позволило оценить когнитивные нарушения как легкие. Так, при оценке по шкале MMSE пациенты с первой стадией ДЭ набирали 29–30 баллов, при использовании Монреальской шкалы (MoCa) – 28–30 баллов.

Степень снижения психологических функций по шкале Арнольда-Кольмана оценивалась как «легкая». Абстрактное мышление соответствовало 19,9±1,4 баллам, практическое мышление - 13,9±0,9 баллам, память – 7,3±0,9 баллам.

Для исследования процессов внимания, работоспособности, истощаемости, утомляемости применялся тест Бурдона. Особенно информативным оказался этот тест для оценки истощаемости, выявивший значительное увеличение количества ошибок во второй половине теста. В 84 случаях тест Бурдона выявил снижение концентрации внимания (40-60%) и повышенную утомляемость у пациентов.

Уровень реактивной тревожности (по Спилбергу в адаптации Ханина) составил 34,2 ±2,4 баллам, уровень личностной тревожности - 45,2±2,2 баллов, что соответствует умеренной степени. Полученные данные свидетельствуют, что у больных с ДЭ I стадии по сравнению со здоровыми лицами показатели

реактивной и личностной тревожности были выше, что объясняется особенностями реагирования больных на возникновение заболевания и связанными с этим изменениями психологического статуса, а также преморбидными особенностями личности больных.

По данным частотного анализа уровень реактивной тревожности в 60% оценивался как высокий, в 25% как умеренный и в 15% как низкий. При анализе личностной тревожности низкий уровень ее выявлен в 4%, умеренный – в 55% и высокий в 41% случаев. Для большинства больных с ДЭ I стадии был характерен высокий и умеренный уровень реактивной и личностной тревожности.

При анализе эмоциональных расстройств с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии было выявлено повышение тревожности – $8,9 \pm 0,3$ баллов. Также отмечено наличие выраженных вегетативных проявлений - 35 ± 7 баллов. Уровень депрессии соответствовал $6,7 \pm 0,5$ баллов. Показатель 7 баллов и менее считается нормой, 8–10 баллов – субклиническим уровнем, 11 баллов и более – клиническим проявлением тревоги и депрессии.

При оценке фрустрационных реакций с помощью частотного анализа было установлено, что у больных с ДЭ I стадии преобладает экстрапунитивная направленность реакций (в 55% случаев) по типу «фиксации на препятствие» (68%). Больные склонны переоценивать фрустрирующие ситуации. Кроме того, у больных с ДЭ I стадии преобладает разрешающий тип реакций (в 45% случаев) в форме ожидания помощи от окружающих. Личностные реакции, связанные с осуждением себя и окружающих отсутствуют.

По шкале выраженности депрессии Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) (0–7 баллов — отсутствие депрессии, 8–13 баллов — легкая депрессия, 14–17 баллов - умеренная депрессия, 18 баллов и более —тяжелая депрессия) в большинстве случаев выявлена легкая депрессия - $12 [8;16]$ баллов.

Почти во всех случаях уровень тревожности, а также истощаемость, утомляемость были выражены больше, чем изменения памяти, которые, возможно, являются вторичными.

Основную группу (73 больных) составляли лица умственного труда – это представители инженерно-технической интеллигенции, организаторы производства, бухгалтеры, педагоги, врачи. Они часто работали с перегрузками – выполнение ответственных и сложных работ в сжатые сроки, часто на фоне нервно-эмоционального напряжения высокой степени, работа на приусадебном участке. Как правило, у них был не совсем регламентированный рабочий день с нарушением распорядка суточного ритма. Большинство пациентов часть работы выполняли в вечерние и ночные часы. Нарушение распорядка суточного ритма постепенно вызывало расстройство ночного сна и вследствие этого снижение уровня дневной активности. В 30% случаев отмечался малоподвижный образ жизни – они были подвержены гипокинезии. Гипокинезия, как известно, является одним из видов сенсорной изоляции, приводит к астении, нарушению сна и эмоциональной сферы.

Существенной особенностью всех симптомов явилось непостоянство, «мерцание». Ухудшение состояния больных наступало чаще всего после переутомления, волнения, повышения АД, резкого изменения метеорологических условий. Улучшение было связано с устранением неблагоприятных факторов, а также наступало после отдыха и приема препаратов нейропротекторного и анксиолитического действия. Особое внимание уделялось соблюдению режима труда и отдыха, дозированную физическую нагрузку.

Изучение последовательности развития отдельных симптомов ДЭ I стадии показало, что у большинства больных (88%) наиболее ранним симптомом была головная боль, которая в некоторых случаях сочеталась с головокружением и повышенной раздражительностью. Значительно реже (12%) заболевание начиналось с ухудшения сна, повышенной утомляемости, эмоциональной неустойчивости.

Объективная симптоматика у одного и того же больного ограничивалась 2-3 симптомами, такими как, симптом Маринеску-Радовичи, неустойчивость в позе Ромберга, слабость конвергенции, асимметрия мимической мускулатуры.

Дислипидемия выявлена у 36 больных (27%): в 16% наблюдений выявлялся 4 тип гиперлипидемии, в 21% – 2Б тип гиперлипидемии.

Достаточно информативными для диагностики АС являются данные дуплексного сканирования магистральных артерий головы. В 43% случаях выявлено утолщение интимы ВСА. Атеростеноз ВСА менее 50% наблюдался в 17%, от 50% до 80% - в 5% случаях. Во всех случаях стенозы ВСА были клинически бессимптомны. Атеросклеротические бляшки локализовались в области бифуркации общей сонной артерии, реже в бифуркации ВСА с переходом на устье ВСА и в устье ВСА. Гомогенные плотные атеросклеротические бляшки определялись чаще, чем гетерогенные. Деформации и изгибы ВСА, не вызывающие существенного изменения гемодинамики выявлены в 87% случаев. Изменения в экстракраниальной части позвоночных артерий чаще всего заключались в развитии извитостей их (в 54%). В 51% случаев изменения позвоночных артерий были двусторонними. Атеростеноз позвоночных артерий (менее 50%) отмечался в 20% случаев.

При офтальмологическом исследовании в 93% случаях отмечались атеросклеротические или гипертонические изменения артерий глазного дна.

При ЭКГ наиболее часто обнаруживались нарушения сердечного ритма – у 15 пациентов (11%) и гипертрофия левого желудочка – у 12 пациентов (9%). Нарушения сердечного ритма носили характер синусовой тахикардии у 7 пациентов, синусовой брадикардии – у 2 пациентов, единичные экстрасистолы регистрировались у 6 пациентов.

Для оценки степени гипертрофии левого желудочка при трансторакальной ЭХО-КГ определялись толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. В норме эти показатели колеблются от 1 до 1,2 см. Показатели от 1,2 до 1,3 см свидетельствуют о гипертрофии левого желудочка умеренной степени, более 1,3 см – гипертрофия

выраженной степени. Средние показатели толщины межжелудочковой перегородки составляли $1,2 \pm 0,1$ см, задней стенки левого желудочка – $1,1 \pm 0,1$. Во всех случаях была выявлена гипертрофия левого желудочка умеренной степени.

При суточном мониторинговании АД у больных с АГ (30 больных) выявлена повышенная вариабельность его (вариабельность систолического АД – $26,4 \pm 6,2$ мм рт. ст., коэффициент вариабельности – $20,3 \pm 6,2\%$; вариабельность диастолического АД – $13,1 \pm 2,2$, коэффициент вариабельности – $20,1 \pm 4,1\%$).

Преобладали пациенты с недостаточным снижением систолического АД в ночные часы (50% больных) и устойчивым повышением АД ночью (27%), доля овер-дипперов составляла 7%.

Повышение величины утреннего подъема систолического АД выявлено у 5% больных, диастолического АД – у 20%; повышение скорости утреннего подъема систолического АД выявлено у 15% больных, диастолического АД – у 10%.

КТ (МРТ) проведены у 88 пациентов: у 61 выполнена МРТ, у 27 – КТ. У 12 пациентов (15% обследованных) не выявлено изменений. У 43 пациентов обнаружено расширение субарахноидальных пространств. У 17 пациентов выявлено умеренное расширение субарахноидальных пространств и боковых желудочков. У 60 больных умеренное расширение субарахноидальных пространств сочеталось с развитием малых глубинных (лакунарных) инфарктов. Большинство (54) малых глубинных (лакунарных) инфарктов локализовались в белом веществе полушарий большого мозга, а также в области базальных ядер (11 инфарктов). У одного больного выявлено 2 малых инфаркта в области моста мозга.

Изменения ЭЭГ имели диффузный характер, были выражены нерезко и представлены снижением амплитуды и регулярности α -ритма, общей дезорганизацией биопотенциалов и отсутствием доминирующего ритма.

Таким образом, установлено, что первые начальные признаки недостаточности кровоснабжения мозга могут возникать у больных сравнительно рано. К числу первых из них относятся головокружение, шум в голове, головные боли, снижение памяти, снижение работоспособности, повышенная раздражительность, расстройства сна. Все эти симптомы не являются постоянными. Они возникают по отдельности (каждый отдельно) или в различных сочетаниях в разное время и разной продолжительности. Появление этих субъективных симптомов чаще всего совпадает с какими-либо перегрузками эмоционального или физического характера – удлинением рабочего времени при необходимости выполнения срочной работы, работой на приусадебном участке, к которой больной непривычен. При анализе модифицируемых факторов риска обнаружено, что средний показатель индекса массы тела у пациентов с ДЭ I стадии составил $27,8 \pm 3,7$, избыточный вес выявлен у 16 больных, число курящих больных составило 12, злоупотребляющих алкоголем - 10 больных.

При первой стадии ДЭ злоупотребление алкоголем в анамнезе («вредный уровень» по определению ВОЗ, соответствующий более 7 порций в день и более 50 в неделю для мужчин более 5 в день и более 35 в неделю для женщин) имелось у 10 пациентов, однако и у остальных пациентов уровень употребления алкоголя превышал нормы, рекомендованные ВОЗ (WHO guide to mental health in primary care (UK ed.). London: WHO Collaborating Centre for Research and Training for Mental Health, 2000). Так, у 63 пациентов имелся «опасный» уровень потребления алкоголя, что соответствовало 3-7 порций в день и 22-49 порций в неделю для мужчин 2-5 порций в день и 15-35 в неделю для женщин. У 45 пациентов уровень употребления алкоголя соответствовал низкому уровню риска и составил для мужчин 3 порции в день, 21 порция в неделю, для женщин 2 порции в день, 14 порций в неделю. Только 10 пациентов с первой стадией ДЭ не употребляли алкоголь.

Никто из больных с ДЭ первой стадии не имел инвалидности по основному заболеванию.

Для уточнения и изучения субъективных проявлений ДЭ первой стадии было проведено исследование 69 больных АС и 39 больных АГ.

Более подробный анализ жалоб больных показывает их значительную вариабельность. Больные АС жаловались на «несвежую» голову, головная боль не имела определенной локализации, сочеталась с шумом в голове.

У больных АГ головная боль локализовалась в затылочной или лобной области, сопровождалась «мельканием мушек перед глазами. Головокружение несистемного характера возникало при резких поворотах и наклонах головы. Кроме головокружения у больных появлялась неуверенность при ходьбе, ощущение нарушения координации, проходящие после отдыха. Утомляемость, наступающая при выполнении работы не совсем обычного для них характера или при обычной работе еще до конца рабочего дня, связанная с нарушением внимания, хотя и проходила после отдыха, вызывала у больных неуверенность в своих силах, тревогу, повышенную раздражительность. Переносимость физической нагрузки у больных АГ была хуже, чем у больных с АС.

Основными жалобами больных при повышении АД были головная боль, беспокойство, страх, гиперемия лица, потливость, учащенное мочеиспускание, сердцебиение, тошнота.

У больных АС отмечено заострение личностных особенностей в виде ранимости, повышенной обидчивости, при АГ более характерна неустойчивость настроения со склонностью к аффектам.

Повышенная тревожность оказалась особенно высокой у больных АГ, в то время как на снижение памяти чаще жаловались больные АС.

Расстройства сна в виде трудности засыпания были свойственны больным АГ. Больные АС рано пробуждались.

3.2. Дисциркуляторная энцефалопатия второй стадии

Дисциркуляторная энцефалопатия второй стадии выявлена у 132 пациентов, среди них было 94 женщины и 38 мужчин. Средний возраст пациентов составил $48,1 \pm 5,2$ лет (от 35 до 55 лет).

Основным сосудистым заболеванием у 55 больных был АС, у 49 больных была обнаружена АГ, у 28 больных наблюдалось сочетание АС и АГ.

Из 77 больных с АГ «мягкая» АГ (первая степень АГ), при которой АД составляло 140-159/90-99 мм рт. ст., диагностирована у 46 больных (в 60% случаев). Умеренная или тяжелая АГ (вторая и третья степень АГ), при которой АД соответствовало 160/100 и более мм рт. ст., диагностирована у 31 больного (в 40% случаев).

По степени ночного снижения АД больные составили три группы: с нормальным снижением АД в ночные часы («дипперы») – 52%, с недостаточным снижением АД («нон-дипперы») – 36%, с повышением АД в ночные часы («найт-пикеры») – 12%. Повышенная вариабельность систолического АД в дневные часы была выявлена в 30% случаев, в ночные часы - в 32%. Повышенная вариабельность диастолического АД в дневные часы наблюдалась у 3 из 77 больных, в ночные часы - у 4 больных. Скорость утреннего подъема систолического АД превышала нормальные показатели в 19% случаев.

Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 12 больных, в одном случае больной перенес инфаркт миокарда.

Частыми жалобами у больных были: головная боль – у 123 (94%) больных; головокружение – у 119 (91%) и шум в голове – у 120 (92%); преходящие двигательные нарушения – у 5 (4%); стойкие двигательные нарушения – у 17 (13%); нарушение чувствительности – у 15 (11%); нарушение памяти – у 98 (75%) больных. При неврологическом осмотре выявлены координаторные расстройства – у 96 (73%) больных, асимметрия носогубных складок, слабость конвергенции – у 36 (28%) больных, экстрапирамидные нарушения – у 34 (26%) больных, нарушение чувствительности – у 18 (13%) больных. У 17 (13%) больных наблюдались стойкие двигательные нарушения: в 5 случаях - в виде легкого гемипареза, в 8 случаях - в виде умеренного гемипареза, в 4 случаях отмечался монопарез руки.

Частота встречаемости отдельных симптомов и тяжесть нарушений у больных с ДЭ II стадии представлены в табл. 3.2 и 3.3.

При исследовании когнитивного статуса помимо нейродинамических нарушений, имевшихся у всех пациентов, у 10 больных (8%) обнаруживались расстройства высших корковых функций: речи, гнозиса, праксиса. Когнитивные нарушения достигали степени умеренных когнитивных нарушений, затрудняя выполнение сложных видов деятельности.

По шкале MMSE выраженность когнитивных нарушений составляла от 25 до 28 баллов. Нарушения когнитивных функций по Монреальской шкале соответствовали от 16 до 23 баллов.

Степень снижения психологических функций по шкале Арнольда-Кольмана оценивалась как «средняя». Абстрактное мышление соответствовало $9,9 \pm 1,6$ баллам, практическое мышление - $16,8 \pm 0,9$ баллам, память – $6,4 \pm 0,1$ баллам.

Таблица 3.2.

**Частота встречаемости отдельных симптомов у больных с
дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии**

Симптомы	Частота встречаемости
Головная боль	123 (94%)
Головокружение	119 (91%)
Шум в голове	120 (92%)
Нарушение сна	117 (90%)
Утомляемость	104 (80%)
Снижение памяти	98 (75%)
Депрессия	61 (47%)
Тревожность	69 (53%)
Эмоциональная неустойчивость	126 (96%)
Асимметрия мимической мускулатуры	19
Слабость конвергенции	25
Нистагм	5 (4%)
Двигательные (пирамидные) нарушения	17 (13%)
Неустойчивость и нарушения походки	111 (85%)
Нарушения координации	96 (73%)
Акинетико-ригидный синдром	17 (25%)
Псевдобульбарный синдром	15 (20%)
Чувствительные нарушения	18 (13%)

Таблица 3.3.

Тяжесть нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии второй стадии

Тяжесть нарушений в баллах (M±SD)	ДЭ II стадия (n=132)
Субъективные симптомы	11,3±4,5
Объективные симптомы	6,2±3,5
Суммарный балл	17,5±3,5

У 120 пациентов провели углубленное исследование памяти, интеллектуальной деятельности и внимания.

Оценивали зрительную память проводилось при проведении теста Бэнтон (табл. 3.4). Усредненные показатели указывали на тяжелую степень нарушения зрительной памяти. Так, средний показатель запоминания составил 2 карточки. Характер ошибок соответствовал ошибкам «опущения» и «деформации».

Таблица 3.4.

Выполнение теста Бэнтон

Признаки	Результат теста
Количество правильных ответов	2,7±1,5
Количество ошибок	13,4±4,8

Исследование слухо-речевой памяти (табл. 3.5) позволило выявить лёгкую степень ее снижения у 14 больных, среднюю степень - у 88 больных и тяжелую степень - у 16 больных.

При проведении теста Векслера оценивали кратковременную и оперативную память (табл. 3.6).

Таблица 3.5.

Результаты теста 10 слов (количество слов, M±SD)

Воспроизведение	Количество слов
1-ое повторение	4,3 ± 1,3
2-ое повторение	5,6± 1,4
3-е повторение	6,4± 1,7
4-ое повторение	6,8± 1,4
5-ое повторение	7,2± 1,4
Сумма пяти воспроизведений	30,7±7,1
1-ое отсроченное воспроизведение	5,7± 1,8
2-ое отсроченное воспроизведение	5,2± 1,9

Анализ результатов теста серийного счета показывает, что у 80% больных возникали трудности при выполнении этого задания. Среднее время выполнения серийного счёта «100-7» составляло 70 ± 40 с, т.е. превышало норму, равную 40 с. Характерными были ошибки счета при переходе через десяток.

Таблица 3.6.

Результаты исследования кратковременной и оперативной памяти

Признаки	Количество воспроизведённых цифр (M±SD)
Кратковременная память	4,8±1,1
Оперативная память	3,6±1,2

Внимание исследовалось с помощью таблиц Шульте. Среднее время поиска цифр по таблицам Шульте составляло $67,3 \pm 30,1$ с, что свидетельствовало о замедлении темпа психической активности.

Таким образом, ведущими синдромами когнитивного дефекта при второй стадии ДЭ явились нарушения зрительной памяти, внимания и интеллектуальной деятельности. В большей степени страдала зрительная память (у 47 пациент отмечалась средняя степень снижения, у 71 - тяжелая) и слухо-речевая память (у 83 пациентов имелась средняя степень снижения, у 9 – тяжелая). У 66 пациентов отмечено среднее и тяжелое снижение оперативной памяти. В меньшей степени страдала кратковременная память: в 47 наблюдениях её показатели были нормальными, у 67 пациентов отмечено легкое снижение кратковременной памяти, у 4 – тяжелое. При этом помимо нейродинамических нарушений, выявлялась недостаточность инструментальных механизмов когнитивной деятельности, проявляющаяся модально-специфическими нарушениями памяти, гнозиса, конструктивной или кинестетической апраксией.

Уровень тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии составил $9,8 \pm 0,4$ баллов. В 30% случаев уровень тревоги не превышал нормальных показателей, в 30% – интерпретировался как субклинический уровень тревоги, в 40% имелся значительно выраженный уровень тревоги. Уровень личностной и реактивной тревожности (по Спилбергу в адаптации Ханина) соответствовал $41,0 \pm 2,9$ и $41,8 \pm 5,3$ баллам – умеренной степени.

По данным частотного анализа уровень реактивной тревожности в 65% оценивался как низкий, в 24% как умеренный и в 11% как высокий. При анализе личностной тревожности умеренный уровень ее выявлен в 80% и высокий в 20% случаев. Для большинства больных с ДЭ II стадии был характерен низкий и умеренный уровень реактивной тревожности и умеренный уровень личностной тревожности.

Уровень депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии составил $9,0 \pm 0,6$ баллов. У 80% пациентов эмоциональные расстройства сочетались с явлениями астении [601]. При ДЭ I и II стадий выявлена умеренная положительная корреляция между астенией и тревогой ($r=+0,48$, $p=0,001$),

астенией и депрессией ($r=+0,43$, $p=0,001$), астенией и вегетативными нарушениями ($r=+0,38$, $p=0,001$).

У больных с ДЭ II стадии отмечается импунитивная направленность фрустрационных реакций с «фиксацией на препятствие». Больным характерна эмоциональная устойчивость во фрустрирующей ситуации, которая рассматривается как неизбежная и преодолимая со временем.

Дислипидемия выявлена у 56 больных (43%): у 42 больных обнаружен 4 тип гиперлипопротеинемии, у 5 – 2А тип, у 9 – 2Б тип.

При дуплексном сканировании магистральных артерий головы обнаружены утолщение интимы ВСА и ПА - в 50% наблюдений, атеростеноз ВСА и ПА (менее 60% диаметра артерии) – в 36% случаев. Бляшки в основном были гомогенными (фиброзными), в единичных случаях в бляшках определялись кальцификаты. В 5 случаях выявлена окклюзия ВСА. Деформации экстракраниальных артерий наблюдались в 45% случаев.

У 17 (12,9%) больных диагностированы различные формы ишемической болезни сердца: постинфарктный кардиосклероз - у 3 больных, стенокардия напряжения I-IV функциональный класс – у 14 (10,6%).

При ЭКГ гипертрофия левого желудочка выявлена у 31 больного (23%). У 21 пациента (18%) наблюдались нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия - у 9, синусовая брадикардия – у 3, единичные экстрасистолы – у 9 больных. Нарушения проводимости по данным ЭКГ выявлены у 13 больных (10%): неполная блокада левой ножки пучка Гиса у 10 больных, атриовентрикулярная блокада I степени – у 3 больных.

КТ (МРТ) исследование головного мозга проводилось 92 больным из 132: 30 больным выполнялась КТ, 62 – МРТ. Наиболее часто в 72 (78%) случаях выявлялось расширение субарахноидальных пространств различной степени выраженности. В 10 случаях (11%) отмечено расширение желудочковой системы.

Очаговые изменения головного мозга выявлены у 48 (52,1%) больных. Инфаркты мозга преимущественно локализовались в белом веществе

полушарий большого мозга, базальных ядрах, внутренней капсуле, в сером и белом веществе в области центральных извилин, в таламусе, гиппокампе.

У 29 пациентов был выявлен одиночный инфаркт, в 19 случаях – множественные инфаркты мозга. Объем инфарктов варьировал от малого до среднего, в 5 случаях выявлены большие инфаркты в височных, лобных, теменных и затылочных долях. Причиной возникновения больших инфарктов явилась окклюзия ВСА.

Лейкоареоз в перивентрикулярной зоне выявлялся у 23 больных (25%). При этом снижение плотности белого вещества было либо распространённым, либо локализовалось вокруг задних или передних рогов боковых желудочков. У половины из них лейкоареоз сочетался с зонами инфарктов.

При анализе модифицируемых факторов риска обнаружено, что число курящих больных составило 27, индекс массы тела составил $31,6 \pm 3,1$, избыточный вес выявлен у 25 больных. При второй стадии ДЭ злоупотребление алкоголем в анамнезе отмечалось у 17 пациентов, опасный уровень потребления алкоголя отмечался у 78 пациентов, низкий уровень – у 30 пациентов, не употребляли алкоголь 7 человек.

Среди пациентов со второй стадией ДЭ 8 человек имели инвалидность третьей группы по основному заболеванию, 18 человек – инвалидность второй группы по основному заболеванию.

В анамнезе 17 пациентов со второй стадией ДЭ имелись указания на перенесенный ишемический инсульт в течение 2–5 лет до включения в исследование. В более трети случаях (у 46 больных) отмечались перенесенные ранее транзиторные ишемические атаки.

3.3. Дисциркуляторная энцефалопатия третьей стадии

Дисциркуляторная энцефалопатия третьей стадии выявлена у 138 больных. Среди них было 76 женщин и 62 мужчины. Средний возраст больных составил $48,6 \pm 5,4$ (от 35 до 55 лет).

Основным сосудистым заболеванием у 55 больных был АС, у 49 больных была обнаружена АГ, у 28 больных наблюдалось сочетание АС и АГ.

Из 77 больных с АГ первая степень АГ диагностирована у 14 больных (в 10% случаев). Вторая степень АГ – у 67 больных (49%), третья степень АГ диагностирована у 57 больных (в 41% случаев).

Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 19 больных, в двух случаях больные перенесли инфаркт миокарда.

Ведущими жалобами больных были двигательные нарушения – в 70 (62%) случаях; головная боль – 115 (82%), головокружение и неустойчивость при ходьбе – 83 (59%); нарушение речи – в 44 (31%) случаях.

При неврологическом осмотре выявлялись гемипарез у 63 больных, гемиплегия – у 4, тетрапарез у 3 больных; экстрапирамидные нарушения наблюдались у 20 больных (14%), координаторные нарушения – у 70 больных (50%), нарушение функции черепных нервов – у 108 больных (77%), чувствительные расстройства – у 54 больных (31%).

Частота встречаемости отдельных симптомов и их тяжесть представлены в таблицах 3.7 и 3.8.

При исследовании когнитивных функций обнаружено снижение памяти, внимания и интеллектуальной деятельности у всех пациентов. У 83 больных (60%), кроме этого, имелись нарушения других когнитивных функций (различные варианты афазии, апраксии, агнозии). Выраженность когнитивного дефицита оценивалась как умеренные когнитивные расстройства у 29 пациентов (20%), проявляющихся при объективном обследовании с помощью нейропсихологических шкал (25–27 баллов по шкале MMSE). Помимо нейродинамических нарушений, выявлялись нарушения различных видов операциональной деятельности. Деменция легкой степени тяжести (20–24 балла

по шкале MMSE) наблюдалась у 46 больных (32%), деменция средней степени тяжести (11–19 баллов по шкале MMSE) – у 30 больных (22%). Среди обследованных не было пациентов с тяжелой степенью деменции, поскольку это являлось критерием исключения. По шкале MoCa сумма баллов колебалась от 15 до 21 балла.

Таблица 3.7.

Частота встречаемости отдельных симптомов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией третьей стадии

Симптомы	Частота встречаемости
Головная боль	116 (82%)
Головокружение	83 (59%)
Шум в голове	102 (74%)
Нарушение сна	110 (80%)
Утомляемость	120 (87%)
Снижение памяти	115 (85%)
Депрессия	93 (67%)
Тревожность	59 (52%)
Эмоциональная неустойчивость	130 (96%)
Асимметрия мимической мускулатуры	109 (78%)
Слабость конвергенции	100 (76%)
Нистагм	9 (7%)
Двигательные (пирамидные) нарушения	70 (52%)
Неустойчивость и нарушения походки	83 (60%)
Нарушения координации	70 (50%)
Акинетико-ригидный синдром	20 (14%)
Псевдобульбарный синдром	28 (20%)
Чувствительные нарушения	54 (39%)

Уровень личностной и реактивной тревожности (по Спилбергу в адаптации Ханина) соответствовал и $50,0 \pm 5,3$ и $34,9 \pm 2,3$ баллам соответственно – умеренной степени.

Таблица 3.8

Тяжесть нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии третьей стадии

Тяжесть нарушений в баллах (M±SD)	ДЭ III стадия (n=132)
Субъективные симптомы	14,2±5,2
Объективные симптомы	15,5±4,3
Суммарный балл	29,7±3,3

По данным частотного анализа уровень реактивной тревожности в 20% оценивался как низкий, в 74% как умеренный и в 6% как высокий. При анализе личностной тревожности умеренный уровень ее выявлен в 10% и высокий в 90% случаев. Для большинства больных с ДЭ I стадии был характерен умеренный уровень реактивной тревожности и высокий уровень личностной тревожности. Для больных с ДЭ III стадии характерна повышенная тревожность как конституциональная особенность, легко перерастающая в состояние тревоги при неблагоприятных ситуациях.

Уровень тревоги и депрессии по Госпитальной шкале составил $8,2 \pm 0,4$ и $9,3 \pm 0,5$ баллов, что соответствовало субклиническому уровню.

У больных с ДЭ III стадии преобладает экстрапунитивная направленность фрустрационных реакций самозащитного типа (в 43% случаев) и препятственно-доминантного типа (в 35% случаев). Это свидетельствует о том, что больные с ДЭ III стадии чаще вступают в конфликты, предъявляют повышенные требования к окружающим. Они отрицают собственную вину, их активность направлена на защиту собственного «я».

77 больных перенесли инсульт в течение 3-10 лет до включения в исследование. У 15 в анамнезе были повторные инсульты. Чаще встречался

ишемический инсульт – в 85% случаев. Геморрагический инсульт перенесли 8 больных.

Снижение качества жизни было обусловлено необходимостью регулярно лечиться в 70% случаев; необходимостью ограничивать физическую нагрузку в 83%; снижением контактов в 51%; снижением материального дохода в 67%; снижением активности в быту в 77% случаев.

Дислипидемия обнаружена у 60 больных (42%): у 34 больных - 4 тип гиперлипидемии, у 21 – 2Б тип, у 5 – 2А тип.

При дуплексном сканировании экстракраниальных артерий выявлены атеростеноз общей сонной артерии и ВСА менее 70% поперечного диаметра артерии – в 65% случаев, у 15% больных наблюдался атеростеноз обеих ВСА, у 7% - сочетание атеростеноза ВСА и ПА. Большую часть составили гомогенные плотные бляшки или гетерогенные бляшки с преобладанием плотного компонента. Деформации артерий выявлены в 70% наблюдений.

При ЭКГ у 132 пациентов из 138 обнаружены различные изменения: гипертрофия левого желудочка – у 82 пациентов (59%), нарушения ритма сердца – у 36 больных (25%), нарушения проводимости – у 40 больных (28%), рубцовые изменения миокарда – у 9 больных (7%).

По данным ЭХО-КГ толщина межжелудочковой перегородки составляла 1,2 см [1,1;1,4], задней стенки левого желудочка – 1,3 см [1,1;1,5]. Во всех случаях была выявлена гипертрофия левого желудочка умеренной степени. Показатели ударного объема и фракции выброса левого желудочка составляли 79,6 мл [71,9;87,1] и 67,5% [61,4;73,6].

Нейровизуализация проведена 105 из 138 больных: 29 больным выполнена КТ, 76 больным – МРТ. Множественные инфаркты мозга обнаружены у 52 больных; единичные – у 33 больных, расширение желудочков мозга и субарахноидальных пространств – у 38 больных, расширение субарахноидальных пространств – у 41 больного, расширение желудочков мозга – у 5 больных, лейкоареоз - у 97 больных. У значительной части больных имелись различные сочетания перечисленных выше изменений.

При анализе модифицируемых факторов риска обнаружено, что число курящих больных составило 35, индекс массы тела составил $38,5 \pm 4,5$, избыточный вес выявлен у 46 больных. При третьей стадии ДЭ злоупотребление алкоголем в анамнезе отмечалось у 17 больных, опасный уровень имелся у 92 больных, низкий- у 20 пациентов, не употребляли алкоголь 6 человек.

104 пациента из 138 являлись инвалидами по основному заболеванию: 26 человек (20%) имели инвалидность 3 группы, 46 человек (32%) – инвалидность второй группы, 32 пациента (23%) – инвалидность первой группы.

3.4. Особенности нарушений когнитивных функций, выявленные у больных с различными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии

Сосудистые когнитивные нарушения при всем многообразии в значительной степени имеют дизрегуляторный характер, что является отражением дизрегуляторного характера патологического процесса при хронической ишемии головного мозга.

Исследование когнитивных функций включало анализ структуры их с выделением нарушений деятельности первого, второго и третьего функциональных блоков по А.Р. Лурия, а также количественную оценку степени когнитивных нарушений по различным шкалам.

Нарушения деятельности первого функционального блока выявлены у всех пациентов с ДЭ, что проявлялось нарушениями внимания и памяти неспецифического характера, замедленным выполнением заданий, истощаемостью, снижением умственной работоспособности. Дисфункция второго функционального блока в виде нарушений различных видов операционной деятельности в большей степени была характерна для ДЭ II и III стадии. Деятельность третьего функционального блока нарушалась у подавляющего большинства пациентов с ДЭ III и у 80% пациентов с ДЭ II стадии, что проявлялось дизрегуляторным когнитивным синдромом (табл. 3.9).

Таким образом, выявлено преобладание нейродинамической составляющей при первой стадии ДЭ и регуляторной – при второй и третьей, что проявлялось в более выраженных изменениях при количественной оценке [605,631].

Степень выраженности когнитивных нарушений является одним из наиболее чувствительных показателей снижения функциональных возможностей головного мозга.

Выявлены количественные и качественные различия когнитивного статуса при различных стадиях ДЭ (табл. 3.10).

Таблица 3.9.

Структура когнитивных нарушений на различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии

Нарушения деятельности	ДЭ I стадии	ДЭ II Стадии	ДЭ III Стади и
первого функционального блока, число наблюдений (%)	100	100	100
второго функционального блока, число наблюдений (%)	10	98	100
третьего функционального блока, число наблюдений (%)	1,6	80	98

Таблица 3.10.

Когнитивные показатели в группе здоровых лиц и при дисциркуляторной энцефалопатии

Показатель	Группа контроля (здоровых лиц)	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III Стадии	Рк
MMSE (баллы)	30±0,2	29,4±0,2	0,6 0,04 0,02	26,0±1,1	0,04 0,05	23,8±1,1	0,02
Тест запоминания 10 слов (число слов)	8,7±1,5	6,9±1,5	0,05 0,6 0,03	6,0±0,3	0,03 0,03	4,0±0,3	0,03
MoCa (баллы)	29,2±0,3	24,7±0,5	0,03 0,05 0,01	22,6±1,2	0,05 0,3	21,8±1,1	0,03

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Рк – отличие от группы контроля, P1-2 – различие между ДЭ I и ДЭ II, P2-3 – различие между ДЭ II и ДЭ III, P1-3 – различия между ДЭ I и ДЭ III.

Таким образом, при исследовании когнитивных функций у больных с ДЭ I стадии обнаружены нейродинамические нарушения разной степени выраженности в виде снижения работоспособности, замедления темпа выполнения заданий, истощаемости, колебаний внимания.

Основными проявлениями когнитивных нарушений ДЭ II стадии были расстройства зрительной памяти, внимания и интеллектуальной деятельности. Зрительная слухоречевая память страдали в большей степени. В меньшей степени наблюдались нарушения оперативной памяти. Относительно сохранной остается кратковременная память.

При ДЭ III стадии обнаружено снижение памяти, внимания и интеллектуальной деятельности. В 60% случаев, кроме того, отмечаются нарушения других когнитивных функций (различные варианты афазии, апраксии, агнозии). Деменция легкой степени тяжести наблюдалась в 32% случаев, деменция средней степени тяжести – в 22% случаев.

3.5. Особенности эмоциональных нарушений, выявленные у больных с различными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии

Дискомфорт (неясные, неприятные ощущения различной степени выраженности, с неопределенной локализацией), головная боль, головокружение, шум в голове, астения, изменения настроения реактивного происхождения с элементами тревоги, снижение творческой активности и ослабление мотивации к деятельности были ранними симптомами ДЭ I стадии и отражают скрытую, компенсированную, неразвернутую стадию ХНКМ.

Для клинической картины ДЭ I стадии свойственно преобладание симптомов нервно-психической перестройки, среди которых наиболее часты астенические состояния – общее недомогание, гиперестезия, утомляемость, неустойчивость настроения и психогенно-стрессовые проявления в виде тревоги.

Отношение к ухудшению самочувствия проявлялось в одних случаях переоценкой своего здоровья и недооценкой значимости ощущений, порой даже попыткой их игнорирования, в других – повышенным вниманием. Чаще всего встречалось адекватное отношение к своему состоянию, уравновешенное поведение, рационально обоснованные действия, направленные на их устранение. Больные позитивно относились к лечебно-диагностическим и профилактическим мероприятиям, правильно воспринимали рекомендации и назначения врача.

При нарастании ХНКМ более отчетливо проявлялись эмоциональная неустойчивость, недооценка тяжести заболевания.

При подостром течении ДЭ II стадии тревога и страх возникали лишь на высоте гипертонического церебрального криза, ТИА и относительно быстро исчезали. При повторении их эмоциональные реакции или усиливались, или сглаживались. Это находило свое отражение в снижении настроения. Такому типу реагирования в определенной мере способствовали ограничение возможностей, неясность перспектив выздоровления.

При ДЭ II и III стадии в одних случаях преобладала пассивность, повышенная эмоциональность, обидчивость, ранимость. В других случаях «уход в болезнь» выражался в чрезмерной фиксации на своих ощущениях, состоянии здоровья, постоянных поисках «новых медикаментов и средств лечения».

Острое НМК как тяжелое заболевание оказывало интенсивное психотравмирующее – стрессовое – воздействие прежде всего своей остротой, неожиданностью, тяжестью с неопределенностью и возможностью инвалидизации в период расцвета творческих сил. К началу подострого периода (спустя 1 месяц с момента развития его) на фоне стабилизации гемодинамики отмечалась недооценка больным тяжести заболевания в целом и его отдельных симптомов, снижение критики к последствиям заболевания, находящиеся в противоречии с объективными данными.

Для одной части больных было характерно снижение активности, отсутствию интереса к обследованию и лечению. Больные были склонны благоприятно оценивать перспективу, переоценивать свои возможности, преуменьшать опасности. Однако они правильно оценивали свое состояние здоровья, проявляли осведомленность о возможных неблагоприятных последствиях заболевания, соблюдали режим, выполняли предписания врача, хотя и полагали, что лечение можно было бы проводить более быстрыми темпами. При длительном течении заболевания больные свыкались с ним, переставали обращать на него внимание, нерегулярно лечились.

Другая часть больных отличалась благодушным фоном настроения, нежеланием обращаться за медицинской помощью, отрицательным отношением к необходимости продолжительного и систематического лечения. Пациенты не желали смириться с новым положением, двигательными ограничениями. В этом проявлялась их защитная психологическая реакция.

Оценка больными хронического течения ДЭ и необходимости систематического и длительного медикаментозного лечения выражалась различными вариантами: 1) полной осознанностью и адекватным пониманием, 2) частичной, неполной осознанностью с недостаточной адекватностью, 3) отсутствием осознанности, пассивным и безразличным отношением, 4) отрицательным, негативным отношением, 5) неустойчивым, легко изменчивым отношением.

Психологическое состояние при ДЭ II и III стадии характеризуется эмоциональными сдвигами, переживаниями, которые зависят от субъективных ощущений и связанных с ними представлений о характере заболевания. Формирующееся на этой основе отношение больных к диагнозу заболевания неоднозначно. Свое внешнее выражение они могут находить в виде озабоченности, растерянности, тревоги. Наряду с таким вариантом субъективной оценки («загруженности») болезненными ощущениями, постоянной концентрацией внимания на них возможны противоположные состояния – апатия, пассивное отношение, безразличие к заболеванию. В

некоторых случаях больные отрицают заболевание и игнорируют его. Наконец, возможен вариант беспечности, некоторой приподнятости настроения, недооценки тяжести состояния.

Стрессовая реакция при ДЭ II и III стадии проявляется: на психофизиологическом уровне – снижением работоспособности, повышением утомляемости, нарушениями сна, аппетита, общего самочувствия; на психическом уровне – тревогой, раздражительностью, снижением эмоционального фона, трудностями сосредоточения и целенаправленной деятельности; на социально-психологическом уровне – повышением межличностной конфликтности, снижением социальной активности.

Таким образом, больным с ДЭ I первой стадии свойственны высокий и умеренный уровень реактивной и личностной тревожности, напряженность, конфликтность, повышенная требовательность к окружающим, фиксация на симптомах болезни. Для первой стадии ДЭ свойственно преобладание симптомов нервно-психической перестройки, среди которых наиболее часты астенические состояния – общее недомогание, гиперестезия, утомляемость, неустойчивость настроения и психогенно-стрессовые проявления в виде тревоги.

Для больных с ДЭ II стадии характерен низкий уровень реактивной тревожности и умеренный уровень личностной тревожности. Фрустрирующие ситуации рассматриваются ими как неизбежные и преодолимые со временем. Поведение больных более пластично, они общительны и менее склонны фиксироваться на симптомах болезни, что свидетельствует о том, что они адаптируются к своему состоянию.

У больных с ДЭ III стадии отмечается умеренная реактивная и высокая личностная тревожность. Во фрустрирующих ситуациях они чаще вступают в конфликты, проявляют недоверие и повышенные требования к окружающим.

3.6. Приверженность больных с дисциркуляторной энцефалопатией к соблюдению рекомендаций по профилактике инсульта

Приверженность (или комплаентность) – это степень совпадения поведения пациента с рекомендациями врача.

Большинство пациентов с ДЭ I стадии (90%) были информированы о хроническом характере течения заболевания и необходимости профилактики острых НМК. Первый церебральный гипертонический криз этими пациентами воспринимался как «случайность», и они полностью были уверены, что «здоровы», однако повторные кризы заставила их осознать серьезность своего заболевания. В качестве основного способа профилактики прогрессирующего течения ДЭ больные называли лекарственную терапию (90%) и изменение образа жизни (70%), систематический контроль АД рассматривался меньшим числом больных (50%). Регулярный прием лекарственных препаратов для большинства больных — это продление и улучшение качества жизни, предотвращение осложнений. Прием лекарственных препаратов нисколько не нарушает их жизнь.

Только 5 пациентов (4%) высказали предположение, что заболевание может негативно отразиться на их профессиональной деятельности и социальной активности. Оценка готовности больных выполнять рекомендации по профилактике острых НМК представлена в табл. 3.11.

При оценке готовности больных к выполнению рекомендаций по профилактике инсульта (включая регулярный прием гипотензивной, антиагрегантной и гиполипидемической терапии) типичными являются либо высокая, либо низкая готовность, что свидетельствует о сформированной позиции больных. Большинство больных подтверждают готовность к выполнению рекомендаций, в наибольшей степени касающихся лекарственной терапии. В отношении изменения образа жизни наблюдается вариабельность мнений.

Наиболее значимые препятствия (табл. 3.12) к выполнению рекомендаций обусловлены недостатком мотивации, в то время как объективные обстоятельства являются преодолимыми, не существенными. Подавляющее большинство пациентов отрицают неверие в их эффективность.

Таблица 3.11

Оценка готовности больных с дисциркуляторной энцефалопатией первой стадии выполнять рекомендации по профилактике инсульта

Рекомендации	Высокая готовность	Средняя готовность	Низкая готовность
Лекарственная терапия	80%	10%	10%
Диета	50%	20%	30%
Систематический контроль АД	40%	10%	30%
Отказ от курения и злоупотребления алкоголем	-	10%	90%
Режим труда и отдыха	60%	10%	30%
Режим сна	50%	10%	40%

Таблица 3.12

Оценка препятствий для систематического выполнения рекомендаций по профилактике инсульта при дисциркуляторной энцефалопатии первой стадии

	Значительно выраженное препятствие	Умеренное препятствие	Легкое препятствие
Недостаток времени	10%	10%	80%
Недостаток желания	60%	20%	20%
Высокая стоимость препаратов и недостаток денежных средств	20%	50%	30%
Неверие в эффективность Рекомендаций	5%	5%	90%
Побочные эффекты лекарственных препаратов и плохая переносимость лечения	20%	40%	40%

Оценка готовности больных с ДЭ II стадии выполнять рекомендации по профилактике острых НМК (включая регулярный прием гипотензивной,

антиагрегантной и гиполипидемической терапии) и препятствий к выполнению рекомендаций представлена в табл. 3.13 и 3.14.

Таблица 3.13

Оценка готовности больных с дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии выполнять рекомендации по профилактике инсульта

	Высокая готовность	Средняя готовность	Низкая готовность
Лекарственная терапия	15%	45%	40%
Диета	40%	20%	40%
Систематический контроль АД	30%	20%	50%
Отказ от курения и злоупотребления алкоголем	-	10%	90%
Режим труда и отдыха	50%	20%	30%
Режим сна	50%	20%	30%

Таблица 3.14

Оценка препятствий для систематического выполнения рекомендаций по профилактике инсульта при дисциркуляторной энцефалопатии второй стадии

	Значительно выраженное препятствие	Умеренное препятствие	Легкое препятствие
Недостаток времени	10%	10%	80%
Недостаток желания	80%	20%	10%
Высокая стоимость препаратов и недостаток денежных средств	30%	50%	20%
Неверие в эффективность Рекомендаций	10%	30%	60%
Хорошее самочувствие	10%	30%	60%
Побочные эффекты лекарственных препаратов	30%	50%	20%

При ДЭ третьей стадии пациенты в большей степени готовы к выполнению рекомендаций по режиму, регулярному контролю АД, нежели следовать назначенной лекарственной терапии. Больные видят значительные

препятствия к выполнению рекомендаций не только объективного плана, в частности финансовые проблемы, поскольку большинство из них не работают, но и субъективные причины – отсутствие желания, даже при плохом самочувствии (таб.3.15 и 3.16).

Таблица 3.15

**Оценка готовности больных с
дисциркуляторной энцефалопатией III стадии выполнять
рекомендации по профилактике инсульта**

	Высокая готовность	Средняя готовность	Низкая готовность
Лекарственная терапия	36%	41%	23%
Диета	25%	35%	40%
Систематический контроль АД	85%	10%	5%
Отказ от курения и злоупотребления алкоголем	10%	10%	80%
Режим труда и отдыха	75%	20%	5%
Режим сна	80%	15%	5%

Таблица 3.16

**Оценка препятствий для систематического выполнения
рекомендаций по профилактике инсульта при
дисциркуляторной энцефалопатии III стадии**

	Значительно выраженное препятствие	Умеренное препятствие	Легкое препятствие
Недостаток времени	5%	15%	80%
Недостаток желания	60%	35%	5%
Высокая стоимость препаратов и недостаток денежных средств	70%	20%	10%
Неверие в эффективность Рекомендаций	10%	10%	80%
Хорошее самочувствие	-	5%	95%
Побочные эффекты лекарственных препаратов и плохая переносимость лечения	25%	30%	45%

Таким образом, уже на госпитальном этапе существует возможность выделения группы риска в отношении приверженности к соблюдению рекомендаций по профилактике инсульта, а также группы с относительно благоприятным прогнозом.

При повторном осмотре 50% больных ДЭ были привержены рекомендациям по лекарственной терапии, 50% нарушали режим приема лекарственных средств. Наиболее типичными формами этих нарушений оказались: невнимательное отношение к времени приема препаратов (75%) и пропуск приема лекарств при хорошем самочувствии (15%). В 10% нарушение режима было связано с забывчивостью больных. Регулярный прием лекарственных препаратов не зависел от материального статуса больных. Ограничивали употребление «жирной и соленой» пищи 60% больных, отказались от приема кофе и крепкого чая – 20% больных, соблюдали режим труда и отдыха — 80% больных. Систематически контролировали АД 40%, от злоупотребления алкоголя и табакокурения воздерживались двое больных.

Таким образом, при медикаментозном лечении на смену стрессовой ситуации приходит психологическая адаптация больных к необходимости систематического и длительного приема лекарственных препаратов.

Нарастание тяжести клинической симптоматики дисциркуляторной энцефалопатии ассоциировано с нарастанием тяжести эмоциональных, когнитивных и вегетативных расстройств. При начальных формах цереброваскулярной недостаточности выявляются особенности клинической картины заболевания в зависимости от основного этиологического фактора.

Эмоционально-личностные нарушения выявляются уже на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии, снижая стрессоустойчивость пациентов. Значительный вклад в формирование клинической картины ДЭ и нейропсихологическую дезадаптацию пациентов вносят астенические и

вегетативные проявления, особенно при первой и второй стадиях ДЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при хронической ишемии мозга характеризуются полиморфизмом психологических и соматовегетативных проявлений, что отражает дизрегуляцию стрессовой системы.

Более тяжелая клиническая симптоматика ДЭ была ассоциирована с более частым наличием таких модифицируемых факторов риска, как курение, злоупотребление алкоголем и избыточный вес.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ МНОГОУРОВНЕВОЙ СТРЕССОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

4.1. Психоэмоциональная составляющая стрессовой системы при дисциркуляторной энцефалопатии

Для запуска и развития стрессовой реакции важнейшее значение имеет психоэмоциональный компонент.

Уровень тревоги и депрессии оценивали отдельно с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. В норме уровни тревоги и депрессии не превышают 6 баллов. При ДЭ уровни тревоги и депрессии были достоверно выше нормы и показателей в группе контроля [610, 625].

В группе контроля уровень тревоги составил $2,8 \pm 0,36$ балла; при ДЭ I стадии – $8,9 \pm 0,3$ балла, что достоверно отличалось от группы здоровых лиц ($p = 0,015$), при ДЭ II стадии – $9,8 \pm 0,4$ балла ($p = 0,01$), при ДЭ III стадии – $8,2 \pm 0,4$ балла ($p = 0,015$). Наибольшая выраженность тревоги обнаружена у пациентов с ДЭ II стадии. Уровень тревоги достоверно различался между первой и второй стадиями заболевания ($p=0,03$).

Уровень депрессии нарастал по мере усугубления тяжести заболевания. Так, он составил в группе контроля $1,2 \pm 0,4$ балла, при ДЭ I стадии $6,7 \pm 0,5$ балла ($p = 0,013$), ДЭ II стадии $9,0 \pm 0,6$ балла ($p = 0,01$) и ДЭ III стадии $9,3 \pm 0,5$ балла ($p = 0,01$). Уровень депрессии у больных с ДЭ II и ДЭ III стадии был достоверно выше, чем у больных с первой стадией ДЭ ($p=0,02$).

Стрессоустойчивость индивидуума во многом определяется его реакцией на фрустрирующие события. Отмечены особенности фрустрационных реакций у пациентов с различными стадиями ДЭ.

Так, при первой стадии ДЭ преобладала экстрапунитивная направленность фрустрационных реакций по типу фиксации на препятствие, при второй стадии – импунитивная направленность с фиксацией на препятствие, при третьей стадии чаще встречается экстрапунитивная направленность фрустрационных реакций самозащитного и препятственно-доминантного типа.

Высокая экстрапунитивность, выявляемая у пациентов с первой стадией ДЭ, сочетается с избыточной требовательностью к окружающим при низком уровне самокритики и является отражением стрессовой реакции человека. Фиксация на препятствии свидетельствует о наличии повышенной тревожности и склонности к преувеличению значимости проблемы, что подтверждается более высокими уровнями тревоги при первой и второй стадиях.

Импунитивные реакции нацелены на улаживание конфликта, нежелание противостоять ситуации. Фиксация на самозащите, характерная для слабой, ранимой личности, в сочетании с экстрапунитивной направленностью, сочеталась с более высоким уровнем депрессии у пациентов с третьей стадией ДЭ.

Таким образом, психоэмоциональные особенности на различных стадиях ДЭ определяют различия возможностей совладания со стрессом, то есть психологическую составляющую стрессоустойчивости.

4.2. Поведенческие реакции при дисциркуляторной энцефалопатии

Поведенческие реакции отражают уровень компенсаторных возможностей и степень повреждения регуляторных систем головного мозга. Для оценки поведенческих реакций проводили исследование простой зрительно-моторной реакции и пространственного слуха.

Показатели простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) в группе здоровых лиц и у больных с ДЭ первой, второй и третьей стадиями представлены в табл. 4.1.

У всех больных показатели ПЗМР были снижены относительно показателей контрольной группы, что отражает снижение уровня функциональных возможностей головного мозга в условиях хронической ишемии. Статистически значимое отличие интегрального показателя ПЗМР УР от группы контроля получено при второй и третьей стадиях ДЭ, что свидетельствовало о значительном снижении поведенческих реакций в этих группах больных. Достоверные различия между второй и третьей стадиями получены только по показателю УФВ – уровню функциональных возможностей сформированной системы [589].

Таблица 4.1.

Показатели простой зрительно-моторной реакции в группе здоровых лиц и при дисциркуляторной энцефалопатии

Показатель	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2 P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
ФУС, Усл. ед.	2,8±0,06	2,25±0,08	0,7 0,8 0,03	2,17±0,06	0,6 0,8	2,08±0,09	0,09
УР, Усл. ед.	1,2±0,12	0,8±0,07	0,5 0,3 0,02	- 0,23±0,09	0,01 0,8	-0,3±0,07	0,01
УФВ, Усл. Ед	2,4±0,03	2,25±0,02	0,02 0,03 0,02	0,9±0,02	0,03 0,03	0,76±0,005	0,01

Примечания. ФУС – функциональный уровень нервной системы; УР – устойчивость нервной реакции; УФВ – уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы. Рк – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где М – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Исследование пространственного слуха проводилось с помощью компьютерной латерометрии [594]. Выявлены достоверные различия по основным латерометрическим показателям между группой пациентов с ДЭ и группой контроля. При ДЭ степень отклонения латерометрических показателей от группы контроля зависела от стадии ДЭ [585]. Основные латерометрические

данные представлены в табл. 4.2.

Процесс формирования субъективного звукового образа (СЗО) у пациентов с ДЭ отличался от группы контроля. Наиболее часто невозможность формирования СЗО наблюдалась при ДЭ III стадии, однако в 13% наблюдений не удавалось правильно сформировать СЗО и у пациентов с первой и второй стадиями ДЭ, что свидетельствует о том, что межполушарные соотношения нарушены уже на начальных стадиях ишемии мозга [600].

Все здоровые добровольцы ощущали движение звукового образа при соответствующей стимуляции. Типичная траектория движения звукового образа при этом проходит по интерауральной дуге. У части пациентов с ДЭ ощущение движения звука отсутствовало: при ДЭ I стадии – в 7% наблюдений, ДЭ II стадии – в 13%, ДЭ III стадии – в 22 % (см. табл. 4.2). Атипичная траектория движения отмечалась как в группе здоровых лиц, так и у больных с ДЭ, однако при ДЭ увеличивалась частота встречаемости атипичной траектории движения звукового образа, что свидетельствовало о нарушении межполушарных взаимодействий [585].

При исследовании межполушарной слуховой асимметрии методом латерометрии также выявлялось увеличение интегрального показателя функции пространственного слуха – коэффициента асимметрии (КА) – по мере нарастания тяжести хронической цереброваскулярной недостаточности (см. табл. 4.2) [609].

Таблица 4.2.

Латерометрические показатели в группе контроля и у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

Показатель	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Коэффициент асимметрии, Усл. ед.	20,2±0,09	108,3±0,13	0,03 0,03 0,01	220,7±0,31	0,01 0,02	780,0±0,25	0,01
Правильное положение звукового образа, %	100	87	0,03 1,0 0,9	87	0,03 0,9	83	0,01
Отсутствие ощущения движения звукового образа, %	0	7	0,05 0,03 0,03	13	0,03 0,04	22	0,01

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение. R_k – отличие от группы, $P1-2$ – различие между первой и второй стадиями ДЭ, $P2-3$ – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, $P1-3$ – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

4.3. Показатели вегетативной регуляции при дисциркуляторной энцефалопатии

Для оценки вегетативной составляющей проводилось исследование variability сердечного ритма (BCP). Обнаружено значительное изменение показателей BCP у больных ДЭ по сравнению с группой контроля [595]. В группе контроля показатель SDNN равнялся 58,1 мс [43;65]. При ДЭ I стадии показатель стандартного отклонения составил 53,2 мс [35;78] ($p = 0,05$), при ДЭ II – 39 мс [25;52] ($p = 0,008$), при ДЭ III – 24 мс [18;42] ($p = 0,005$). Выявлено достоверное различие между показателями SDNN у пациентов с первой и третьей стадиями ДЭ ($p = 0,002$). Снижение SDNN по мере утяжеления стадии ДЭ свидетельствовало о нарастающем вегетативном дисбалансе.

Общая мощность волнового спектра (TP) в группе контроля составила 4325 мс [2786;4761]. У пациентов с ДЭ I стадии TP составил 4899 мс [2991;6024] и не отличался от группы контроля ($p = 0,9$). Показатель был достоверно снижен относительно группы контроля при ДЭ II стадии – до 1963 мс [2365;4187] ($p = 0,03$), при ДЭ III стадии – до 901 мс [204; 1490] ($p=0,01$), что свидетельствовало о понижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и снижении неспецифической стрессоустойчивости.

Отмечено значительное повышение вагосимпатического баланса (LF/HF) при второй и третьей стадиях ДЭ, отражающее повышение активности симпатических механизмов регуляции, тогда как в норме преобладают парасимпатические влияния на вариабельность сердечного ритма. В группе здоровых лиц среднее значение показателя составило 1,4 мс [0,8;1,8]. При ДЭ I стадии показатель LF/HF составил 1,3 мс [0,6;4,3]. При ДЭ II и III стадии отмечено повышение показателя, достоверно отличавшееся от группы контроля: до 1,8 мс [1,1;2,5] ($p = 0,001$) и 1,87 мс [0,96;2,03] ($p = 0,001$) соответственно. Статистически значимых различий по данному показателю между второй и третьей стадиями ДЭ не было.

Очень низкочастотные волны (VLF) отражают активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма и реализуются через изменения содержания в крови гормонов (ренина, ангиотензина, альдостерона и др.). В группе здоровых лиц среднее значение VLF составило 453 мс [256;449]. Показатели VLF в первой стадии ДЭ составили 234 мс [154;495], что не имело достоверных различий с группой контроля. Во второй и третьей стадиях ДЭ показатели повышались до 615 мс [498;928] и 920 мс [650;1043] соответственно, достоверно отличались от группы здоровых лиц ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно), но не различались между собой. Повышение показателей мощности очень низких частот при ДЭ III стадии было достоверно выше, чем при ДЭ I стадии ($p = 0,03$), что отражает активное включение надсегментарных механизмов в регуляцию вариабельности сердечного ритма, косвенно указывающее на истощение

периферических механизмов.

Полученные результаты отражают относительную сохранность вегетативной регуляции при ДЭ I стадии, нарастающую недостаточность периферических регуляторных звеньев, приводящую к вынужденной избыточной активации центральных структур вегетативной регуляции во второй и, особенно, в третьей стадиях ДЭ [620, 624].

4.4. Устойчивость к гипоксии при дисциркуляторной энцефалопатии

По данным И. Б. Заболотских (1993), время произвольной задержки дыхания в пробе Штанге менее 30 с свидетельствует о низкой толерантности к гипоксии, 35-55 с – умеренно сниженной. Время задержки более 60 с соответствует высокой устойчивости к гипоксии (УГ) [146].

При ДЭ показатель устойчивости к гипоксии был снижен и соответствовал уровню низкой толерантности (время произвольной задержки дыхания в пробе Штанге менее 30 с).

Время произвольной задержки дыхания на вдохе в группе здоровых лиц составило $44,4 \pm 3,7$ с. Возрастная норма в нашем исследовании соответствовала уровню умеренно сниженной толерантности к гипоксии по Заболотских И. Б., что, по-видимому, связано с возрастными изменениями неспецифической резистентности организма в исследуемой группе.

Показатели проб на УГ различались при различных стадиях ДЭ (табл. 4.3) [592, 596, 612]. При ДЭ I стадии УГ приближалась к уровню умеренно сниженной. Низкая устойчивость к гипоксии выявлена при ДЭ II и III стадиях. Снижение устойчивости к гипоксии снижает компенсаторные возможности организма в целом и его адаптивные резервы.

Показатели проб Штанге и Генчи у пациентов с ДЭ II и III стадии достоверно отличались от показателей группы контроля, что свидетельствовало о сниженной неспецифической стрессоустойчивости.

Таблица 4.3.

Результаты проб на устойчивость к гипоксии

Пробы на устойчивость к гипоксии	Группа контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Проба Штанге, с	44,4 [40;48]	33,8 [29;38]	0,04 0,04 0,04	23,9 [19;28]	0,02 0,8	25,0 [21;28]	0,03
Проба Генчи, с	30,4 [27;34]	24,5 [21;28]	0,08 0,04 0,03	17,7 [15,6;20,1]	0,01 0,9	18,6 [16,5;20,6]	0,01

Примечания. Рк – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

4.5. Стрессовые реакции крови при дисциркуляторной энцефалопатии

Проведено исследование содержания катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) в плазме крови у 15 здоровых лиц и 45 больных с ДЭ. Результаты исследования представлены в табл. 4.4.

Уровень катехоламинов в плазме крови свидетельствует об активности симпатoadреналовой системы.

Анализ результатов исследования катехоламинов показал, что больные с ДЭ отличались от группы здоровых лиц. При этом уровень норадреналина и адреналина был повышен при второй стадии ДЭ и снижен при третьей стадии. В то же время уровень дофамина в крови оказался более низким, чем у здоровых, при всех трех стадиях.

При сопоставлении содержания катехоламинов в плазме крови с тяжестью ДЭ (табл. 4.5) установлено, что при ДЭ I стадии уровни адреналина, норадреналина и дофамина не отличались от показателей здоровых лиц.

Содержание катехоламинов в плазме крови при дисциркуляторной энцефалопатии

	Здоровые лица (n=15)	Больные ДЭ (n=45)
Адреналин (пг/мл)	150,9 [142; 160]	152,2 [137; 172]
Норадреналин (пг/мл)	549,5 [524; 575]	615,1 [588;653]*
Дофамин (пг/мл)	87,7[78,2; 91,3]	51,7[43,1;61,8]*

Примечания. * – p <0,05 по сравнению с здоровыми лицами

Содержание катехоламинов в плазме крови у больных с различными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии

	Здоровые лица	ДЭ I стадии (n=11)	ДЭ II стадии (n=17)	ДЭ III стадии (n=10)
Адреналин (пг/мл)	150,9 [136;167]	136,2 [120,2;153,4]	152,9 [137,8;174,2]*↑	119,2 [103;135]*↓
Норадреналин (пг/мл)	549,5 [507;592,3]	551,7 [502,4;602]	745,1 [699;800,4]*↑▲↑	240,0 [186,7;307]*↓▲↓&↓
Дофамин (пг/мл)	87,7 [73,2;100]	77,2 [69,5;88,1]	46,7 [27,5;65,8]*↓▲↓	29,6 [18,5;42,1]*↓▲↓

Примечания. * – p <0,05 по сравнению с здоровыми лицами, ▲- p <0,05 по сравнению с ДЭ I стадии, & – p <0,05 по сравнению с ДЭ II стадии

При ДЭ II стадии выявлено повышение содержания норадреналина по сравнению с ДЭ I стадии. Уровень адреналина не отличался от нормы. Отмечено снижение уровня дофамина по сравнению с ДЭ I стадии. Следовательно, можно предполагать, что очаговые и диффузные изменения мозга при этой стадии заболевания приводят к нарушению регуляции обмена катехоламинов.

При ДЭ III стадии наблюдается снижение уровня катехоламинов в плазме крови, что может быть расценено как истощение симпатoadреналовой системы.

При анализе *лейкоцитарной формулы* в соответствии с рекомендациями Л.Х. Гаркави (1999) выделяли реакцию тренировки, реакцию активации («спокойную» и повышенную), стресса и реактивации [83, 84]. Тип реакции определяли по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле. При реакции тренировки количество лимфоцитов в пределах нормы

(20–27,5%), при реакции «спокойной» активации составляет 28–33,5%, при реакции повышенной активации – количество лимфоцитов – более 33,5% и менее 40–45%, реакция стресса соответствует снижению лимфоцитов менее 20%, при реакции реактивации число лимфоцитов повышается (более 40%).

В таблице 4.6. приведены данные лейкоцитарной формулы. Процентное содержание лимфоцитов у больных с ДЭ I стадии было повышено относительно контроля и соответствовало реакции «спокойной» активации (по Л.Х. Гаркави). При второй и третьей стадиях ДЭ обнаружено снижение содержания лимфоцитов до количества, соответствующего стадии хронического стресса, особенно при третьей стадии заболевания [617]. Снижение относительного количества лимфоцитов отражает повышение в крови уровня АКТГ и глюкокортикоидов (по Л.Х. Гаркави), что указывает на активацию стрессовой системы.

Лейкоцитарный коэффициент при всех стадиях ДЭ был выше, чем в группе контроля, что указывает на углубление стрессовой реакции. В третьей стадии ДЭ лейкоцитарный коэффициент был выше по сравнению с первой стадией заболевания.

Таблица 4.6.

Показатели лейкоцитарной формулы при дисциркуляторной энцефалопатии

Показатель	Группа Контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Количество лимфоцитов, %	20,6±0,3	29,3±0,2↑	0,04 0,01 0,01	18,4±0,1↓	0,04 0,03	16,2±0,1↓	0,02
Лейкоцитарный коэффициент	0,34±0,07	0,53±0,09↑	0,02 0,6 0,04	0,66±0,2↑	0,04 0,5	0,80±0,08↑	0,03

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение. R_k – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

Данные по электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) представлены в табл. 4.7. Показатели ЭФПЭ при ДЭ достоверно отличались от показателей в группе здоровых лиц при всех стадиях заболевания. При первой и второй стадиях ДЭ отмечалось повышение ЭФПЭ. При третьей стадии ДЭ обнаруживалось снижение ЭФПЭ по сравнению с группой контроля, что свидетельствовало об истощении компенсаторных возможностей периферического звена регуляции стрессоустойчивости. Таким образом, показатели ЭФПЭ и лейкоцитарной формулы при различных стадиях ДЭ отражали стадийность стрессовых реакций с активацией периферических приспособительных механизмов в первой и второй стадиях ДЭ и их истощением – в третьей стадии ДЭ [529, 589]. Снижение ЭФПЭ при различных экстремальных воздействиях и патологии является отражением общей неспецифичной реакции организма на раздражитель и критерием выраженности стрессовой реакции [603].

Таблица 4.7.

Электрофоретическая подвижность эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатии

Показатель	Группа контроля	ДЭ	Рк,	ДЭ	Рк,	ДЭ	Рк
		I стадии	P1-2 P1-3	II стадии	P2-3	III стадии	
ЭФПЭ, Мкм · см · В ⁻¹ с ⁻¹	1,26±0,005	1,34±0,007↑	0,05 0,6 0,03	1,33±0,018↑	0,05 0,03	1,13±0,012↓	0,03

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение. R_k – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

4.6. Состояние эндогенной системы антиоксидантной защиты при дисциркуляторной энцефалопатии

Возможности эндогенной антиоксидантной защиты являются важнейшей составляющей компенсаторных возможностей головного мозга в условиях недостаточности его кровоснабжения. Одним из показателей состояния эндогенной антиоксидантной защиты является глутатион эритроцитов.

Состояние антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов на разных стадиях ДЭ представлено в табл. 4.8. При прогрессировании ХНКМ отмечается уменьшение содержания глутатиона, что свидетельствует об истощении этой буферной системы. Показатель соотношения восстановленного и окисленного глутатиона отражает функциональную активность антиоксидантной защиты. При ДЭ I стадии происходит активация глутатионового звена антиоксидантной системы, что приводит к трансформации восстановленного глутатиона в окисленный.

Таблица 4.8.

Состояние системы глутатиона эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатии

Показатель	Группа Контроля	ДЭ I стадии	Рк, P1-2, P1-3	ДЭ II стадии	Рк, P2-3	ДЭ III стадии	Рк
Содержание общего глутатиона, Мг%	147,8 [128;178,7]	103,5 [75,9;132,1]	0,09 0,9 0,7	95,07 [65,8;124,5]	0,05 0,8	77,06 [58,7;98]	0,03
Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона	26 [18; 35]	1,6 [1,4;2,3]	0,01 0,03 0,05	5,4 [2,8;8,6]	0,01 0,01	1,1 [0,8;1,4]	0,01

Примечания. Рк – отличие от группы, P1-2 – различие между первой и второй стадиями ДЭ, P2-3 – различие между второй и третьей стадиями ДЭ, P1-3 – различия между первой и третьей стадиями ДЭ.

При ДЭ II стадии активность глутатиона несколько снижается, но соотношение восстановленного и окисленного глутатиона статистически значимо отличается от нормы. Возможно, при второй стадии ДЭ определенную роль играют другие пути антиоксидантной защиты. При ДЭ III стадии

происходит резкое снижение уровня восстановленного глутатиона, что в сочетании со значительным снижением уровня общего глутатиона, указывает на истощение резервов антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов [583, 628].

В результате проведенного исследования выявлены клинические признаки дисрегуляции стрессовой системы при хронической ишемии головного мозга как в центральных, так и в периферических звеньях.

На психофизиологическом уровне это проявляется эмоциональными нарушениями и изменением межличностных отношений, а также снижением скорости и чувствительности поведенческих реакций (простой зрительно-моторной реакции и пространственного слуха), на уровне вегетативной нервной системы – нарушением вегетативной регуляции по данным вариабельности сердечного ритма и снижением устойчивости к гипоксии, на уровне симпатoadреналового звена стрессовой системы – изменением обмена катехоламинов и стрессовых реакций крови, на уровне антиоксидантной системы – изменением активности глутатиона эритроцитов крови.

Выявленная взаимосвязь между тяжестью ДЭ и выраженностью изменений общего метаболизма катехоламинов свидетельствует о патогенетическом значении последних в развитии стрессовой реакции и клинических проявлений при ДЭ. При первой стадии ДЭ уровень катехоламинов не отличаются от показателей здоровых лиц. При второй стадии отмечалось повышение содержания норадреналина и снижением дофамина. При ДЭ III стадии наблюдается снижение уровня катехоламинов в плазме крови, что расценивается как истощение функции симпатoadреналовой системы.

4.7. Роль стресса в компенсаторно-приспособительных процессах при хронической ишемии головного мозга

4.7.1. Показатели стрессовой реакции и компенсаторно-приспособительных процессов у экспериментальных животных в условиях хронической ишемии головного мозга

В условиях экспериментальной хронической ишемии мозга электрофоретическая подвижность эритроцитов увеличивается; уровень лимфоцитов уменьшается, лейкоцитарный коэффициент повышается, перекисное окисление липидов интенсифицируется (табл. 4.9).

Выживаемость животных является одним из показателей компенсаторных процессов в условиях ишемии мозга.

При исследовании поведенческих реакций экспериментальных животных отмечалось повышение тревожности, увеличение времени реакции замирания, снижение двигательной активности и обучаемости животных (табл. 4.10), что свидетельствовало о сохраняющейся стрессовой реакции и снижении компенсаторно-приспособительных возможностей у животных.

Таблица 4.9.

Показатели стрессовой и компенсаторной реакций в условиях экспериментальной ишемии мозга

Группы	ЭФПЭ, мкм см $B^{-1}c^{-1}$	ЛК	лактат/ пируват	I_{max} , Mv	S, усл. ед.	ядерные / безъядерные нейроны	выживаемость
Интактные крысы	1,31±0,02	7,1±0,07	3,2±1,0	3,1±0,2	32,9±1,5	4,6±0,3	100%
«ложнооперированные» крысы	1,32±0,02	6,9±0,07	3,3±1,0	3,2±0,2	33,6±1,5	4,7±0,2	100%
крысы с экспериментальной хронической ишемией мозга	1,46±0,07 *&	9,3±0,05 *&	16,8±2,6 *&	4,1±0,4 *&	61,4±0,6 *&	1,6±0,2 *&	44% *&

Примечания. ЭФПЭ – электрофоретическая подвижность эритроцитов; ЛК – лейкоцитарный коэффициент; I_{max} – интенсивность процессов свободнорадикального окисления; S – светосумма. * – $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными ; & – $p < 0,05$ по сравнению с «ложнооперированными» животными.

Следует отметить, что у животных с хронической ишемией мозга не наблюдалось двигательных нарушений (парезов и параличей), что указывало на восстановление неврологических функций в отдаленном периоде после

окклюзии средней мозговой артерии. Это связано с особенностями кровоснабжения головного мозга у крыс, в частности с более развитой, по сравнению с человеком, системой коллатерального кровообращения. Следовательно, снижение поведенческой активности и способности к обучению было связано не с нарушением двигательных и координаторных функций [591].

В отдаленном периоде экспериментальной ишемии мозга, моделированной с помощью окклюзии средней мозговой артерии, наблюдалось изменение соотношения нейроглии и нейронов в 5 слое коры мозга. Показатель нейроглия/нейроны у животных с ишемией мозга был на 77% выше по сравнению с интактными животными. Общее количество нейронов двигательной коры уменьшилось, соотношение ядерных к безъядерным нейронам снизилось (табл. 4.11).

Выживаемость в группе экспериментальных животных с хронической ишемией мозга на 60 сут была ниже, чем в группах интактных и «ложнооперированных» животных (табл. 4.11), что свидетельствует о снижении компенсаторных процессов.

Таблица 4.10.

Показатели поведенческой активности экспериментальных животных

Группы	УТ	РЗ	ВДА	ГДА	УРПИ
интактные крысы	6,7±1,8	28,8±8,2	11,5±1,9	106,8±15,7	23±2,8/120±1,8
«ложнооперированные» крысы	7,4±1,2	56,8±9,8	10,8±1,7	96,8±18,5	21,5±3,1/124±1,9
крысы с экспериментальной хронической ишемией мозга	11,3±0,5*&	154,0±43,2*&	2,6±3,1*&	55,3±21,9*&	63,0±20,5/109,4±12,1*&

Примечания. УТ – уровень тревожности, усл. ед.; РЗ – продолжительность реакции замиранья, с; ВД – вертикальная двигательная активность (количество стоек); ГДА – горизонтальная двигательная активность (количество пересеченных квадратов); УРПИ – условная реакция пассивного избегания: время обучения / время воспроизведения; * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; & – $p < 0,05$ по сравнению с «ложнооперированными» животными.

Показатели компенсаторных процессов у экспериментальных животных

Группы	Соотношение нейроглия/нейроны	Количество нейронов	Ядерные нейроны/ безъядерные нейроны	Выживаемость
интактные крысы	0,91±0,02	56,15±1,35	4,65±0,30	100%
«ложнооперированные» крысы	1,02±0,07	51,7±1,02	4,68±0,20	100%
крысы с экспериментальной хронической ишемией мозга	1,66±0,06*&	41,26±2,23*&	1,59±0,20*&	44% *&

Примечания. * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; & – $p < 0,05$ по сравнению с «ложнооперированными» животными. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Таким образом, в эксперименте было продемонстрировано, что при моделировании хронической ишемии мозга стрессовая реакция сохраняется длительно и проявляется изменением лабораторных и поведенческих показателей. Дизрегуляция стрессовой системы снижает компенсаторные возможности у экспериментальных животных даже при отсутствии двигательных и координаторных нарушений у них [623].

Особенности кровоснабжения головного мозга крыс не позволяют выделить стадийность хронической ишемии головного мозга, что ограничивает сопоставление экспериментальных и клинических данных.

4.7.2. Взаимосвязь между показателями стрессовой реакции и клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии

Была проведена сравнительная оценка показателей состояния многоуровневой стрессовой системы при различных стадиях ДЭ.

Для наглядности оценивались не абсолютные значения показателей, а степень отклонения их от показателей группы контроля (табл. 4.12). Полученные результаты свидетельствуют о повышении степени дизрегуляции стрессовых и стресс-лимитирующих механизмов при нарастании тяжести ДЭ. Изменение показателей стрессовой реакции отражает неравнозначный вклад

центральных и периферических звеньев стрессовой системы в процессы регуляции и дисрегуляции при разных стадиях хронической ишемии головного мозга [598, 622].

При ДЭ I стадии выявлено повышение уровня тревоги, снижение поведенческих реакций при исследовании простой сенсомоторной реакции. При исследовании лабораторных показателей - повышение уровня лимфоцитов крови, снижение содержания восстановленного глутатиона эритроцитов. Нарастание тревоги свидетельствовало о повышении активности центральных звеньев стрессовой реакции. Повышение относительного содержания лимфоцитов косвенно отражало реакцию «срочной» адаптации. Включение механизмов антиоксидантной защиты системы глутатиона эритроцитов при сохранении его общего уровня в пределах нормальных показателей указывало на активизацию одного из периферических звеньев стрессовой системы – эндогенной антиоксидантной защиты. Механизмы вегетативной регуляции при первой стадии ДЭ не были нарушены, абсолютные значения общей мощности волнового спектра (TP) и стандартного отклонения (SDNN) соответствовали стадии активации (по В.М. Михайлову, 2002 г.). Указанные изменения свидетельствовали об активации как центральных, так и периферических звеньев стрессовой системы.

При ДЭ II стадии выявлено достоверное повышение уровней тревоги и депрессии, снижение показателей простой сенсомоторной реакции (УР и УФВ), нарушение пространственного слуха по данным латерометрии. В отличие от ДЭ I стадии, наблюдалось снижение устойчивости к гипоксии и выраженный вегетативный дисбаланс с преобладанием центральных механизмов регуляции стресса. Изменения лейкоцитарной формулы выражались в снижении относительного количества лимфоцитов и увеличении лейкоцитарного коэффициента и соответствовали стадии хронического стресса по Л.Х. Гаркави

Таким образом, при клинических проявлениях хронической ишемии мозга, соответствующих второй стадии ДЭ, отмечалось повышение активности центральных звеньев стрессовой реакции и снижение возможностей

компенсации ее за счет периферических звеньев стресс-лимитирующей системы.

У пациентов с ДЭ III стадии отмечено значительно выраженное повышение уровней тревоги и депрессии, снижение функциональных возможностей головного мозга при исследовании простой сенсомоторной реакции и пространственного слуха, снижение устойчивости к гипоксии, выраженный вегетативный дисбаланс вследствие резкого уменьшения периферических и повышения активности центральных механизмов регуляции сердечного ритма. Снижение относительного количества лимфоцитов при нарастании лейкоцитарного коэффициента свидетельствовало об истощении компенсаторных процессов в условиях хронического стресса. Понижение уровня ЭФПЭ также свидетельствовало о снижении активности компенсаторно-приспособительных реакций. Активность антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов была высокой, однако при этом выявлено снижение уровня общего глутатиона, что отражает истощение компенсаторных возможностей этой системы.

Следует учитывать, что представленные паттерны состояния стрессовой системы при различных стадиях ДЭ сформированы на основании усредненных результатов [599]. По нашим данным, у 13% пациентов показатели стрессовой реакции не соответствуют приведенным выше паттернам, что требует индивидуального подхода при оценке уровня компенсаторных процессов. Так, у 9 больных с ДЭ I стадии и у 12 больных с ДЭ II стадии показатели ЭФПЭ, лейкоцитарной формулы и ВСР указывали на истощение периферических и преобладание центральных механизмов регуляции стресса. У 31 больного с ДЭ III стадии показатели стрессовой реакции соответствовали стадии напряжения с преобладанием активности периферических звеньев по результатам исследования ВСР и ЭФПЭ. Основным сосудистым заболеванием у всех этих больных была АГ.

Для подтверждения гипотезы о роли стрессовой системы в поддержании компенсаторных возможностей головного мозга при хронической ишемии

головного мозга нами проведен анализ выраженности клинических проявлений ДЭ, нейровизуализационных данных и показателей неспецифических систем регуляции стрессовой реакции. Степень выраженности клинических проявлений хронической ишемии мозга определялась как стадия ДЭ.

При легкой неврологической симптоматике, соответствующей ДЭ I стадии, нейровизуализационные методы исследования выявляли только признаки расширения субарахноидальных пространств и желудочков мозга, в редких случаях, отдельные малые глубинные (лакунарные) инфаркты мозга. Показатели компенсаторных реакций крови и вариабельности ритма сердца свидетельствовали об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Клиническая картина ДЭ II стадии сочеталась инфарктами мозга – в 30% наблюдений, лейкоарезом – в 15%, гидроцефалией – в 100% наблюдений. Компенсаторные реакции крови и вариабельности ритма сердца в 77% наблюдений соответствовали стадии напряжения стрессовой реакции.

При клинической картине, соответствующей ДЭ III стадии у всех больных выявлялись очаговые и диффузные изменения головного мозга по данным нейровизуализации. Компенсаторные реакции крови и вариабельности ритма сердца в 80% наблюдений соответствовали стадии истощения стрессовой реакции.

Для выявления взаимосвязи между тяжестью хронической ишемии мозга, данных нейровизуализации и показателями стрессовой системы применялся метод корреляционного анализа по Спирмену.

В табл. 4.13 представлены данные о взаимосвязи стадии ДЭ с выраженностью изменений головного мозга по данным нейровизуализации и показателями состояния стрессовой системы.

Сравнительная оценка показателей стрессовой системы при различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии

Показатели	Степень отклонения от группы контроля, %		
	ДЭ I стадии	ДЭ II стадии	ДЭ III стадии
Уровень тревоги	219↑*	250↑*	181↑*
Уровень депрессии	458↑	650↑*	670↑*
ПЗМР: - ФУС - УР - УФВ	20↓ 34↓ 7↓*	26↓ 119↓* 62↓*	26↓ 125↓* 69↓*
Показатели латерометрии: - способность к правильному формированию СЗО - КА	13↓* 440↑*	13↓* 1000↑*	17↓* 3900↑*
Устойчивость к гипоксии: - проба Штанге - проба Генчи	25↓ 19↓	46↓* 41↓*	42↓* 38↓*
Вегетативная регуляция: - SDNN - TP - LF/HF - VLF	12↓ 60↑ 30↑ 42↓	35↓* 47↓* 80↑* 146↑*	69↓* 74↓* 90↑* 185↑*
Лейкоцитарная формула: - лейкоцитарный коэффициент - лимфоциты	56↑* 39↑*	94↑* 13↓*	135↑* 23↓*
ЭФПЭ	3↑	2↑	13↓*
- общий глутатион - соотношение восстановленного и окисленного глутатиона	31↓ 94↓*	37↓ 80↓*	49↓* 96↓*

Примечание. * – достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$).

Корреляционные связи между стадией дисциркуляторной энцефалопатии и показателями стрессовой системы

Показатели	Величина r Спирмена	P
ЭФПЭ	- 0,35	0,02
Лейкоцитарный коэффициент	+0,76	0,03
TP	-0,85	0,02
SDNN	-0,86	0,02
LF/ HF	+0,77	0,03
VLF	+0,82	0,03
ВИК	+0,74	0,03
Содержание общего глутатиона в эритроцитах	-0,6	0,03
Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона	0	1
Устойчивость к гипоксии	0	1
Уровень тревоги	0	1
Уровень депрессии	+0,52	0,03

Выявлена сильная положительная корреляция клинической стадии ДЭ с лейкоцитарным коэффициентом, показателем ВИК, LF/HF. Сильная отрицательная корреляция наблюдается между стадией ДЭ и показателями общей волновой мощности, показателем SDNN variability ритма сердца. Умеренная отрицательная связь выявлена между клинической стадией ДЭ и электрофоретической подвижностью эритроцитов, а также стадией ДЭ и уровнем депрессии.

Проведенный анализ взаимосвязи между клиническими проявлениями хронической ишемии мозга, структурными изменениями головного мозга по данным нейровизуализации и показателями стрессовой системы подтверждает однонаправленность воздействия стресса на весь организм и головной мозг.

Следует учитывать, что корреляционный анализ не позволяет говорить о причинно-следственных отношениях между признаками, а лишь указывает на их однонаправленные изменения.

В экспериментальной части работы было показано, что при моделировании хронической ишемии головного мозга стрессовая реакция сохраняется длительно (до 60 суток) и проявляется изменением поведенческих функций при отсутствии двигательных и координаторных нарушений. Снижение активности компенсаторных процессов у экспериментальных животных проявляется снижением выживаемости их на 56%.

При обследовании пациентов с ДЭ выявлена взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений заболевания, выраженностью структурных изменений мозга по данным нейровизуализации и состоянием стрессовой системы.

Таким образом, клинически и экспериментально подтверждена гипотеза о том, что прогрессирование хронической ишемии головного мозга сопровождается нарастающей дизрегуляцией различных звеньев стрессовой системы, что усугубляет функциональные нарушения, связанные со структурными изменениями мозга, и снижает его компенсаторные возможности.

Полученные данные позволяют предположить, что оптимизация деятельности стрессовой системы будет способствовать повышению компенсаторных возможностей при хронической ишемии головного мозга.

Глава 5. ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКЦИОННОЙ И АНТИСТРЕССОВОЙ ТЕРАПИИ НА КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

5.1. Влияние нейропротекционной и антистрессовой терапии на клинические характеристики и структурные изменения головного мозга при экспериментальной хронической ишемии мозга

Изменение поведения крыс при применении различных терапевтических комплексов

Анализировались показатели поведенческих реакций крыс: горизонтальная двигательная активность (ГДА), которая измеряется количеством пересеченных квадратов в «открытом поле»; вертикальная двигательная активность (ВДА), которая определяется количеством подъемов на задние лапы; реакция замирания - измеряется в секундах. Относительное повышение показателей ГДА и ВДА свидетельствует об активации центральной нервной системы, снижение – о снижении уровня активации.

В табл. 5.1. и 5.2. представлены показатели ВДА и ГДА в динамике. У всех оперированных животных показатели ВДА и ГДА были резко снижены на 10 сутки ишемии мозга по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе показатели продолжали снижаться при наблюдении в динамике.

При применении базисной терапии показатели ВДА повышались по сравнению с контрольной группой к 60 суткам наблюдения.

При включении в терапевтический комплекс антиоксиданта «А» показатели снижались к 30 суткам и оставались низкими до 60 суток наблюдения, отличаясь от группы, получавшей только базисную терапию.

В группе, получавшей стресслимитирующую терапию, показатель ВДА снижался на 30 сутки, однако при последующем наблюдении отмечалось постепенное повышение ВДА.

Таблица 5.1.

Динамика показателей вертикальной двигательной активности при применении различных лечебных комплексов

Группы животных	10 сут	30 сут	60 сут
«ложнооперированные» крысы	10,8±1,73 (n = 20)	7,1±1,62 (n = 20)	8,2±1,39 (n = 20)
интактные крысы	11,5±1,9 (n = 20)	10,0±1,8 (n = 20)	10,4±2,2 (n = 20)
контрольная группа	3,08±0,97 (n = 18)	1,0±0,3* (n = 10)	1,0±0,4* (n = 8)
базисная терапия	2,66±0,88 (n = 16)	1,67±0,67 (n = 12)	4,67±1,67# (n = 12)
базисная и антиоксидантная терапия	2,9±0,9 (n = 16)	0,7±0,2*& (n = 12)	0,7±0,3*& (n = 12)
базисная и стресслимитирующая терапия	2,6±0,6 (n = 16)	1,4±0,7* (n = 16)	5,5±4,1# (n = 16)

Примечания. * – $p < 0.05$ по сравнению с показателем в 10 сут; # – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; & – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию; n – количество выживших животных. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Горизонтальная двигательная активность в контрольной группе снижалась в течение всего периода наблюдения, как и в группе, получавшей базисную и антиоксидантную терапию. В группах, получавших базисную терапию и базисную в сочетании со стресс-лимитирующей терапией, снижения ГДА отмечено не было.

Таким образом, повышение ВДА и стабилизация ГДА к 60 суткам при экспериментальной ишемии мозга наблюдались в случаях базисной терапии и базисной в сочетании со стресслимитирующей терапией.

Динамика показателей горизонтальной двигательной активности при применении различных лечебных комплексов

Группы животных	10 сут	30 сут	60 сут
«ложнооперированные» крысы	96,8±18,5	106,7±17,9	104,9±18,0
интактные крысы	106,8±15,7 (n = 20)	89,9±10,9 (n = 20)	90,2±11,7 (n = 20)
контрольная группа	46,3±12,0 (n = 18)	20,33±5,70* (n = 10)	8,3±8,4* (n = 8)
базисная терапия	59,7±16,4 (n = 16)	64,8±7,7# (n = 12)	70,1±6,9# (n = 12)
базисная и антиоксидантная терапия	42,5±9,9 (n = 16)	20,7±10,3*& (n = 12)	10,0±5,4*& (n = 12)
базисная и стресслимитирующая терапия	50,2±9,1 (n = 16)	52,5±6,2# (n = 16)	55,7±9,8# (n = 16)

Примечания. * – $p < 0.05$ по сравнению с показателем на 10 сут; # – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; & – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию; n – количество выживших животных. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Увеличение продолжительности реакции замирания может являться признаком неврологического дефицита. Однако в проведенном исследовании у животных не выявлялось двигательных нарушений (парезов), обусловленных очаговым поражением мозга. С другой стороны, будучи пассивной формой избегания, реакция замирания находится в антагонистических отношениях с тревожностью. В этих случаях реакция имеет приспособительную значимость, так как неподвижность уменьшает возможность слухового или зрительного обнаружения животного.

Динамика продолжительности реакции замирания при применении различных терапевтических комплексов представлена в табл. 5.3.

Изменение продолжительности реакции замирания обнаружено только в группе, получавшей антиоксидантную в сочетании с базисной терапией, где отмечалось её снижение к 30 суткам и повышение к 60 суткам ишемии мозга по сравнению с исходным уровнем, а также с контрольной группой и группой, получавшей базисную терапию.

Таблица 5.3.

**Динамика продолжительности реакции замирания (с) при
применении различных лечебных комплексов**

Группы животных	10 сут	30 сут	60 сут
«ложнооперированные» крысы	56,8±9,8	69,4±10,3	67,3±19,4
интактные крысы	23,0±8,16 (n = 20)	34,1±10,56 (n = 20)	40,80±28,5 (n = 20)
контрольная группа	125,7±19,1 (n = 18)	183,44±19,50* (n = 10)	146,8±11,57 (n = 8)
базисная терапия	141,3±31,6 (n = 16)	169,0±35,25 (n = 12)	146,33±16,33 (n = 12)
базисная и антиоксидантная терапия	155,5±44,5 (n = 18)	103,0±18,0*# (n = 12)	239,0±0,5*#& (n = 12)
базисная и стресслимитирующая терапия	163,0±44,2 (n = 16)	161,40±30,86 (n = 16)	153,25±38,25 (n = 16)

Примечания. РЗ – продолжительность реакции замирания; * – $p < 0.05$ по сравнению с 10 сут; # – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; & – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Эмоциональное состояние животных оценивалось с помощью многопараметрового метода оценки тревоги.

Уровень тревожности был высоким к 60 суткам ишемии мозга по сравнению с исходным уровнем только в группе, получавшей антиоксидантную терапию (табл. 5.4).

Таблица 5.4.

**Динамика общего уровня тревожности при применении различных
терапевтических комплексов**

Группы животных	УТ в 10 сут (баллы)	УТ в 30 сут (баллы)	УТ на 60 сутки (баллы)
«ложнооперированные» крысы	7,4±1,2 (n = 20)	9,7±2,1 (n = 20)	10,0±1,1 (n = 20)
интактные крысы	6,7±1,9 (n = 20)	10,3±1,4 (n = 20)	10,6±0,9 (n = 20)
контрольная группа	10,8±1,2 (n = 18)	12,0±0,7 (n = 10)	10,3±1,1 (n = 8)
базисная терапия	10,33±2,03 (n = 16)	12,0±2,0 (n = 12)	11,6±1,2 (n = 12)
базисная и антиоксидантная терапия	11,5±0,5 (n = 16)	13,5±1,5 (n = 126)	13,0±1,0* (n = 12)
базисная и стресслимитирующая терапия	11,8±1,02 (n = 16)	12,6±0,8 (n = 16)	10,25±1,11 (n = 16)

Примечания. УТ – уровень тревожности; * – $p < 0.05$ по сравнению с 10 сут. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Для оценки состояния неспецифической стрессовой системы при применении различных терапевтических комплексов проводилось исследование электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) и лейкоцитарной формулы крыс. Динамика ЭФПЭ приведена в табл. 5.5.

В группе контроля ЭФПЭ сохраняла повышенные значения с 10 по 60 сутки наблюдения. Аналогичная ситуация наблюдалась при включении антиоксиданта в терапевтический комплекс. В группе животных, получавших базисную терапию, а также в группе, получавшей базисную и стресслимитирующую терапии, на 60 сутки отмечено статистически значимое снижение ЭФПЭ, указывающее на приближение показателей стрессовых реакций к физиологическому уровню. Динамика была более выраженной в группе животных, получавшей стресс-лимитирующую терапию.

Таблица 5.5.

Динамика электрофоретической подвижности эритроцитов при применении различных терапевтических комплексов

Группы	10 суток	60 суток
«ложнооперированные» крысы	1,32±0,02	1,31±0,03
интактные крысы	1,31±0,02 (n = 20)	1,32±0,02 (n = 20)
контрольная группа	1,46±0,07 (n = 18)	1,63±0,03 ↑* (n = 8)
базисная терапия	1,50±0,05 (n = 16)	1,47±0,03 ↓*# (n = 12)
базисная и антиоксидантная терапия	1,51±0,03 (n = 16)	1,67±0,02 ↑* (n = 12)
базисная и стресслимитирующая терапия	1,44±0,08 (n = 16)	1,35±0,03 ↓*#& (n = 16)

Примечания. Показатели ЭФПЭ приведены в мкм см В⁻¹с⁻¹; * – p < 0.05 по сравнению с 10 сут; # – p < 0.05 по сравнению с контрольной группой; & – p < 0.05 по сравнению с группой, получавшей базисную терапию.

При исследовании лейкоцитарной формулы динамика показателей в группах, получавших антиоксидантную и стресслимитирующую терапию, была однонаправленной: пониженный на 10 сутки уровень лимфоцитов крови повышался к 60 суткам до уровня интактных животных. В группе, не получавшей лечения (контрольной группе), уровень лимфоцитов к 60 суткам не достигал нормальных значений. Динамика лейкоцитарного коэффициента (ЛК),

отличная от контрольной группы, отмечена во всех группах, получавших лечение. Снижение лейкоцитарного коэффициента также свидетельствует об уменьшении стрессовой реакции в этих группах (табл. 5.6).

Таблица 5.6.

Динамика лейкоцитарной формулы при применении различных терапевтических комплексов

Группы	ЛК в 10 сут	ЛК в 60 сут	Лимфоциты в 10 сут, %	Лимфоциты в 60 сут, %
«ложнооперированные» крысы	7,1±0,1	7,2±0,1	71,4±5,1	73,5±4,2
интактные крысы	6,9±0,1	7,0±0,1	68,7±6,0	72,1±5,8
контрольная группа	9,2±0,1	9,6±0,1	53,0±8,6	62,5±5,3 α
базисная терапия	8,9±0,1	7,5±0,1*#	52,4±6,4	64,4±5,1* α
базисная и антиоксидантная терапия	9,3±0,1	7,4±0,1*#	53,6±5,2	68,3±6,4*
базисная и стресслимитирующая терапия	9,2±0,1	7,3±0,1*#&	54,3±5,7	71,9±5,7*

Примечания.* – $p < 0.05$ по сравнению с 10 сут; # – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; & – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей базисную терапию; α – $p < 0.05$ по сравнению с интактными животными. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Динамика окислительных процессов при экспериментальной ишемии мозга

Для исследования окислительных процессов определяли соотношение лактата и пирувата в артериальной крови животных и антиоксидантную активность крови. Способность субстрата тормозить окислительные процессы характеризовалась отношением I_{max}/S . Динамика показателей окислительных процессов при применении различных терапевтических комплексов представлена в табл. 5.7.

Преобладание анаэробных процессов со снижением утилизации пирувата в цикле Кребса в отдаленном периоде ишемии мозга отмечалось у всех животных по сравнению с интактными животными. В группе, получавшей базисную терапию, и в группе, получавшей базисную и стресслимитирующую терапию, на 60 сутки не выявлено повышения соотношения лактата и пирувата по сравнению с 10 сутками. Более того, в группе, получавшей препарат стресслимитирующего действия, отмечалось уменьшение этого показателя к 60 суткам.

На 10 сутки антиоксидантная активность плазмы крови (I_{\max}/S) была ниже у животных с ишемией мозга по сравнению с интактными животными. К 60 суткам этот показатель в контрольной группе оставался низким. Напротив, во всех группах, получавших лечение, отмечено повышение антиоксидантной активности к 60 суткам по сравнению с 10 сутками и с контрольной группой.

Таблица 5.7.

Динамика показателей окислительных процессов при применении различных терапевтических комплексов

Группы	Соотношение лактат/пируват в 10 сут	Соотношение лактат/пируват в 60 сут	I_{\max}/S в 10 сут	I_{\max}/S в 60 сут
«ложнооперированные» крысы	3,2±1,01	5,85±0,21	0,094±0,003	0,096±0,004
интактные крысы	3,7±1,03	5,84±0,30	0,101±0,003	0,095±0,003
контрольная группа	16,6±2,62 ^α	24,79±2,62* ^α ↑	0,059±0,002 ^α	0,066±0,004 ^α
базисная терапия	16,9±1,09 ^α	20,48±8,07 ^α	0,062±0,002 ^α	0,089±0,003*#
базисная и антиоксидантная терапия	16,2±2,03 ^α	30,68±5,24* ^α ↑	0,060±0,003	0,076±0,004*#
базисная и стресслимитирующая терапия	17,0±1,15	11,41±2,28* ^α ↓#	0,058±0,005	0,085±0,002*#

Примечания. * – $p < 0.05$ по сравнению с 10 сут; # – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; & – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей базисную терапию; α – $p < 0.05$ по сравнению интактными животными. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Результаты гистологического исследования двигательной коры в отдаленном периоде ишемии мозга представлены в табл. 5.8.

У экспериментальных животных во всех группах, кроме животных, получавших стресс-лимитирующую терапию, отмечено уменьшение количества нейронов и увеличение количества клеток нейроглии по сравнению с интактными животными. Увеличение количества клеток нейроглии было более выраженным в контрольной группе. Таким образом, применение антистрессовой терапии позволяет активизировать нейротрофические процессы в нервной ткани и улучшить показатели жизнеспособности нейронов и клеток нейроглии в перифокальной области [588, 623].

Количество клеток нейроглии и нейронов в перифокальной области 5-го слоя коры мозга крыс (60 сут ишемии мозга)

Группы животных	Нейроны	Клетки нейроглии	Клетки нейроглии/Нейроны
интактные животные (n = 20)	56,15±1,35*#	51,24±1,60*#	0,91±0,02*#
«ложнооперированные» животные (n = 20)	57,12±2,17*#	52,31±1,7*#	0,91±0,03*#
контрольная группа (n = 20)	41,26±2,23#↓ α↓	68,40±2,27#↑ α↑	1,66±0,06# ↑ α↑
базисная терапия (n = 20)	48,18±2,34 ↓α	62,52±2,21* ↓ α↑	1,29±0,02* ↓ α↑
базисная и антиоксидантная терапия (n = 20)	46,84±2,44 ↓α	63,50±2,17* ↓ α↑	1,35±0,07* ↓ α↑
базисная и стресс-лимитирующая терапия (n = 20)	55,33±2,18*↑ # ↑	56,82±2,61* ↓	1,02±0,023* ↓ # ↓

Примечания. * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей базисную терапию; α – $p < 0.05$ по сравнению с интактными животными. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение.

5.2. Влияние нейропротекционной и антистрессовой терапии на компенсаторные процессы у экспериментальных животных

Оценка выживаемости животных при применении различных видов терапии

Как показано в табл. 5.9, применение различных терапевтических комплексов повышало выживаемость животных по сравнению с группой контроля. Количество выживших животных было наибольшим в группе, получавшей стресс-лимитирующую терапию.

Оценка обучаемости и памяти при применении различных терапевтических комплексов проводилась с помощью исследования условной

реакции пассивного избегания (УРПИ). Как видно из табл. 5.10, у животных контрольной группы не восстанавливается способность к обучению в отдаленном периоде ишемии мозга. При применении базисной терапии отмечалось улучшение способности к обучению, однако отличалось от способности к обучению интактных животных. Подобная динамика выявлена в группе, получавшей базисную и антиоксидантную терапию.

Таблица 5.9.

Выживаемость животных в отдаленном периоде экспериментальной ишемии мозга при применении различных терапевтических комплексов

Группа	Выживаемость к 10 сут	Выживаемость к 20 сут/ % выживаемости по сравнению с 10 сут	Выживаемость к 30 сут/ % выживаемости по сравнению с 10 сут	Выживаемость к 60 сут/ % выживаемости по сравнению с 10 сут
интактные животные (n = 20)	20	20/100	20/100	20/100
«ложнооперированные» животные (n = 20)	20	20/100	20/100	20/100
контрольная группа (n = 20)	18	14/77	10/55	8/44
базисная терапия (n = 20)	16	14/87,5	12/75	12/75
базисная и антиоксидантная терапия (n = 20)	16	12/75	12/75	12/75
базисная и стресс-лимитирующая терапия (n = 20)	16	16/100	16/100	16/100

В группе, получавшей базисную и стресс-лимитирующую терапию, отмечено восстановление способности к обучению: к 30 суткам время пребывания в светлом отсеке (показатель «воспроизведение») достигло уровня интактных животных и сохранялось до 60 суток. Время обучения уменьшилось по сравнению с исходным уровнем, хотя и не достигло показателя интактных животных.

Динамика показателей условной реакции пассивного избегания при применении различных терапевтических комплексов

Группы животных	Длительность наблюдения					
	10 сут		30 сут		60 сут	
	Обучение (с)	Воспроизведение (с)	Обучение (с)	Воспроизведение (с)	Обучение (с)	Воспроизведение (с)
«ложнооперированные»	23±2,8 (n=20)	124±1,9 (n=20)	25,2±1,4 (n=20)	119±2,2 (n=20)	23,1±1,7 (n=20)	122,5±2,1 (n=20)
интактные животные	21,5±3,1 (n = 20)	120±1,8 (n = 20)	18,5±7,5 (n = 20)	179,50±0,50 (n = 20)	18,7±9,9 (n = 20)	172,0±7,3 (n = 20)
контрольная группа	65,7±10,6 # (n = 18)	108,1±27,3 (n = 18)	66,0±24,0 # (n = 10)	101,5±29,9 # (n = 10)	56,0±5,1 # (n = 8)	106,2±9,3 # (n = 8)
базисная терапия	64,5±10,5 # (n = 16)	107,0±23,0 (n = 16)	46,5±0,5 *#a (n = 12)	156,0±1,5 *a# (n = 12)	39,3±5,2 *#a (n = 12)	141,0±20,8 *#a (n = 12)
базисная и анти-окислительная терапия	57,8±19,5 # (n = 16)	111±12,4 (n = 16)	44,6±2,7 # (n = 12)	146±21,5 *# (n = 12)	47,0±21,0 # (n = 12)	150,0±12,7 *a# (n = 12)
базисная и анти-стрессовая терапия	66,0±10,0 # (n = 16)	109,6±18,5 (n = 16)	31,0±7,21 *#a& (n = 16)	180,0±0,01 *a& (n = 16)	32,9±10,5 #a (n = 16)	178,0±0,01 *&a (n = 16)

Примечания. * – $p < 0.05$ по сравнению с 10 сут; # – $p < 0.05$ по сравнению с интактной группой; a – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой; & – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Таким образом, проведение курса нейропротекционной терапии повышает выживаемость экспериментальных животных в отдаленном периоде хронической ишемии мозга на 31% и оказывает нейротрофическое действие. Сочетание нейропротекционной терапии с препаратами антистрессового действия повышает выживаемость животных до 75% при применении антиоксиданта и до 100% при применении стресс-лимитирующего препарата. Включение стресс-лимитирующего препарата в терапевтический комплекс усиливает нейротрофический эффект

В связи с тем, что в эксперименте была продемонстрирована возможность фармакологической коррекции дисрегуляции стрессовой системы, было проанализировано влияние антистрессовой терапии на клинические проявления, состояние стрессовой системы и течение заболевания при различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии.

5.3. Динамика неврологической симптоматики у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при применении нейропротекционной и антистрессовой терапии

Оценивали динамику жалоб и основных неврологических синдромов до начала лечения (0 день), по окончании курса лечения (21 день), через 6 месяцев и 1 год. Динамику основных жалоб пациентов оценивали с помощью балльной рейтинговой шкалы выраженности каждого симптома: 0 – симптом отсутствует, 1 балл – легкие проявления, 2 балла – умеренные проявления, 3 балла – значительно выраженные проявления, 4 балла – тяжелые проявления. Динамика жалоб больных с ДЭ I стадии представлена в табл. 5.11.

У пациентов с ДЭ I стадии во всех трех группах уменьшались головная боль, головокружение, улучшалась память. Пациенты второй группы (получавшие базисную и антиоксидантную терапию) отмечали более выраженное уменьшение утомляемости, головокружения и неустойчивости. В третьей группе (получавшей базисную и стресс-лимитирующую терапию) выявлено уменьшение диссомнии, нарушений памяти и настроения.

У всех пациентов с ДЭ II стадии по окончании курса лечения уменьшались головная боль, головокружение, утомляемость, выраженность когнитивных нарушений (табл. 5.12).

Динамика жалоб больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии

Жалобы	0 день	21 день	6 мес	1 год
Головная боль (баллы)				
Первая группа	2,12±0,13	1,1±0,2*	2,15±0,33	2,15±0,47
Вторая группа	2,15±0,12	0,54±0,21*#	2,14±0,31	2,15±0,42
Третья группа	2,13±0,13	1,0±0,22*	2,15±0,32	2,15±0,33
Головокружение и/или неустойчивость при ходьбе (баллы)				
Первая группа	2,63±0,20	1,52±0,21*	2,0±0,72	2,75±0,13
Вторая группа	2,63±0,23	1,08±0,17*#	1,92±0,52	2,59±0,28
Третья группа	2,62±0,22	1,34±0,23*	2,28±0,43	2,63±0,21
Снижение слуха и/или шум в ушах (баллы)				
Первая группа	0,58±0,21	0,52±0,33	0,56±0,33	0,58±0,36
Вторая группа	0,63±0,31	0,54±0,37	0,61±0,34	0,62±0,40
Третья группа	0,62±0,33	0,58±0,35	0,62±0,33	0,62±0,40
Утомляемость, общая слабость (баллы)				
Первая группа	2,53±0,11	2,31±0,11	2,61±0,21	2,62±0,13
Вторая группа	2,54±0,11	2,07±0,12*#	2,58±0,15	2,55±0,15
Третья группа	2,53±0,11	2,27±0,25	2,54±0,18	2,55±0,13
Снижение настроения, неустойчивость настроения (баллы)				
Первая группа	2,38±0,22	2,05±0,27	2,41±0,37	2,39±0,25
Вторая группа	2,37±0,23	2,01±0,22	2,39±0,23	2,40±0,22
Третья группа	2,38±0,23	1,34±0,24*#	2,04±0,22	2,33±0,24
Нарушения сна (баллы)				
Первая группа	2,15±0,17	1,87±0,14	2,24±0,12	2,23±0,15
Вторая группа	2,16±0,13	1,93±0,21	2,21±0,16	2,21±0,12
Третья группа	2,16±0,13	1,05±0,13*#	2,04±0,13	2,18±0,13
Снижение памяти (баллы)				
Первая группа	1,92±0,13	0,54±0,15*	1,88±0,15	1,93±0,15
Вторая группа	1,91±0,14	0,43±0,15*	1,25±0,15*	1,65±0,15
Третья группа	1,91±0,15	0,23±0,15*#	0,98±0,33*	1,67±0,16

Примечание. * – достоверное отличие от 0 дня ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от первой группы ($p < 0,05$).

Динамика жалоб больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии

Жалобы	0 день	21 день	6 мес	1 год
Головная боль (баллы)				
Первая группа	2,82±0,14	1,53±0,22*	2,15±0,33	2,15±0,47
Вторая группа	2,85±0,15	1,24±0,20*#	2,14±0,31	2,15±0,42
Третья группа	2,83±0,13	1,0±0,22*#	2,15±0,32	2,15±0,33
Головокружение и/или неустойчивость (баллы)				
Первая группа	2,87±0,14	2,22±0,14*	2,76±0,16	2,88±0,18
Вторая группа	2,90±0,15	1,85±0,14*#	2,56±0,14	3,0±0,17
Третья группа	2,88±0,16	2,21±0,15*	2,69±0,15	2,92±0,17
Снижение слуха и/или шум в ушах (баллы)				
Первая группа	1,78±0,21	1,35±0,22	1,71±0,18	1,72±0,22
Вторая группа	1,78±0,22	1,04±0,21*#	1,77±0,23	1,81±0,22
Третья группа	1,76±0,22	1,34±0,21	1,75±0,22	1,8±0,22
Утомляемость, общая слабость (баллы)				
Первая группа	2,22±0,13	2,0±0,13*	2,22±0,13	2,22±0,14
Вторая группа	2,22±0,14	1,43±0,15*#	1,98±0,15	2,21±0,15
Третья группа	2,22±0,15	1,97±0,15*	2,0±0,15	2,20±0,15
Снижение настроения, неустойчивость настроения (баллы)				
Первая группа	2,89±0,16	2,54±0,15	2,68±0,16	2,92±0,17
Вторая группа	2,91±0,15	2,23±0,16*	2,42±0,17	2,92±0,17
Третья группа	2,90±0,16	2,03±0,16*#	2,25±0,18*#	2,92±0,18
Нарушения сна (баллы)				
Первая группа	2,65±0,14	2,35±0,16	2,66±0,17	2,68±0,16
Вторая группа	2,64±0,15	2,37±0,15	2,65±0,16	2,71±0,15
Третья группа	2,66±0,16	1,87±0,16*#	2,54±0,18	2,63±0,15
Снижение памяти (баллы)				
Первая группа	2,97±0,21	2,47±0,19*	3,02±0,19	3,03±0,18
Вторая группа	2,99±0,22	2,02±0,19*#	2,88±0,23	3,0±0,23
Третья группа	2,98±0,21	1,84±0,22*#	2,15±0,21*#	2,97±0,22
Двигательные нарушения (в том числе нарушения глотания) (баллы)				
Первая группа	1,21±0,15	1,14±0,16	1,25±0,15	1,27±0,15
Вторая группа	1,22±0,15	1,05±0,15	1,23±0,15	1,25±0,16
Третья группа	1,21±0,16	1,14±0,15	1,25±0,17	1,26±0,17
Чувствительные нарушения (баллы)				
Первая группа	0,78±0,17	0,77±0,18	0,77±0,17	0,78±0,16
Вторая группа	0,76±0,18	0,74±0,18	0,77±0,18	0,78±0,17
Третья группа	0,78±0,18	0,76±0,18	0,77±0,18	0,78±0,17

Примечание. * – достоверное отличие от 0 дня ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от первой группы ($p < 0,05$).

Динамика жалоб больных с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии

Жалобы	0 день	21 день	6 месяцев	1 год
Головная боль (баллы)				
Первая группа	3,26±0,16	2,42±0,18*	3,28±0,18	3,28±0,18
Вторая группа	3,25±0,16	2,25±0,17*#	3,27±0,17	3,28±0,17
Третья группа	3,27±0,17	2,12±0,16*#	3,26±0,17	3,26±0,18
Головокружение и/или неустойчивость (баллы)				
Первая группа	3,17±0,18	2,71±0,17*	2,98±0,18	3,2±0,18
Вторая группа	3,18±0,16	2,56±0,17*	3,07±0,18	3,24±0,17
Третья группа	3,18±0,16	2,05±0,18*#	2,88±0,18	3,16±0,17
Снижение слуха и/или шум в ушах (баллы)				
Первая группа	3,14±0,15	3,0±0,16	3,2±0,17	3,23±0,16
Вторая группа	3,13±0,15	3,01±0,17	3,2±0,17	3,19±0,17
Третья группа	3,16±0,16	2,98±0,16	3,2±0,17	3,18±0,17
Утомляемость, общая слабость (баллы)				
Первая группа	3,23±0,17	2,97±0,17	2,98±0,18	3,41±0,17
Вторая группа	3,24±0,18	2,67±0,18*	2,86±0,17	3,36±0,18
Третья группа	3,22±0,18	2,73±0,17	2,75±0,17	3,24±0,17
Снижение настроения, неустойчивость настроения (баллы)				
Первая группа	3,45±0,21	3,02±0,22	3,53±0,21	3,53±0,21
Вторая группа	3,44±0,19	3,0±0,18	3,34±0,18	3,32±0,23
Третья группа	3,45±0,20	2,52±0,19*#	2,79±0,18*	3,23±0,22
Нарушения сна (баллы)				
Первая группа	2,38±0,17	2,19±0,17	2,40±0,18	2,37±0,18
Вторая группа	2,36±0,18	2,15±0,17	2,41±0,19	2,41±0,17
Третья группа	2,40±0,19	1,72±0,21*#	2,34±0,18	2,38±0,21
Снижение памяти и умственной работоспособности (баллы)				
Первая группа	3,98±0,21	3,22±0,18*	3,84±0,18	3,87±0,19
Вторая группа	3,95±0,18	2,78±0,18*#	3,97±0,20	3,97±0,18
Третья группа	3,97±0,20	2,44±0,19*#	2,67±0,21*#	3,65±0,18
Двигательные нарушения (в том числе нарушения глотания) (баллы)				
Первая группа	2,94±0,19	2,87±0,17	2,98±0,16	2,97±0,17
Вторая группа	2,97±0,19	2,64±0,21*	2,99±0,21	2,98±0,22
Третья группа	2,96±0,22	2,85±0,23	2,89±0,21	2,93±0,21
Чувствительные нарушения (баллы)				
Первая группа	1,68±0,18	1,43±0,21	1,64±0,21	1,67±0,22
Вторая группа	1,57±0,18	1,49±0,22	1,64±0,22	1,62±0,19
Третья группа	1,63±0,21	1,54±0,17	1,60±0,23	1,61±0,22
Нарушения речи (баллы)				
Первая группа	1,54±0,22	1,53±0,23	1,62±0,23	1,55±0,19
Вторая группа	1,55±0,24	1,52±0,21	1,55±0,23	1,54±0,22
Третья группа	1,55±0,22	1,51±0,21	1,52±0,22	1,55±0,22

Примечание. * – достоверное отличие от 0 дня ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от первой группы ($p < 0,05$).

Включение в терапевтический комплекс антиоксиданта (вторая группа) повышало эффективность воздействия терапии на головную боль,

головокружение, утомляемость, шум в ушах (голове), нарушение памяти и работоспособности. В третьей группе пациентов, получавшей стресс-лимитирующий препарат, отмечено уменьшение эмоциональных, диссомнических и когнитивных нарушений. У всех пациентов с ДЭ III стадии после лечения уменьшилась выраженность головной боли, головокружения, когнитивных расстройств. Во второй группе отмечено более выраженное воздействие терапии на головную боль, утомляемость, когнитивные расстройства, двигательные нарушения. В третьей группе выявлена эффективность воздействия терапии на головную боль, головокружение, эмоциональные, диссомнические и когнитивные расстройства (табл. 5.13). Положительный эффект в отношении эмоциональных и когнитивных расстройств сохранялся в течение 6 месяцев наблюдения.

Таким образом, антиоксидантная терапия эффективна при цефалгическом синдроме, вестибулярных расстройствах, астеническом синдроме и двигательных нарушениях [582, 584, 616]. Стресс-лимитирующая терапия позитивно влияет на эмоциональную сферу, когнитивные функции и сон [632].

В связи с разнонаправленностью и разномасштабностью шкал при оценке объективных неврологических синдромов для удобства изложения данных динамика показателей представляется в процентах изменения показателя по отношению к его исходному значению (0 день). Динамика неврологических синдромов по окончании курса лечения (на 21 день) у пациентов с ДЭ I стадии представлена на рис. 5.1.

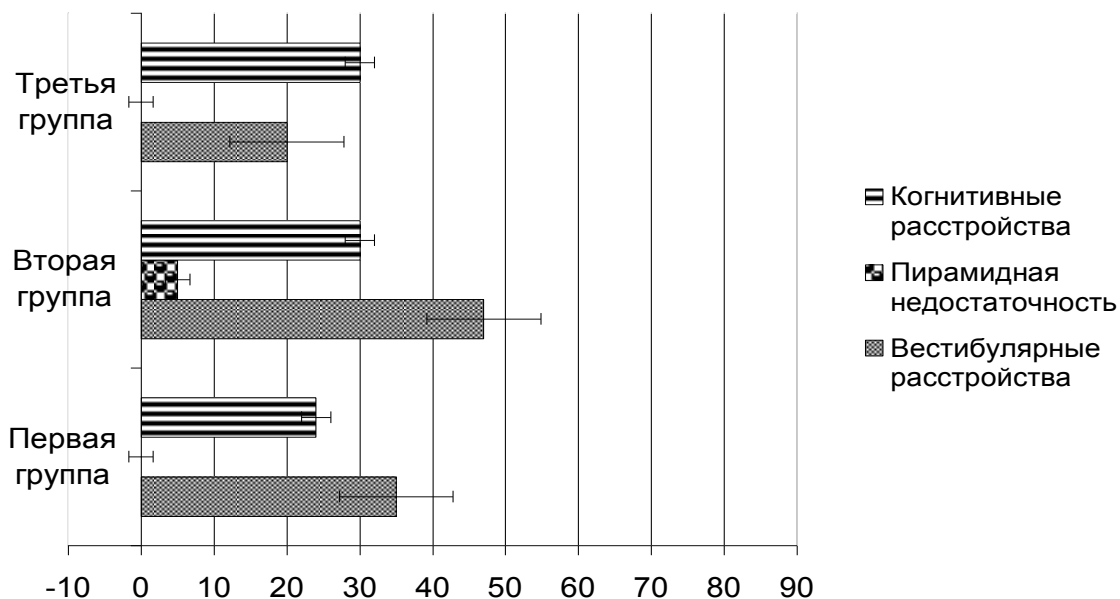


Рис. 5.1. Динамика неврологических синдромов в группах сравнения при дисциркуляторной энцефалопатии первой стадии

В первой группе улучшение достигнуто в отношении вестибуло-мозжечковых ($p = 0,04$) и когнитивных нарушений ($p = 0,05$). Во второй группе отмечено также уменьшение выраженности вестибуло-мозжечкового синдрома ($p = 0,01$) и когнитивных расстройств ($p = 0,04$). По сравнению с первой группой во второй группе выявлено более значимое улучшение когнитивных функций ($p = 0,03$). В третьей группе уменьшилась выраженность вестибуло-мозжечковых ($p = 0,01$) и когнитивных расстройств ($p = 0,04$). По сравнению с первой группой позитивное влияние на когнитивные расстройства было бóльшим ($p = 0,03$). Через 6 месяцев и через 1 год отрицательной динамики в неврологическом статусе выявлено не было.

Динамика неврологических синдромов по окончании курса лечения (на 21 день) у пациентов со второй стадией ДЭ представлена на рис. 5.2.

В первой группе на 21 день достигнута положительная динамика в отношении вестибуло-мозжечковых ($p = 0,05$) и когнитивных расстройств ($p = 0,03$). Через 6 месяцев и через 1 год динамики по сравнению с исходным уровнем (день 0) выявлено не было.

Во второй группе уменьшилась выраженность вестибуло-мозжечковых нарушений ($p = 0,02$), экстрапирамидного амиостатического синдрома ($p = 0,05$), когнитивных расстройств ($p = 0,02$). При продолженном наблюдении достигнутый эффект не сохранялся.

В третьей группе отмечено снижение выраженности вестибуло-мозжечковых нарушений ($p = 0,04$), улучшение когнитивных функций ($p = 0,01$). Через 6 месяцев когнитивные показатели отличались лишь от исходного уровня ($p = 0,05$).

При сравнении групп между собой обнаружилось, что при ДЭ II стадии включение в терапевтический комплекс антиоксиданта повышает эффективность воздействия на вестибуло-мозжечковые ($p = 0,01$) и когнитивные ($p = 0,03$) нарушения. В группе, получавшей базисную терапию и стресс-лимитирующий препарат, достоверно большим было влияние на вестибуло-мозжечковые ($p = 0,03$) и когнитивные функции ($p = 0,01$), причем влияние на когнитивные функции было длительным.

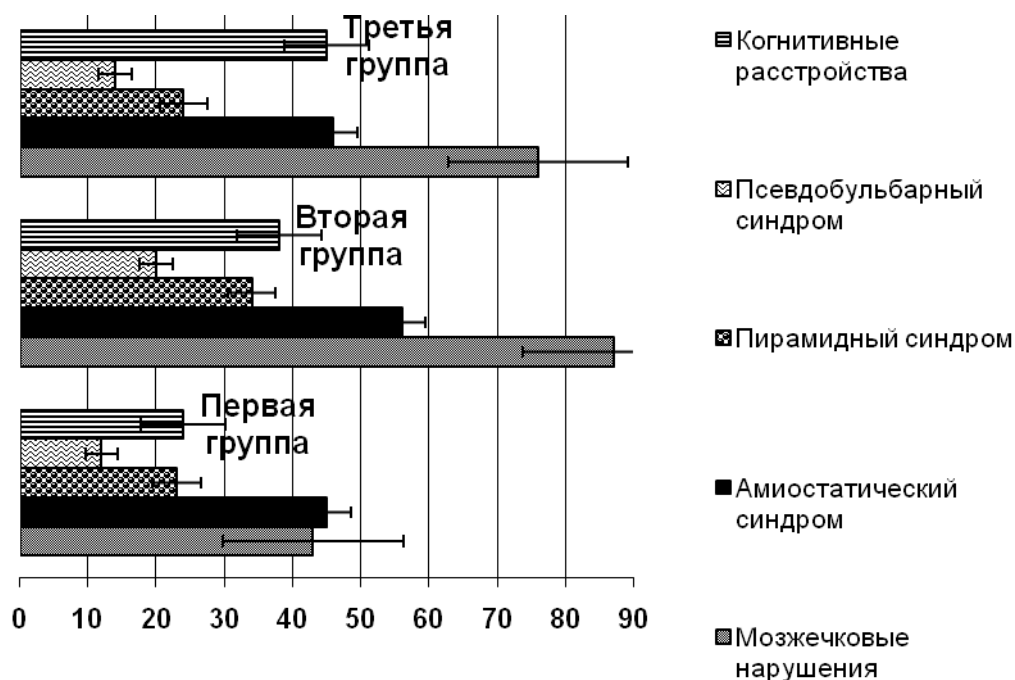


Рис. 5.2. Динамика неврологических синдромов в группах сравнения при дисциркуляторной энцефалопатии второй стадии

Динамика неврологических синдромов при третьей стадии заболевания представлена на рис. 5.3.

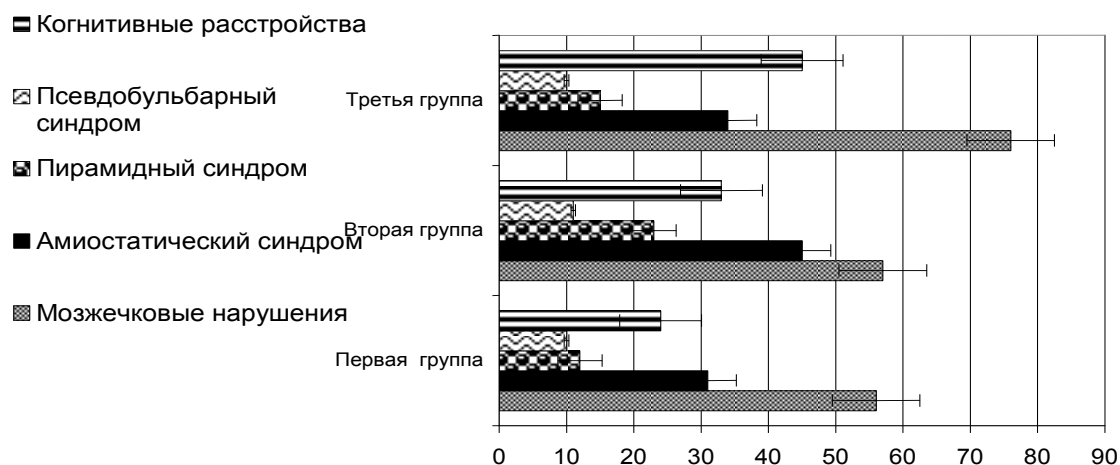


Рис. 5.3. Динамика неврологических синдромов в группах сравнения при дисциркуляторной энцефалопатии третьей стадии

Во всех группах наблюдалось уменьшение выраженности вестибуло-мозжечкового синдрома и когнитивных нарушений. Во второй группе по сравнению с первой отмечено более выраженное положительное влияние на экстрапирамидный амиостатический синдром. Наибольшая эффективность отмечена в третьей группе.

Динамика суммарного балла тяжести клинических проявлений при различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии представлена в таблице 5.14.

Динамика тяжести клинической симптоматики в группах сравнения

Группы		ДЭ I стадии Суммарный балл тяжести нарушений	ДЭ II стадии Суммарный балл тяжести нарушений	ДЭ III стадии Суммарный балл тяжести нарушений
Первая (базисная терапия)	До лечения	12,6[9,2;14,1]	17,6[16,1;19,1]	29,7[26,9;32]
	После лечения	9,9[8,1;10,3]	12,2[10,7;14,3]*	24,8[23;26,3]*
Вторая (базисная+ антиоксидантная)	До лечения	12,6[9,5;14,3]	17,6[16,2;19,3]	29,7[27;32,1]
	После лечения	7,6[6,4;8,0]*&	8,5[6,9;9,6]*&	20[18,3;23,4]*
Третья (базисная+ стресс- лимитирующая)	До лечения	12,6[9,3;13,9]	17,6[16,2;19,2]	29,7[26,9;32,2]
	После лечения	6,6[6,0;7,2]*&	9,5[8,5;11]*	16,1[15,2;18,2]*&

Примечания. * – $p < 0.05$ по сравнению с суммарным баллом до лечения; & – $p < 0.05$ по сравнению с группой, получавшей базисную терапию.

Учитывая высокую значимость нарушений когнитивных функций в клинической картине ДЭ, проведено исследование динамики когнитивных показателей в группах сравнения.

Динамика когнитивных показателей в группе, получавшей базисную терапию, представлена в табл. 5.15.

По данным шкалы MMSE, к 21 дню лекарственной терапии выявлена статистически значимая положительная динамика при всех трех стадиях заболевания, что является закономерным при применении препаратов ноотропного действия. Такая же тенденция выявлялась при проведении теста на запоминание 10 слов и теста рисования часов.

Показатели шкалы MoCa позволяют более точно оценить когнитивные функции. Нами выявлено улучшение когнитивных функций на 21 день при ДЭ II стадии, с последующим снижением их через год, что отражает прогрессирующий характер течения заболевания. Нарастание когнитивных нарушений по шкале MoCa отмечено и при ДЭ III стадии. При ДЭ I стадии значимого нарушения когнитивных функций не выявлено. Во второй группе

динамика когнитивных показателей свидетельствовала об улучшении функциональных возможностей головного мозга. При ДЭ II и III стадии положительное воздействие на когнитивные функции было более выраженным, по сравнению с применением только базисной терапии. Выявленная динамика по шкале MoCa указывала на большее, по сравнению с первой группой, воздействие на регуляторные функции при ДЭ II стадии. У больных с ДЭ III стадии статистически значимое отличие от группы, получавшей только базисную терапию, отмечалось по всем тестам. Однако через год достигнутый эффект не сохранялся.

Таблица 5.15

Динамика когнитивных показателей при применении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день	21 день	6 мес	1 год
Показатели шкалы MMSE (баллы)				
ДЭ I стадии	28,6±0,2	29,3±0,2*	28,6±0,3	28,4±0,5
ДЭ II стадии	26,0±1,1	29,2±0,2*	26,0±1,1	25,7±1,4
ДЭ III стадии	23,9±1,1	26,3±1,0*	24,0±1,3	23,5±1,2
Тест запоминания 10 слов (количество слов)				
ДЭ I стадии	7,0±1,8	8,7±1,6*	7,2±1,8	7,0±2,1
ДЭ II стадии	6,0±1,3	8,0±1,6*	6,1±1,5	5,9±1,9
ДЭ III стадии	4,5±1,1	5,8±1,7	4,3±1,5	4,3±1,8
Тест рисования часов (баллы)				
ДЭ I стадии	9,8±0,7	9,8±0,8	9,8±0,9	9,8±1,7
ДЭ II стадии	8,5±1,2	9,2±1,1	8,7±1,3	8,5±1,9
ДЭ III стадии	5,3±1,1	7,0±1,6*	5,2±1,1	5,2±1,7
Показатели шкалы MoCa				
ДЭ I стадии	29,1±0,2	29,3±0,2	28,8±0,2	28,7±0,2
ДЭ II стадии	23,6±0,3	25,2±0,2*↑	23,3±0,2	23,0±0,2*↓
ДЭ III стадии	16,7±0,2	17,5±0,2	16,4±0,2	16,2±0,3*↓

Примечания. * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$). Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

В третьей группе выявлено улучшение когнитивных показателей, наиболее выраженное при ДЭ III стадии. Статистически значимых изменений при оценке теста запоминания 10 слов не выявлено. Положительная динамика отмечена при выполнении теста рисования часов и оценке когнитивных функций по шкале MoCa, что связано с воздействием препарата не столько на нейродинамический компонент когнитивной деятельности, сколько на её операциональную и регуляторную составляющую. При включении в комплекс стресс-лимитирующего препарата эффект лечения был более длительным по сравнению с применением только базисной терапии (табл. 5.16, 5.17).

Таким образом, включение в терапевтический комплекс стресс-лимитирующего препарата повышает эффективность воздействия на когнитивные нарушения. Динамика показателей шкалы MoCa указывает на эффективность стресс-лимитирующей терапии в отношении регуляторной составляющей когнитивного статуса [602].

Динамика когнитивных показателей при включении в терапевтический комплекс неспецифического цитопротектора

Стадия ДЭ	0 день	21 день	P*	p°	6 мес	p*	p°	1 год	p*	P°
Показатели шкалы MMSE (баллы)										
ДЭ I стадии	28,5±0,2	30,0±0,03*	0,03	0,7	28,8±0,3	0,7	0,7	28,6±0,6	0,9	0,9
ДЭ II стадии	26,1±1,0	28,8±0,4*	0,02	0,7	26,0±1,1	0,9	0,8	26,0±1,3	0,9	0,9
ДЭ III стадии	23,9±1,1	28,3±1,04*°	0,01	0,8	24,7±1,6	0,8	0,9	23,8±1,5	0,9	0,9
Тест запоминания 10 слов (количество слов)										
ДЭ I стадии	7,1±0,8	8,3±0,6*	0,03	0,9	7,2±1,5	0,9	0,9	7,0±1,5	0,9	0,9
ДЭ II стадии	6,2±0,9	8,4±0,9*°	0,01	0,05	6,3±1,5	0,9	0,9	5,9±1,9	0,9	0,9
ДЭ III стадии	4,4±1,3	6,0±1,2*°	0,03	0,05	4,3±1,5	0,8	0,9	4,2±1,8	0,9	0,9
Тест рисования часов (баллы)										
ДЭ I стадии	9,6±0,7	10,0±0,8	0,8	0,9	9,8±0,6	0,8	0,7	9,8±0,7	0,8	0,8
ДЭ II стадии	8,4±0,8	9,6±0,9*°	0,03	0,03	8,7±1,2	0,6	0,7	8,2±1,9	0,9	0,7
ДЭ III стадии	5,3±1,1	7,0±1,6*°	0,03	0,03	5,8±1,2	0,7	0,7	5,1±1,6	0,9	0,9
Показатели шкалы MoCa (баллы)										
ДЭ I стадии	29,15±0,13	29,24±1,0	0,7	0,8	28,78±0,6	0,6	0,6	29,06±0,2	0,8	0,8
ДЭ II стадии	23,54±0,18	25,16±0,2*	0,03	0,04	23,6±0,3	0,8	0,7	23,58±0,2	0,8	0,8
ДЭ III стадии	16,81±0,27	20,12±0,15*°	0,03	0,03	17,12±0,2	0,8	0,8	17,05±0,2	0,7	0,8

Примечания. * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей базисную терапию ($p \leq 0,05$).

Таблица 5.17.

Динамика когнитивных показателей при включении в терапевтический комплекс стресс-лимитирующего препарата

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 мес	p*	p°	1 год	p*	p°
Показатели шкалы MMSE (баллы)										
Первая стадия	28,1±0,2	29,3±0,03*	0,03	0,9	28,7±0,3	0,2	0,6	28,1±0,6	1,0	0,9
Вторая стадия	26,3±1,0	29,2±0,5*	0,03	0,8	26,0±1,1	0,7	0,8	26,0±1,3	0,8	0,9
Третья стадия	23,9±1,1	28,3±1,04*°	0,03	0,03	24,7±1,6	0,6	0,8	23,8±1,5	0,9	0,9
Тест запоминания 10 слов (количество слов)										
Первая стадия	7,0±1,6	7,56±1,2	0,2	0,6	7,2±1,3	0,7	0,8	7,2±1,5	0,7	0,7
Вторая стадия	6,2±1,3	6,3±1,0	0,9	0,6	6,3±1,2	0,9	0,9	6,2±1,5	1,0	0,8
Третья стадия	4,4±1,3	4,5±1,3	0,9	0,2	4,4±1,2	1,0	0,9	4,3±1,4	0,8	0,9
Тест рисования часов (баллы)										
Первая стадия	9,6±0,7	9,6±0,8	1,0	0,8	9,6±0,8	1,0	0,9	9,5±0,6	0,8	0,9
Вторая стадия	8,4±0,5	9,2±0,6*°	0,02	0,04	9,0±0,7	0,07	0,7	8,4±0,8	1,0	0,9
Третья стадия	5,2±0,7	7,2±0,4*°	0,01	0,05	6,0±1,2	0,1	0,6	5,1±0,9	0,8	0,9
Показатели шкалы MoCa										
Первая стадия	29,21±0,13	29,25±1,0	0,7	0,8	29,18±0,7	0,6	0,6	29,18±0,2	0,8	0,8
Вторая стадия	23,2±0,2	26,13±0,17*°	0,03	0,04	25,4±0,3*°	0,4	0,3	23,8±0,2	0,8	0,8
Третья стадия	16,75±0,21	22,12±0,15*°	0,03	0,03	18,15±0,13*°	0,4	0,4	17,12±0,15	0,7	0,8

Примечания. * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базовую терапию ($p \leq 0,05$).

Таким образом, проведение курса антиоксидантной и антистрессовой терапии оптимизирует состояние стрессовой системы при первой и второй стадиях ДЭ за счет воздействия на психофизиологическую составляющую ее, что оказывает положительное влияние на когнитивные функции и проявляется в улучшении психометрических показателей.

5.4. Влияние нейропротекционной и антистрессовой терапии на характер течения дисциркуляторной энцефалопатии

Отдаленные результаты применения базисной терапии

Через год наблюдения в группе, получавшей только базисную терапию, улучшение по сравнению с исходным уровнем отмечено у 12 больных; стабилизация – у 40; ухудшение – у 50 больных; в течение года наблюдения переходящие НМК отмечались у 15 больных, инсульт – у 7 больных. Отдаленные результаты применения базисной терапии представлены на рис. 5.4.

Отдаленные результаты были наиболее благоприятны при ДЭ I стадии (улучшение и стабилизация состояния у 34 больных из 41 наблюдения). При ДЭ II III стадии ухудшение отмечалось почти в половине случаев (рис. 5.5.).

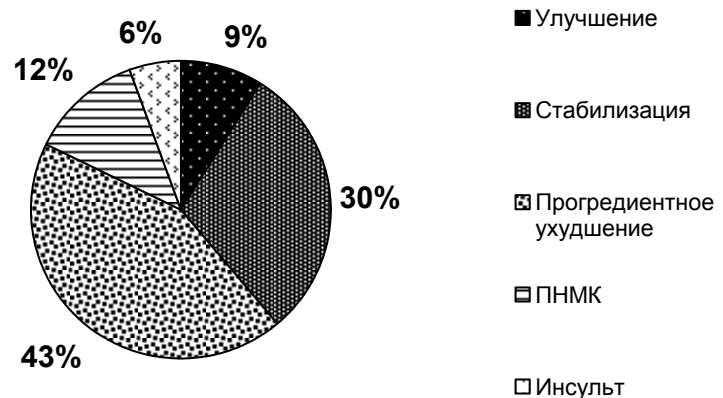


Рис. 5.4. Отдаленные результаты применения базисной терапии

Высокая частота ПНМК и инсульта у наблюдавшихся пациентов объясняется недостаточным выполнением профилактических мероприятий и отсутствием контроля за состоянием больных, проживающих в отдаленных сельских районах Нижегородской области.

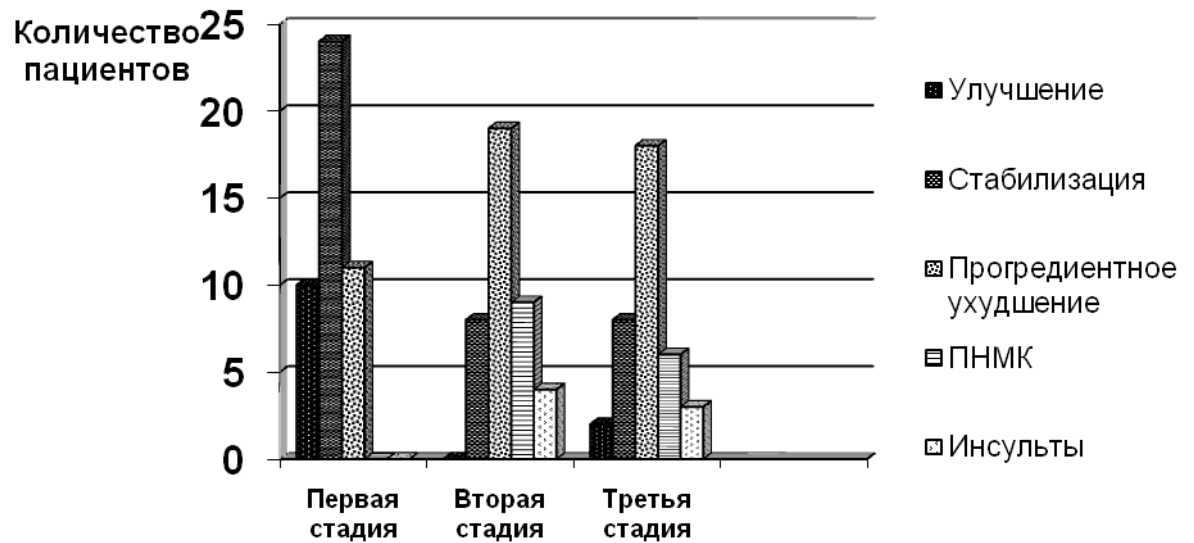


Рис. 5.5. Отдаленные результаты применения базисной терапии при различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии

Отдаленные результаты применения базисной и антиоксидантной терапии

Отдаленные результаты применения базисной и антиоксидантной терапии представлены на рис. 6.6. Улучшение наблюдалось у 20 больных из 142, стабилизация – у 54, ухудшение – у 36, преходящие НМК в течение года - у 23, инсульт - у 9 больных.

Отдаленные результаты совместного применения базисной и антиоксидантной терапии представлены на рис. 5.6 и 5.7.

Определяли отношение шансов благоприятных результатов и относительный риск острых НМК (преходящих и стойких) по сравнению с первой группой больных, получавших только базисную терапию. Отношение шансов благоприятных результатов в виде улучшения или стабилизации состояния значимо повышалось во второй группе и составило 1,4 ($p = 0,03$). При этом снижался риск ухудшения на 0,5 ($p = 0,04$), но сохранялся риск развития преходящих НМК – 1,5 ($p = 0,04$) и инсульта – 1,6 ($p = 0,04$).

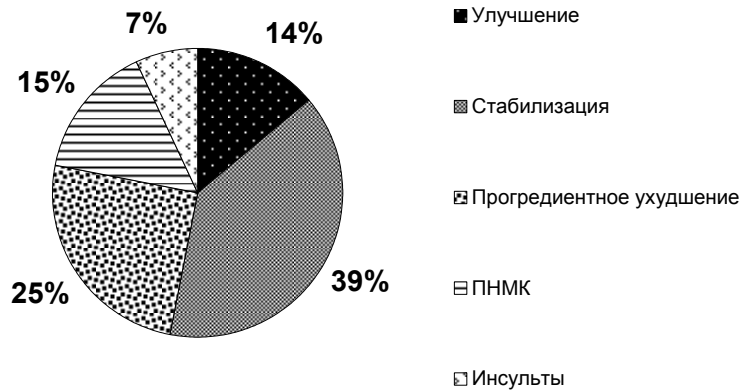


Рис. 5.6. Отдаленные результаты применения базисной и антиоксидантной терапии

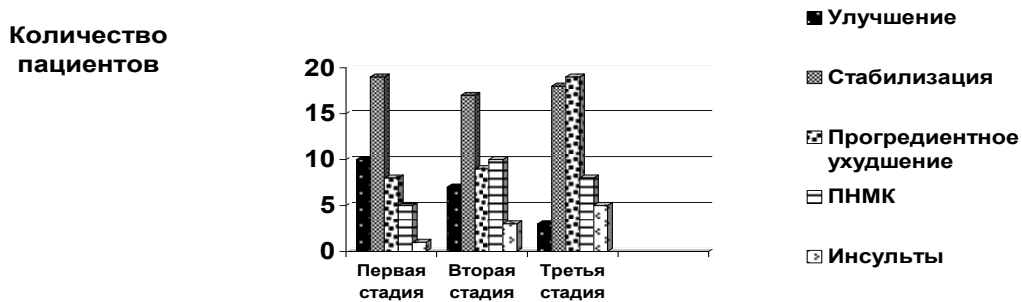


Рис. 5.7. Отдаленные результаты применения базисной и антиоксидантной терапии при различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии

Таким образом, однократный курс антиоксидантной терапии в сочетании с базисной терапией улучшает частоту благоприятного течения заболевания у части пациентов, но не предотвращает развитие острых НМК. По-видимому, это связано с особенностями адаптогенного действия сукцинат

содержащих антиоксидантов, активирующих преимущественно периферические звенья стрессовой системы [615].

Отдаленные результаты применения базисной и стресс-лимитирующей терапии

Отдаленные результаты применения базисной и стресс-лимитирующей терапии представлены на рис. 5.8.

Улучшение отмечено у 18 из 132 больных, стабилизация состояния – у 74, ухудшение – у 24, переходящие НМК – у 16 пациентов. Благоприятные результаты в виде улучшения и стабилизации состояния составили 85% при ДЭ I стадии, 77% – при ДЭ II стадии, 64% – при ДЭ III стадии (рис. 5.9) [632].

Отношение шансов благоприятных результатов повышалось при включении стресс-лимитирующего препарата в терапевтический комплекс и составило 3,1 ($p = 0,01$). Относительный риск ухудшения состояния снижался до 0,3 ($p = 0,03$), относительный риск развития переходящих НМК составил 1,08 ($p = 0,03$).



Рис. 5.8. Отдаленные результаты применения базисной и стресс-лимитирующей терапии

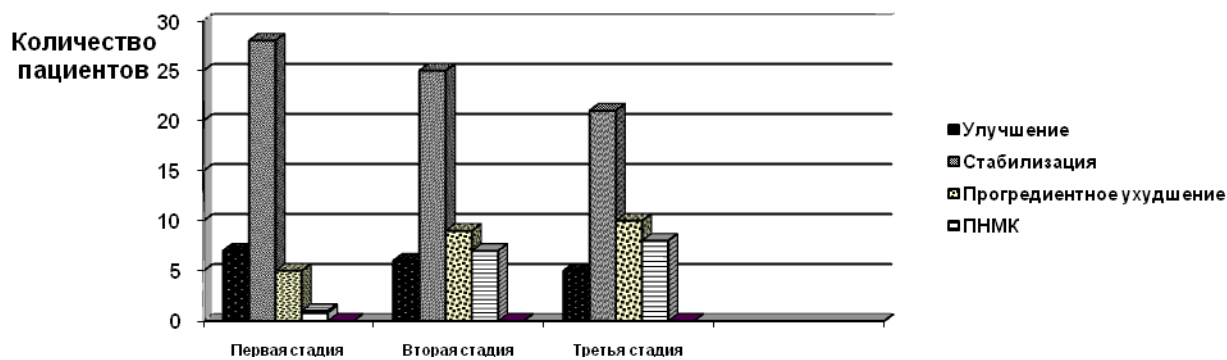


Рис. 5.9. Отдаленные результаты применения базисной и стресс-лимитирующей терапии

5.5. Динамика показателей многоуровневой стрессовой системы при применении нейропротекционной и антистрессовой терапии

Влияние базисной терапии на состояние стрессовой системы у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Применение базисной терапии приводило к снижению уровня тревоги при ДЭ I и II стадии на 21 день. Через 6 месяцев показатели тревоги возвращались к прежнему уровню, и не отличались через 1 год наблюдения от исходного уровня (табл. 5.18).

Значимое снижение уровня депрессии на 21 день было достигнуто только у пациентов с ДЭ I стадии; через 6 месяцев и через 1 год показатели не имели отличий от исходного уровня (табл.5.19).

Таблица 5.18

Динамика уровня тревоги при проведении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день (в баллах)	21 день (в баллах)	Р	6 мес (в баллах)	р	1 год (в баллах)	р
ДЭ I стадии	8,9±0,2	8,2±0,2*	0,03	9,1±0,2	0,9	9,16±0,2	0,8
ДЭ II стадии	9,8±0,1	8,5±0,15*	0,02	9,75±0,15	0,8	9,87±0,2	0,9
ДЭ III стадии	8,2±0,12	8,3±0,12	0,8	8,2±0,12	1,0	8,16±0,2	0,9

Примечания. * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$). Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение.

Таблица 5.19

Динамика уровня депрессии при проведении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день (в баллах)	21 день (в баллах)	р	6 мес (в баллах)	р	1 год (в баллах)	р
ДЭ I стадии	6,7±0,24	5,7±0,2*	0,04	6,72±0,65	0,6	6,72±0,8	0,9
ДЭ II стадии	9,0±0,21	8,7±0,47	0,9	9,14±0,45	0,6	9,1±0,58	0,9
ДЭ III стадии	9,25±0,48	8,5±0,8	0,6	9,3±0,8	0,8	9,3±0,7	0,8

Примечания. * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$). Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение.

К 21 дню отмечалась положительная динамика показателей простой зрительно-моторной реакции, при ДЭ I и II стадии. Эти изменения были статистически значимыми. В табл. 5.19 показана динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции. Известно, что показатель «устойчивость нервной реакции» (УР) может использоваться в качестве интегрального показателя [234, 40].

При исследовании пространственного слуха методом компьютерной латерометрии выявлена положительная динамика по окончании курса базисной терапии (на 21 день) в виде уменьшения КА на 15% у больных с ДЭ I стадии.

Динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции «устойчивость нервной реакции» при проведении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день (в баллах)	21 день (в баллах)	6 мес (в баллах)	1 год (в баллах)
ДЭ I стадии	0,80±0,07	1,50±0,08*	0,90±0,07	0,80±0,07
ДЭ II стадии	-0,23±0,09	1,10±0,07*	0,10±0,09	0,10±0,09
ДЭ III стадии	-0,30±0,07	0,36±0,09	0,10±0,08	-0,35±0,10

Примечания. * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$). Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

При динамическом наблюдении латерометрические показатели возвращались к исходному уровню. При ДЭ II и III стадии на 21 день статистически значимых изменений количественных и качественных показателей латерометрии не было выявлено. Через 1 год отмечено повышение коэффициента асимметрии у пациентов с ДЭ II и III стадии, что может быть связано с перенесенным инсультом у части пациентов. Три пациента, перенесшие инсульт, перестали ощущать движение звукового образа. Динамика показателей пространственного слуха представлена в табл. 5.21.

Выявлена тенденция к повышению вегетативного индекса Кердо к 21 дню. При ДЭ I стадии индекс Кердо увеличился от 16,6 до 18,2%, при ДЭ II - от 23,1 до 28,8%; при ДЭ III стадии - от 29,9 до 33%.

При длительном наблюдении показатели индекса Кердо не имели отличий от исходных уровней.

Динамика показателей проб Штанге и Генча представлена в табл. 5.22. Применение базовой терапии не влияло на устойчивость к гипоксии.

Таблица 5.21

Динамика латерометрических показателей при проведении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день	21 день	6 месяцев	1 год
Коэффициент асимметрии, усл. ед.				
ДЭ I стадии	108,20±0,13	90,50±0,61* ↓	107,90±0,27	106,80±0,75
ДЭ II стадии	220,50±0,31	219,10±0,56	221,10±0,91	223,10±0,92*
ДЭ III стадии	780,00±0,25	780,10±0,15	782,10±0,83* ↑	784,35±0,10* ↑
Правильное положение звукового образа, %				
ДЭ I стадии	87	87	87	87
ДЭ II стадии	87	87	86	85*
ДЭ III стадии	83	83	82	80*
Отсутствие ощущения движения звукового образа, %				
ДЭ I стадии	7	7	7	7
ДЭ II стадии	13	12	12	12
ДЭ III стадии	22	22	23	25*

Примечания. * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$). Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 5.22.

Динамика показателей проб на устойчивость к гипоксии при применении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день	21 день	Р	6 мес	Р	1 год	р
Проба Штанге, с							
ДЭ I стадии	34,0±6,5	36,1±3,1	0,9	33,8±4,9	0,9	34,0±6,1	1,0
ДЭ II стадии	23,7±3,9	24,4±3,0	0,8	23,5±2,3	0,9	24,2±5,3	0,9
ДЭ III стадии	25,9±3,4	27,9±1,3	0,7	26,0±3,4	0,9	26,1±3,4	0,9
Проба Генча, с							
ДЭ I стадии	24,5±4,2	25,8±2,3	0,9	24,8±4,0	0,8	24,2±5,1	0,9
ДЭ II стадии	17,7±2,1	19,8±1,3	0,8	17,4±3,1	0,8	16,6±4,1	0,7
ДЭ III стадии	18,6±2,4	21,4±1,9	0,6	19,3±5,4	0,8	19,0±3,2	0,9

Примечание. р – отличие от исходного уровня.

Динамика стрессовых реакций крови оценивалась по лейкоцитарной формуле с вычислением лейкоцитарного коэффициента и по электрофоретической подвижности эритроцитов (табл. 5.23). При применении базисной терапии не выявлено значимой динамики лейкоцитарного коэффициента.

Электрофоретическая подвижность эритроцитов снижалась к 21 дню наблюдения у пациентов с ДЭ I стадии, приближаясь к нормальному уровню (в группе контроля ЭФПЭ составляло $1,26 \pm 0,005$ Мкм · см · В⁻¹с⁻¹), при ДЭ II стадии отмечено повышение исходно увеличенного показателя, что отражало избыточную активацию стрессовой системы. У пациентов с ДЭ III стадии изменений ЭФПЭ не обнаружено. При дальнейшем наблюдении показатели ЭФПЭ возвращались к исходному уровню.

Таблица 5.23

Динамика показателей стрессовых реакций крови при применении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день	21 день	P	6 мес	p	1 год	p
ЭФПЭ в Мкм · см · В ⁻¹ с ⁻¹							
ДЭ I стадии	1,34±0,007	1,25±0,007* ↓	0,02	1,32±0,04	0,06	1,34±0,07	1,0
ДЭ II стадии	1,33±0,018	2,27±0,007* ↑	0,04	1,36±0,02	0,06	1,33±0,02	1,0
ДЭ III стадии	1,13±0,01	1,16±0,01 ↑	0,6	1,14±0,02	0,09	1,13±0,03	1,0
Лейкоцитарный коэффициент (лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы)							
ДЭ I стадии	0,53±0,9	0,67±0,6 ↑	0,07	0,58±0,9	0,9	0,62±0,8	0,9
ДЭ II стадии	0,66±0,6	0,60±0,6 ↓	0,4	0,76±0,8	0,8	0,70±0,9	0,9
ДЭ III стадии	0,80±1,1	0,96±0,6 ↑	0,07	0,90±1,1	0,9	0,85±1,2	0,9

Примечания. Данные представлены в формате M±SD, где M – среднее значение, SD – средноквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$).

Возможности эндогенной антиоксидантной защиты оценивались по состоянию системы глутатиона эритроцитов. Динамика показателей общего

глутатиона и соотношения восстановленного и окисленного глутатиона представлена в табл. 5.24.

Исходные показатели общего глутатиона были понижены по сравнению с группой здоровых лиц, что свидетельствовало о снижении возможностей антиоксидантной защиты при хронической ишемии мозга.

Проведение базисной терапии способствовало повышению уровня общего глутатиона, особенно у пациентов с ДЭ I стадии. Однако динамика соотношения восстановленного и окисленного глутатиона свидетельствовала о снижении активности глутатионового звена антиоксидантной защиты при ДЭ I стадии, несмотря на достаточное количество субстрата – общего глутатиона. У пациентов с ДЭ II стадии отмечено повышение антиоксидантной активности системы глутатиона. При ДЭ III стадии активность антиоксидантной системы глутатиона не изменялась. При длительном наблюдении показатели системы глутатиона эритроцитов возвращались к исходному уровню.

Таблица 5.24

Динамика показателей антиоксидантной активности системы глутатиона эритроцитов при проведении базисной терапии

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p	6 мес	P	1 год	p
Общий глутатион, мг%							
ДЭ I стадии	104±37,54	173,9±36,2* ↑	0,04	114±47,6	0,2	100±51,5	0,9
ДЭ II стадии	95,0±32,45	133,4±41,9 ↑	0,07	98,0±37,8	0,7	94,6±63,4	0,9
ДЭ III стадии	75,06±29,7	106,6±40,3 ↑	0,08	70,0±59,7	0,8	72,6±45,8	0,9
Восстановленный глутатион/окисленный глутатион (GSH/GSSG)							
ДЭ I стадии	1,7	3,08* ↑	0,03	1,8	0,9	1,7	1,0
ДЭ II стадии	5,3	2,07* ↓	0,02	5,2	0,9	4,7	0,7
ДЭ III стадии	1,13	1,1	0,8	1,1	0,9	1,2	0,9

Примечания. Данные представлены в формате M±SD, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня (p ≤ 0,05).

Таким образом, базисная терапия оказывала регулирующее воздействие на состояние стрессовой системы после курса лечения. При ДЭ I стадии выявлено уменьшение тревоги и депрессии, улучшение простой зрительно-моторной реакции. Наблюдалось снижение активности компенсаторных реакций крови, повышение антиоксидантной активности системы глутатиона эритроцитов. При ДЭ II стадии снижался уровень тревоги и депрессии, повышалась скорость простой зрительно-моторной реакции и активность антиоксидантной системы глутатиона, однако реакции крови отражали повышение исходно избыточной стрессовой реакции. При ДЭ III стадии влияния базисной терапии на показатели стрессовой системы обнаружено не было.

Влияние базисной и антиоксидантной терапии на состояние стрессовой системы при ДЭ

При применении базисной и антиоксидантной терапии уровень тревоги и депрессии снизился у пациентов с ДЭ I и II стадии после курса лечения, при последующем наблюдении тревожно-депрессивные расстройства возвращались к исходному уровню (табл. 5.25). Динамика показателей тревоги и депрессии не имела значимых отклонений по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию.

Динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции представлена в табл. 5.26. Отмечено улучшение показателей простой зрительно-моторной реакции после курса лечения, сохранявшееся в течение 6 мес. Динамика этого показателя у пациентов с ДЭ I и II стадии отличалась от первой группы не только к 21 дню, но и через 6 мес.

Таблица 5.25

Динамика показателей тревоги и депрессии при включении в терапевтический комплекс антиоксиданта

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	p*	p°	1 год	p*	p°
Уровень тревоги (баллы)										
ДЭ I стадии	9,0±0,2	7,4±0,2*	0,03	0,9	8,5±0,2	0,1	0,9	9,2±0,2	0,9	0,9
ДЭ II стадии	9,8±0,2	8,8±0,4*	0,04	0,9	9,5±0,2	0,9	0,9	9,8±0,2	1,0	0,9
ДЭ III стадии	8,3±0,2	8,5±0,2	0,7	0,9	8,4±0,2	0,9	0,9	8,2±0,2	0,9	0,9
Уровень депрессии (баллы)										
ДЭ I стадии	6,6±0,43	5,5±0,5*	0,05	0,8	5,6±0,72	0,5	0,8	6,0±0,44	0,9	0,9
ДЭ II стадии	8,8±0,52	7,2±0,41*	0,03	0,8	8,0±0,75	0,9	0,9	8,4±0,71	0,9	0,9
ДЭ III стадии	9,3±0,26	9,0±0,73	0,9	0,9	9,4±0,41	0,9	0,9	9,5±0,67	0,9	0,9

Примечания. Данные представлены в формате M±SD, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базисную терапию ($p \leq 0,05$).

Таблица 5.26

Динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции «уровень нервной реакции» при включении в терапевтический комплекс антиоксиданта

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	P*	P°	1 год	p*	p°
УР, усл. ед.										
ДЭ I стадии	1,0±0,06	1,77±0,1*	0,03	0,6	1,45±0,1*°	0,05	0,04	1,36±0,4	0,8	0,8
ДЭ II стадии	0,1±0,09	1,3±0,1*°	0,01	0,05	0,9±0,1*°	0,03	0,05	0,5±0,9	0,7	0,9
ДЭ III стадии	-0,36±0,07	0,95±0,1*°	0,01	0,03	0,36±0,1*	0,03	0,7	-0,2±0,1	0,8	0,9

Примечания. Данные представлены в формате M±SD, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базовую терапию ($p \leq 0,05$).

При анализе показателей компьютерной латерометрии выявлена положительная динамика в отличие от первой группы (табл. 5.27). Так, к 21

дню при ДЭ I стадии коэффициент асимметрии уменьшился на 25% относительно исходного уровня, при второй стадии – на 15%, что свидетельствует о тенденции к восстановлению межполушарных связей. Также возросла доля пациентов, которые указывали правильное положение звукового образа. Это свидетельствовало о повышении чувствительности звуковоспринимающих структур, однако динамика отмечена только при ДЭ I и II стадии. У 3 пациентов с ДЭ III стадии после лечения (21 день) появилось ощущение субъективного звукового образа, однако траектория движения его была нетипичной. Достигнутая положительная динамика сохранялась в течение 6 месяцев, однако через 1 год показатели возвращались к исходному уровню, а у больных, перенесших инсульт, отмечалось нарастание коэффициента асимметрии.

Таблица 5.27

Динамика латерометрических показателей при включении в терапевтический комплекс антиоксиданта

Стадия ДЭ	0 день	21 день	6 мес	1 год
Коэффициент асимметрии, усл. ед.				
ДЭ I стадии	108,4±0,15	80,9±0,34*°↓	92,1±0,57*°↓	106,8±0,75
ДЭ II стадии	220,2±0,31	187,5±0,56*°↓	200,8±0,38*°↓	224,0±0,59*↑
ДЭ III стадии	780,2±0,25	780,2±0,25	781,1±0,33	783,17±0,7*↑
Правильное положение звукового образа, %				
ДЭ I стадии	87	92*°	89	88
ДЭ II стадии	87	90*°	86	86
ДЭ III стадии	83	83	82	82
Отсутствие ощущения движения звукового образа, %				
ДЭ I стадии	7	7	7	7
ДЭ II стадии	13	13	13	13
ДЭ III стадии	22	23	23	22

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от первой группы ($p \leq 0,05$).

При применении антиоксиданта отмечалось уменьшение вегетативного дисбаланса по данным ВИК при ДЭ I стадии, имеющее статистически

значимое отличие как от исходного уровня, так и от первой группы (табл. 5.28).

Устойчивость к гипоксии определяли при проведении проб с произвольной задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и на выдохе (проба Генча).

Показано повышение устойчивости к гипоксии по окончании курса лечения у пациентов ДЭ II стадии в пробе Штанге, при ДЭ I и II стадии в пробе Генча. При дальнейшем наблюдении устойчивость к гипоксии возвращалась к исходному уровню (табл. 5.29).

Таблица 5.28

Динамика вегетативного индекса Кердо при включении в терапевтический комплекс антиоксиданта

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	p*	p°	1 год	p*	p°
ДЭ I стадии	15,9±1,7	9,2±1,6*°	0,01	0,03	15,0±1,6	0,8	0,8	16,4±1,5	0,8	0,8
ДЭ II стадии	17,1±1,1	16,5±1,9	0,7	0,8	17,5±1,5	0,9	0,9	17,5±1,8	0,8	0,9
ДЭ III стадии	24,4±1,7	26,0±1,5	0,7	0,8	25,2±1,8	0,6	0,9	25,4±1,7	0,8	0,8

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базисную терапию ($p \leq 0,05$).

Показатели ЭФПЭ и лейкоцитарного коэффициента повышались при всех стадиях ДЭ к 21 дню (табл. 5.29). При ДЭ II стадии напряжение реакций крови сохранялось через 6 месяцев.

Таблица 5.29

Динамика показателей проб на устойчивость к гипоксии при включении в терапевтический комплекс антиоксиданта

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	P*	p°	1 год	p*	p°
Проба Штанге, с										
ДЭ I стадии	34,0±6,5	36,5±4,3	0,2	0,06	33,5±5,2	0,9	0,8	34,2±6,2	0,9	0,9
ДЭ II стадии	24,2±3,8	30,0±4,7*°	0,03	0,03	26,1±5,8	0,09	0,8	25,2±5,2	0,1	0,7
ДЭ III стадии	25,2±5,5	27,1±3,4	0,4	0,08	26,2±4,7	0,3	0,8	26,4±5,6	0,1	0,7
Проба Генча, с										
ДЭ I стадии	24,5±3,2	29,0±2,8*°	0,01	0,02	24,3±5,3	0,6	0,8	23,6±4,7	0,8	0,8
ДЭ II стадии	17,7±3,1	25±3,5*°	0,01	0,03	17,5±4,7	0,8	0,9	18,0±6,1	0,6	0,6
ДЭ III стадии	18,6±4,4	24,0±2,5	0,07	0,08	20,4±4,7	0,1	0,1	20,6±5,4	0,1	0,7

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей базисную терапию ($p \leq 0,05$).

Таблица 5.30

Динамика показателей стрессовых реакций крови при включении в терапевтический комплекс антиоксиданта

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	p*	p°	1 год	p*	p°
ЭФПЭ в $Mкм \cdot см \cdot B^{-1}c^{-1}$										
ДЭ I стадии	1,35±0,01	1,46±0,007* °↑	0,01	0,02	1,34±0,03	0,9	0,7	1,37±0,1	0,8	0,8
ДЭ II стадии	1,33±0,02	2,46±0,007* °↑	0,01	0,03	1,76±0,02*	0,03	0,7	1,3±0,04	0,8	0,8
ДЭ III стадии	1,12±0,01	1,56±0,01*° ↑	0,01	0,03	1,27±0,02	0,06	0,6	1,1±0,04	0,8	0,8
Лейкоцитарный коэффициент (лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы)										
ДЭ I стадии	0,52±0,8	0,76±0,6*↑	0,03	0,3	0,56±0,9			0,50±0,8		
ДЭ II стадии	0,65±0,5	0,72±0,6↑	0,09		0,76±0,8			0,66±0,9		
ДЭ III стадии	0,76±0,9	0,90±0,9↑			0,83±1,2			0,84±1,0		

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базовую терапию ($p \leq 0,05$); ↑ – повышение показателя.

Динамика показателей системы глутатиона под влиянием проводимой терапии представлена в табл. 5.31. При включении в терапевтический комплекс неспецифического цитопротектора с антиоксидантным действием отмечено снижение общего глутатиона, достигающее уровня статистической значимости у пациентов с ДЭ II стадии, соотношение восстановленного и окисленного глутатиона снижалось при ДЭ I и II стадии и повышалось при ДЭ III стадии. При дальнейшем наблюдении система глутатиона возвращалась к прежнему состоянию.

Таблица 5.31

Динамика показателей состояния системы глутатиона эритроцитов при включении в терапевтический комплекс антиоксиданта

Стадия ДЭ	0 день	21 день	P*	p°	6 мес	p*	P°	1 год	p*	p°
Общий глутатион, мг%										
ДЭ I стадии	103,5±47,58	84,7±41,5 ↓	0,2	0,7	105±56,2	0,8	0,5	100±51,5	0,8	0,9
ДЭ II стадии	95,07±30,91	70,12±27,8* °↓	0,02	0,03	85,3±37,6	0,6	0,7	93,2±75,1	0,8	0,9
ДЭ III стадии	77,06±20,4	92,02±20,5 ↑	0,09	0,7	72,0±57,3	0,7	0,8	77,5±62,6	0,9	0,9
Восстановленный глутатион/окисленный глутатион										
ДЭ I стадии	1,6	0,9*°↓	0,02	0,04	1,7	0,8	0,8	1,7	0,8	0,9
ДЭ II стадии	5,4	2,7*°↓	0,02	0,03	5,37	0,9	0,9	4,5	0,7	0,9
ДЭ III стадии	1,1	1,8*°↑	0,03	0,01	1,2	0,9	0,9	1,2	0,9	0,9

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm s$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базисную терапию ($p \leq 0,05$); ↑ – повышение показателя, ↓ – понижение показателя.

Таким образом, во второй группе у пациентов с ДЭ I и II стадии выявлено достоверное уменьшение тревоги и депрессии через 21 день. Отмечено повышение скорости простой зрительно-моторной реакции у всех пациентов на 21 день, сохраняющееся до 6 месяцев при ДЭ I и II стадии.

Улучшение латерометрических показателей у пациентов с ДЭ I и II сохранялось до 6 месяцев. Уменьшение вегетативного дисбаланса выявлялось только на 21 день у пациентов с ДЭ I стадии. Показатели стрессовых реакций крови были повышены у всех больных с ДЭ, при этом показатели ЭФПЭ статистически значимо отличались от первой группы.

Влияние стресс-лимитирующей терапии на состояние стрессовой системы при дисциркуляторной энцефалопатии

У пациентов третьей группы при всех стадиях ДЭ отмечалось снижение уровня тревоги и депрессии к 21 дню. Противотревожный эффект сохранялся до 6 месяцев при ДЭ I и II стадии (табл. 5.32). Такое стойкое изменение психо-эмоционального статуса может свидетельствовать о повышении стрессоустойчивости путем перехода на синтаксический тип реагирования при применении стресс-лимитирующей терапии.

Динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции представлена в табл. 5.33. Отмечено улучшение интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции после лечения (21 день) при всех стадиях ДЭ.

Таблица 5.32

Динамика показателей тревоги и депрессии при включении в терапевтический комплекс препарата стресс-лимитирующего действия

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	p*	p°	1 год	p*	p°
Уровень тревоги, баллы										
ДЭ I стадии	8,9±0,46	7,3±0,24*°	0,03	0,03	7,6±0,64*°	0,05	0,05	8,0±0,74	0,06	0,1
ДЭ II стадии	9,8±0,42	8,8±0,37*°	0,03	0,03	8,9±0,68*°	0,05	0,05	9,5±0,64	0,2	0,2
ДЭ III стадии	8,2±0,39	7,5±0,25*°	0,03	0,03	8,4±0,75	0,8	0,9	8,5±0,65	0,4	0,2
Уровень депрессии, баллы										
ДЭ I стадии	6,8±0,5	4,6±0,42*°	0,02	0,02	4,9±0,5	0,06	0,07	5,5±0,5	0,2	0,3
ДЭ II стадии	9,1±0,36	8,0±0,45*°	0,03	0,01	8,5±0,48	0,06	0,08	8,7±0,51	0,6	0,3
ДЭ III стадии	9,3±0,61	6,6±0,6*°	0,01	0,01	7,6±0,7*	0,04	0,08	8,8±0,75	0,7	0,2

Примечания. Данные представлены в формате M±SD, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей базисную терапию ($p \leq 0,05$).

Таблица 5.33

Динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции («уровень нервной реакции») при включении в терапевтический комплекс стресс-лимитирующего препарата

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 мес	p*	p°	1 год	p*	p°
УР, усл. ед.										
ДЭ I стадии	0,81±0,08	1,22±0,04*	0,04	0,3	0,9±0,06	0,7	0,8	0,8±0,05	0,9	0,9
ДЭ II стадии	-0,17±0,08	0,65±0,08*°	0,04	0,03	0,11±0,09	0,8	0,8	-0,18±0,09	0,9	0,9
ДЭ III стадии	-0,42±0,07	0,18±0,04*°	0,05	0,05	0,05±0,06	0,8	0,9	-0,44±0,07	0,9	0,9

Примечания. Данные представлены в формате M±SD, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей базисную терапию ($p \leq 0,05$).

При анализе результатов компьютерной латерометрии отмечена положительная динамика, значимо отличающаяся от первой группы (табл. 5.34).

Коэффициент асимметрии к 21 дню лекарственной терапии уменьшался на 24% при ДЭ I стадии, на 17% при ДЭ II стадии и на 10% при ДЭ III стадии, что свидетельствует лишь о тенденции к восстановлению межполушарных связей. При ДЭ I и II стадии этот эффект сохранялся до 6 месяцев. Отсутствие статистически значимой динамики показателя, характеризующего правильное положение звукового образа, указывает на то, что препарат не повышает чувствительности звуковоспринимающих систем, то есть его действие не связано с повышением реактивности.

Включение в терапевтический комплекс препарата стресс-лимитирующего действия оказывало стойкое вегетотропное действие при всех стадиях ДЭ, снижая выраженность вегетативного дисбаланса до 6 месяцев (табл. 5.35). Модулирующее воздействие на вегетативный статус является важным составляющим коррекции активности стрессовой системы.

Таблица 5.35

Динамика латерометрических показателей при включении в терапевтический комплекс стресс - лимитирующего препарата

Стадия ДЭ	0 день	21 день	6 мес	1 год
Коэффициент асимметрии, усл.ед.				
ДЭ I стадии	108,2±0,23	81,8±0,5*°↓	94,5±0,4*°↓	106,8±0,75
ДЭ II стадии	220,0±0,51	182,6±0,4*°↓	209,4±0,2*°↓	220,0±0,67
ДЭ III стадии	780,5±0,34	702,9±0,7*°↓	780,3±0,2	780,2±0,59
Правильное положение звукового образа, %				
ДЭ I стадии	87	92*°	89	88
ДЭ II стадии	87	90*°	86	86
ДЭ III стадии	83	83	82	82
Отсутствие ощущения движения звукового образа, %				
ДЭ I стадии	7	7	7	7
ДЭ II стадии	13	13	13	13
ДЭ III стадии	22	23	23	22

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от первой группы ($p \leq 0,05$).

Динамика вегетативного индекса Кердо при включении в терапевтический комплекс стресс-лимитирующего препарата

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	P°	6 мес	p*	p°	1 год	p*	p°
ДЭ I стадии	15,3±1,2	6,7±1,4*°	0,01	0,03	8,9±1,5*°	0,03	0,02	13,5±1,6	0,07	0,6
ДЭ II стадии	16,24±1,12	9,6±1,2*°	0,01	0,03	11,4±1,5*°	0,03	0,03	12,4±1,5	0,08	0,6
ДЭ III стадии	24,5±1,8	20,8±1,2*°	0,05	0,02	22,0±1,5*°	0,05	0,05	23,8±1,5	0,8	0,6

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей базисную терапию ($p \leq 0,05$). Показатели индекса Кердо указаны в %.

Устойчивость к гипоксии в динамике определяли при проведении проб с произвольной задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и на выдохе (проба Генча) (табл. 5.37).

При применении стресс-лимитирующего препарата не выявлено динамики показателей проб Штанге и Генча. По-видимому, стресс-лимитирующий препарат снижает чувствительность к гипоксии, что согласуется с экспериментальными данными [78].

В табл. 5.38 представлена динамика показателей ЭФПЭ и лейкоцитарного коэффициента. Выявлена статистически значимая динамика ЭФПЭ, отличающаяся от первой группы. Стресс-лимитирующий препарат оказывал модулирующее воздействие на адаптивные реакции крови, уменьшая исходно повышенные (при ДЭ I и II стадии) и увеличивая исходно сниженные (при ДЭ III стадии) показатели ЭФПЭ. При ДЭ III стадии эффект сохранялся до 6 месяцев. Изменения лейкоцитарного коэффициента не достигали степени статистической значимости.

Таблица 5.37

**Динамика показателей проб на устойчивость к гипоксии при
применении стресс-лимитирующего препарата**

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	p*	p°	1 год	p*	p°
Проба Штанге, с										
ДЭ I стадии	34,0±6,5	38,7±4,8	0,8	0,6	35,2±7,5	0,9	0,8	34,6±4,5	0,9	0,9
ДЭ II стадии	24,2±3,8	25,4±4,5	0,7	0,7	24,2±3,8	1,0	0,8	24,8±4,3	0,9	0,9
ДЭ III стадии	25,2±5,5	28,3±4,3	0,8	0,8	26,3±6,2	0,8	0,8	26,4±5,7	0,8	0,9
Проба Генча, с										
ДЭ I стадии	24,5±3,2	26,2±4,7	0,8	0,8	25,1±5,2	0,9	0,9	24,8±3,8	0,9	0,9
ДЭ II стадии	17,7±3,1	18,5±5,4	0,9	0,8	18,0±4,3	0,8	0,9	17,3±4,7	0,9	0,9
ДЭ III стадии	18,6±4,4	20,8±7,6	0,7	0,6	20,2±5,4	0,7	0,7	19,4±5,6	0,9	0,9

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей базисную терапию ($p \leq 0,05$).

Таблица 5.38

**Динамика стрессовых реакций крови при включении в терапевтический
комплекс стресс-лимитирующего препарата**

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	p°	6 месяцев	p*	p°	1 год	p*	p°
ЭФПЭ, $M_{cm} \cdot cm \cdot B^{-1}c^{-1}$										
ДЭ I стадии	1,34±0,08	1,26±0,008* ↓	0,02	0,1	1,35±0,01	0,2	0,6	1,33±0,03	0,9	0,9
ДЭ II стадии	1,33±0,02	1,27±0,01*° ↓	0,02	0,02	1,32±0,02	0,7	0,7	1,32±0,04	0,9	0,9
ДЭ III стадии	1,12±0,01	1,21±0,008* °↑	0,02	0,01	1,17±0,03 *°↑	0,03	0,04	1,13±0,03	0,9	0,9
Лейкоцитарный коэффициент (лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы)										
ДЭ I стадии	0,54±0,8	0,85±0,8↑	0,07	0,1	0,55±0,2	0,9	0,9	0,53±0,7	0,9	0,9
ДЭ II стадии	0,66±0,7	0,62±0,7↓	0,2	0,4	0,65±0,7	0,9	0,9	0,66±0,5	1,0	0,9
ДЭ III стадии	0,78±1,0	0,7±0,6↓	0,8	0,8	0,78±0,9	1,0	0,9	0,79±1,0	0,8	0,8

Примечания. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базовую терапию ($p \leq 0,05$).

Возможности эндогенной антиоксидантной защиты в процессе лечения и длительного наблюдения оценивали по показателям системы глутатиона эритроцитов. Стресс-лимитирующий препарат не оказывал выраженного влияния на систему глутатиона эритроцитов (табл. 5.39).

Таким образом, в третьей группе при всех стадиях ДЭ отмечены снижение уровня тревоги и депрессии, улучшение показателей простой зрительно-моторной реакции, стойкое вегетотропное действие, регуляторное действие на стрессовую систему по данным стрессовых реакций крови [586, 593, 621, 626].

Таблица 5.39

Динамика показателей состояния системы глутатиона эритроцитов при включении в терапевтический комплекс стресс-лимитирующего препарата

Стадия ДЭ	0 день	21 день	p*	P°	6 мес	p*	p°	1 год	p*	p°
Общий глутатион, мг%										
ДЭ I стадии	105±34,5	98,5±25,2	0,5	0,6	100±35,7	0,5	0,7	102±32,5	0,8	0,8
ДЭ II стадии	95,0±32,5	88,4±41,0	0,7	0,9	98,0±31,5	0,3	0,7	96,7±33,4	0,8	0,8
ДЭ III стадии	77,6±32,7	70,0±22,5	0,7	0,9	79,05±31,8	0,5	0,8	80,1±30,7	0,9	0,9
Восстановленный глутатион/окисленный глутатион										
ДЭ I стадии	1,7	1,9↑	0,5	0,8	1,7	1,0	0,9	1,7	1,0	0,9
ДЭ II стадии	5,3	5,6↑	0,8	0,8	5,3	1,0	0,9	5,3	1,0	0,9
ДЭ III стадии	1,13	1,0↓	0,9	0,9	1,1	1,0	0,9	1,15	0,9	0,9

Примечания. Данные представлены в формате M±SD где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение; * – отличие от исходного уровня ($p \leq 0,05$); ° – отличие от группы, получавшей только базовую терапию ($p \leq 0,05$).

Анализ экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что оптимизация состояния стрессовой системы повышает компенсаторные возможности организма и центральной нервной системы,

клиническую эффективность базисной терапии при хронической ишемии мозга, а также улучшает прогноз заболевания, увеличивая частоту благоприятных исходов и благоприятного течения заболевания.

Таким образом, результаты клинико-экспериментального исследования подтвердили целесообразность включения антистрессовой терапии в комплексное лечение больных с ДЭ [604].

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стресс и стрессоустойчивость являются значимыми факторами, влияющими на течение любого заболевания. Известно, что стресс является фактором риска нарушений мозгового кровообращения. В экспериментальных работах было показано, что стрессоустойчивость влияет на исход инсульта. Нами проанализировано состояние стрессовой системы при хронической ишемии головного мозга. В проведенном нами эксперименте подтверждена роль хронической ишемии мозга в развитии длительно существующей стрессовой реакции и значимость стресса в снижении компенсаторных возможностей экспериментальных животных. Особенностью нашего эксперимента была его длительность – животных наблюдали в течение 60 суток, а также оценка различных уровней стрессовой системы: тревожно-фобических проявлений, способности к обучению и памяти, окислительных процессов, стрессовых реакций крови. Значимое различие показателей стрессовой реакции по сравнению с группой ложноперирированных животных указывает на роль хронической ишемии головного мозга в поддержании хронического стресса. Анализ выживаемости и гистологических изменений головного мозга позволил объективно судить о снижении компенсаторных возможностей при моделировании хронической ишемии мозга.

В клинической части исследования проанализировано состояние стрессовой системы при различных стадиях хронической ишемии головного мозга. В отличие от других проведенных ранее работ, нами продемонстрировано, что дизрегуляция стрессовой системы охватывает различные её звенья.

Результаты проведенного клинического исследования подтвердили наличие дисбаланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов при хронической ишемии головного мозга [622]. Известно, что в реализации реакций стресса и компенсации участвуют и центральные, и периферические звенья стрессовой системы [267, 284, 334]. Нами обнаружено, что по мере утяжеления степени хронической ишемии мозга снижается эффективность периферических механизмов регуляции стресса и возрастает роль центральных, что согласуется с мнением о вынужденной централизации управления в условиях хронического стресса [205, 238, 325].

При анализе взаимосвязей между тяжестью ишемии и показателями состояния стрессовой системы обнаружилась, что большая выраженность клинической симптоматики и структурных изменений в головном мозге коррелирует с более выраженным дисбалансом стрессовой системы и преобладанием «централизации управления». Таким образом, при анализе клинического материала был сделан вывод о связи состояния механизмов регуляции стресса с компенсаторными возможностями пациентов. Степень дисрегуляции стрессовой системы соотносится со стадией ДЭ [599, 628, 630]. Анализ состояния пациентов через год наблюдения позволила нам проследить связь характера течения заболевания с состоянием различных уровней стрессовой системы.

Таким образом, в результате проведенного клинико-экспериментального исследования нами продемонстрирована клинико-патогенетическая значимость дисрегуляции стрессовой системы при хронической ишемии головного мозга.

Рядом авторов описаны эмоционально-личностные особенности пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью и роль психоэмоционального стресса в развитии и прогрессировании ДЭ [355, 424, 434]. При оценке психоэмоционального статуса пациентов с ДЭ тревожные и депрессивные расстройства часто объединяют в одно понятие. Однако полученные нами данные подтверждают необходимость оценивать эти два

показателя по отдельности, поскольку с точки зрения формирования и развития стрессовой реакции они несут различную нагрузку и нуждаются в различных вариантах коррекции [610].

Известно, что тревога является маркером общего адаптационного синдрома и обязательным составляющим первой стадии стрессовой реакции – реакции активации. Ряд авторов рассматривают тревогу как сигнал, активирующий компенсаторные возможности личности, повышающие приспособляемость индивидуума к изменившимся условиям существования [65, 184, 235]. Вместе с тем, указывается и на дизадаптивные эффекты тревоги при её длительных и выраженных проявлениях [3, 389, 566]. Тяжесть тревожных расстройств у обследованных нами пациентов коррелировала с тяжестью ДЭ, что соотносится с работами других авторов. Нами было продемонстрировано, что в большей степени это относилось к личностному компоненту тревоги, который преобладал у пациентов с третьей стадией ДЭ. Кроме того, нами было показано, что коморбидные тревоге и депрессии когнитивные и вегетативные расстройства играют значительную роль в дизадаптации пациентов с ДЭ, особенно при первой и второй стадии заболевания. Астенический синдром, наиболее выраженный при начальных стадиях ДЭ, вносит значимый вклад в формирование когнитивного дефекта.

Выраженный вегетативный дисбаланс, выявленный нами при первой и второй стадиях ДЭ, проявлялся не только в изменении показателей variability сердечного ритма, но и в изменении суточного ритма артериального давления. Когнитивные и вегетативные расстройства, даже при отсутствии грубой очаговой симптоматики при первой и второй стадиях ДЭ, значительно дизадаптируют пациентов с хронической ишемией головного мозга.

По-видимому, с особенностями эмоционального статуса связаны и различия в способах разрешения фрустрирующих ситуаций у больных с различными стадиями ДЭ, что было продемонстрировано в проведенном нами исследовании. Безусловно, способы реагирования на стресс,

используемые пациентами с ДЭ, оказывают значительное влияние на неспецифическую стрессоустойчивость, а значит, и на течение заболевания.

Выявленное нами повышение уровня тревоги у пациентов с ДЭ свидетельствует об активации и напряжении не только психологической, но и вегетативной составляющей стрессовой реакции, поскольку вегетативный дисбаланс является обязательным компонентом тревоги [4].

Сочетание эмоциональных нарушений с астеническими расстройствами также снижает компенсаторные возможности пациентов, что наиболее ярко проявляется на ранних стадиях заболевания [601].

Депрессия при хроническом стрессе хронологически развивается позднее тревоги и свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей организма [374, 397, 434]. Известно, что высокий уровень именно депрессии, а не тревоги, достоверно повышает риск развития инсульта и инфаркта миокарда и ухудшает прогноз при сердечно-сосудистой патологии [91, 108, 424, 503, 530, 557]. Рядом авторов описаны взаимосвязь депрессии с ишемией мозга на структурном и биохимическом уровнях [81, 511, 555]. В частности, эмоциональные нарушения при ДЭ связывают со структурными изменениями головного мозга, в первую очередь, поражением перивентрикулярного белого вещества и стриато-паллидо-таламо-кортикальных связей. Этим объясняется высокая частота депрессии при хронической ишемии мозга. Так, по данным Смирновой М.Ю., Боголеповой А.Н. и Гусева Е.И., частота депрессии у пациентов с ДЭ достигает 72,2% [323]. Нами выявлено, что уровень депрессии увеличивался по мере нарастания тяжести заболевания. Таким образом, выявленное нами нарастание уровня депрессии при второй и третьей стадиях ДЭ отражает усугубление стрессовой реакции и снижение активности компенсаторных процессов по мере утяжеления цереброваскулярной недостаточности.

Стрессоустойчивость индивидуума зависит и от образа жизни. Следует отметить, что особенности стиля жизни, снижающие стрессоустойчивость, согласно бостонскому тесту на стрессоустойчивость [495], одновременно

являются факторами риска цереброваскулярных заболеваний. При анализе модифицируемых факторов риска цереброваскулярной патологии у обследованных пациентов наиболее часто встречались: избыточный вес тела, курение, гиподинамия и ожирение. Так, средний показатель индекса массы тела при первой стадии ДЭ составил $27,8 \pm 3,7$, при второй стадии – $31,6 \pm 3,1$, при третьей стадии – $38,5 \pm 4,5$. При второй и третьей стадиях ДЭ пациенты чаще курили и злоупотребляли алкоголем. Таким образом, стиль жизни пациентов с ДЭ усугубляет влияние факторов риска на стрессоустойчивость пациентов. При анализе готовности пациентов следовать рекомендациям по изменению образа жизни мы получили данные о низкой комплаентности пациентов с ДЭ. Однако на трудности проведения профилактических мероприятий при цереброваскулярной патологии указывают и другие авторы, называя в числе причин низкую приверженность пациентов к гипотензивной терапии, низкую осведомленность населения, недостаточную обеспеченность квалифицированными специалистами на местах и т.д. [62, 63]. Аналогичные данные были описаны Е.В. Верещагиной, С.В. Котовым [73], С.В. Вербицкой [66] у пациентов из группы высокого риска развития инсульта.

Приверженность лечению является проблемой долгосрочной терапии при всех хронических заболеваниях независимо от характера патологии [46]. По данным Всемирной организации здравоохранения, приверженность длительной терапии в общей популяции в развитых странах составляет не более 50% [395].

Неспецифическая устойчивость к стрессу является одним из факторов саногенеза [315], поэтому её оценка важна не только для определения прогноза течения заболевания, но и для выработки адекватной индивидуальной тактики ведения больных, для определения того резерва компенсаторно-приспособительных процессов, который можно активизировать при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий [308].

Поскольку стрессоустойчивость индивидуума формируется в результате согласованного действия многоуровневой стрессовой системы, её невозможно оценить одним показателем. Необходимость комплексного подхода к изучению стрессоустойчивости на сегодняшний день не ставится под сомнение. Обсуждается лишь выбор параметров оценки. Большинство авторов включают в комплексную оценку показатели, характеризующие эмоционально-личностные особенности индивидуума, состояние сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, устойчивости к гипоксии, гематологические показатели, состояние антиоксидантной защиты [185, 213, 234].

Подразумевается, что исследуемые показатели должны отражать состояние иерархических уровней стрессовой реакции: высшей нервной деятельности, вегетативной нервной системы, структурных изменений органов и систем [157, 304].

Ранее был предложен целый ряд интегральных индексов, характеризующих адаптационные и компенсаторные резервы, однако они предназначались, в основном, для применения в спортивной и военной медицине [6].

При выборе методов интегральной оценки стрессовой системы мы руководствовались необходимостью оценить как центральные, так и периферические механизмы регуляции, а также доступностью диагностических методов для применения в широкой клинической практике [581, 598].

Для оценки поведенческих реакций нами применялись методы исследования простой зрительно-моторной реакции и оценка пространственного слуха.

Измерение времени реакции – классический психофизиологический метод оценки поведенческих реакций и функционального состояния человека [5, 248]. Простая зрительно-моторная реакция отражает способность головного мозга к формированию функциональных систем. Между тем,

способность к компенсаторной морфофункциональной перестройке нейрональных систем мозга является одним из механизмов реализации нейропластичности – основы компенсации при повреждении мозговой ткани.

Показатели простой зрительно-моторной реакции при второй и третьей стадиях ДЭ значимо отличались от показателей здоровых лиц. Сохранность поведенческих реакций при первой стадии заболевания свидетельствует об относительной состоятельности механизмов нейропластичности и стрессоустойчивости. Однако эффективность и длительность этой компенсации при первой стадии ДЭ требует уточнения, поскольку компенсаторно-приспособительные реакции могут участвовать как в процессах саногенеза, так и патогенеза. При второй и третьей стадиях ДЭ значительно увеличивается латентный период зрительно-моторной реакции, что свидетельствует о снижении способности ЦНС к созданию функциональных систем.

Исследование простой зрительно-моторной реакции отражало количественное изменение поведенческих реакций и функциональных возможностей мозга, в то время как при изучении пространственного слуха можно было оценить и качественные показатели [609]. В поддержании функционирования мозга в условиях ишемии огромное значение имеет межполушарное взаимодействие. Пространственный слух и структура субъективного звукового поля служат одним из надежных критериев состояния межполушарных и ипсилатеральных связей, поскольку для осуществления звуколокализационной функции обязательной является сохранность реципрокных межполушарных рефлексов [391, 454]. Для точной локализации звука в свободном звуковом пространстве и в субъективном звуковом поле в условиях дихотической стимуляции необходимо не только исходное равновесие между парными слуховыми центрами, но и их высокая чувствительность. Поэтому изменение количественных и качественных латерометрических параметров у больных с хронической

цереброваскулярной недостаточностью является отражением изменения функционального состояния головного мозга на разных стадиях заболевания.

Формирование субъективного звукового образа и ощущение его движения отличалось от группы контроля уже при первой стадии ДЭ, что мы связываем с высокой чувствительностью метода. Нарастание отклонений латерометрических показателей от возрастной нормы по мере прогрессирования ДЭ свидетельствует о том, что нарушения пространственного слуха обусловлены не только с очаговыми изменениями мозга, но отражают и связанные с ними изменение функциональных возможностей головного мозга в целом, уровень его дизадаптации в условиях ишемии [585, 609].

Сходные данные были получены З.Ф. Зверевой с соавт. [153] при исследовании электрической активности головного мозга, в котором выявилось нарастание дизрегуляторных проявлений в виде десинхронизации ЭЭГ при прогрессировании ДЭ.

Исследование вегетативного статуса считается одним из наиболее адекватных методов оценки компенсаторных возможностей организма и состояния стрессовой системы. При оценке вегетативного индекса Кердо нами обнаружено нарастание вегетативного дисбаланса по мере прогрессирования ДЭ, что подтверждает взаимосвязь вегетативной дизрегуляции и ХНКМ. Однако индекс дает лишь ориентировочное представление о наличии и степени выраженности вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатического или парасимпатического тонуса. В связи с этим индекс Кердо используется для скрининга и динамического наблюдения в ходе лечения [271].

Вариабельность сердечного ритма позволяет оценить текущее функциональное состояние организма в целом, уровень возможностей регуляции стрессовой реакции, поскольку ВСР отражает степень согласованности (или рассогласованности) основных регуляторных систем организма [246].

Показатели нейрогуморальной регуляции ранее уже изучались при острой цереброваскулярной патологии и ДЭ второй стадии (В.И. Скворцова, И.А. Платонова, 2006). Нами исследовано состояние симпатoadреналового звена на различных стадиях ДЭ.

Нами были уточнены механизмы вегетативной дизрегуляции при разных стадиях ДЭ. В проведенном исследовании выявлено нарастание вегетативного дисбаланса по мере прогрессирования ДЭ. Влияние нейрогуморальной регуляции, по данным общей мощности спектра (TP), повышалось относительно группы контроля лишь при первой стадии, а при второй и особенно третьей резко снижалось, что можно расценивать как несостоятельность регуляторных систем при второй и истощение их при третьей стадии заболевания.

Соотношение центральных (симпатических) и периферических (парасимпатических) влияний на сердечный ритм незначительно снижалось относительно контроля в первой стадии и резко повышалось во второй и третьей стадиях ДЭ. На это указывало увеличение показателей соотношения LF/HF, а также VLF.

Полученные результаты отражают относительную сохранность вегетативных механизмов регуляции при первой стадии ДЭ, недостаточность периферических регуляторных звеньев, приводящую к вынужденной избыточной активации центральных структур вегетативной регуляции во второй и, особенно, в третьей стадии заболевания [595, 620, 624].

Таким образом, при первой стадии ДЭ реализуется наиболее оптимальный путь компенсации вегетативного дисбаланса – за счет защитной (трофотропной) роли парасимпатической системы. Повышение централизации регуляции сердечного ритма при второй и третьей стадиях указывает на крайне низкий потенциал компенсаторных возможностей в условиях преобладания симпатической регуляции. При оптимальном регулировании управление происходит с минимальным участием высших уровней и с минимальной централизацией. При неоптимальном

регулировании необходима активация более высоких уровней управления [166, 246].

Полученные данные соотносятся с результатами, полученными при обследовании пациентов не только с цереброваскулярной патологией, но и с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гинекологической патологией, вегетативной дисфункцией [28, 152, 154, 218]. Исследования показывают, что вегетативный дисбаланс усиливается по мере нарастания тяжести заболевания независимо от нозологической формы, он возрастает при сочетанной патологии, а также при старении. Таким образом, вегетативный статус отражает неспецифические компенсаторные реакции организма [350, 370, 384].

На основании исследования ВСР возможно более точное определение стадии хронического стресса. В соответствии с рекомендациями В.М. Михайлова, полученные нами результаты при первой стадии ДЭ определяются как переходный уровень компенсации, при второй – как низкий уровень компенсации при увеличении вклада гипоталамо-гипофизарной системы, при третьей – как истощение управляющих механизмов регуляции (декомпенсация) [246].

Устойчивость к гипоксии является общепризнанным маркером неспецифической резистентности организма, поскольку гипоксия, как типовой патологический процесс, играет ключевую роль практически при любой патологии. Устойчивость к гипоксии (УГ) и окислительному стрессу является одним из основных показателей резистентности организма и ЦНС к условиям хронической ишемии [146, 178]. Ряд экспериментальных работ показывает, что различный уровень компенсаторных возможностей ЦНС обусловлен не только индивидуальными возможностями пластичности нервной ткани, но и индивидуальной устойчивостью к гипоксии [8, 220, 223].

Этот маркер широко применяется в спортивной медицине, при оценке уровня адаптации к условиям высокогорья, при оценке состояния здоровья военнослужащих и мигрантов [5]. У пациентов с ДЭ второй и третьей стадий

устойчивость к гипоксии была снижена по сравнению с группой контроля и соответствовала уровню низкой толерантности [592].

Время произвольной задержки дыхания определяется, с одной стороны, неспецифической резистентностью (тренированностью) организма, а с другой – реактивностью центральных и периферических хеморецепторов. Кроме того, для стимуляции императивного вдоха необходима срочная активация восходящих стволовых структур головного мозга. По нашему мнению, снижение времени произвольной задержки дыхания при второй и третьей стадиях ДЭ связано с избыточной реактивностью рецепторного аппарата. Подобная реакция может быть следствием истощения периферических стресс-лимитирующих механизмов и указывает на реализацию эрготропной (кататоксической) программы приспособления, которая при длительно действующем факторе оказывается энергетически невыгодной [612].

Стрессовые реакции крови отражают неспецифические стресс-реакции организма. Анализ лейкоцитарной формулы в соответствии с рекомендациями Л.Х. Гаркави свидетельствовал о реакции активации в первой стадии ДЭ и реакции хронического стресса, наиболее выраженной у пациентов с третьей стадией заболевания.

Состояние симпатoadреналовой системы, как ведущей периферической стрессовой системы организма оценивали при исследовании уровня катехоламинов. У пациентов с первой стадией ДЭ уровни адреналина, норадреналина и дофамина не имели достоверных отличий, что подтверждало предположение об относительной сохранности баланса стрессовых и стресс-лимитирующих реакций и состоятельности периферических компенсаторных механизмов на начальных этапах заболевания. Изменение показателей норадреналина отражало нарастание активности симпатoadреналовой системы при второй стадии заболевания и её истощение – в третьей стадии, что соотносится с усугублением

дизрегуляции стрессовой системы при нарастании тяжести цереброваскулярной недостаточности.

Структурно-метаболический статус эритроцитов является своего рода «клеточным дозиметром» гомеостаза организма при любой патологии [209]. Эритроциты, помимо специфической газотранспортирующей функции, осуществляют обеспечение стабильности в регуляции кислотно-основного состояния, водно-солевого обмена, определяют реологические свойства крови [17].

Электрофоретическая подвижность эритроцитов является функцией клеточной мембраны и зависит от её морфофункциональных показателей [208]. Мембранам эритроцитов присущи общие принципы организации мембран. Мембрана эритроцитов может содержать разное количество кислотных и основных групп, ионизация которых создает на внешней поверхности клетки мозаику зарядов. Электрофоретическая подвижность любой клетки, в том числе и красных клеток крови, определяется величиной их заряда. Заряд эритроцитов обусловлен, в свою очередь, поверхностными структурами клеток, то есть строением и функциональным состоянием цитоплазматической мембраны [410].

Состояние клеточной мембраны во многом определяет протекание физиологических и биохимических процессов и тем самым является исходным звеном в сложной цепи приспособительных модификаций на всех уровнях. Регистрация перемещения клеток крови в электрическом поле позволяет оценить не только их электрокинетический потенциал, но и функциональное состояние организма в целом [103, 207]. Форма, размер клеток, возраст, пол, раса, группа крови донора не влияют на ЭФПЭ [508]. Механизмы повышения ЭФПЭ под влиянием кортизола так же, как и под влиянием других посредников стресса, реализуются через их непосредственное воздействие на эритроцит [131]. Кортизол оказывает стабилизирующее влияние на мембраны эритроцитов. Его действие, как стероидного гормона реализуется через его влияние на липидный компонент

мембран. При этом уменьшается подвижность мембранных фосфолипидов. Увеличение ЭФПЭ, по-видимому, является следствием изменения фосфолипидного матрикса. Кроме того, было показано, что при длительном стрессе изменяется и углеводный состав мембраны эритроцитов [98].

Однообразная реакция подвижности эритроцитов при различной патологии (неврологической, соматической, психиатрической) свидетельствует о том, что ЭФПЭ является отражением общих закономерностей гомеостаза организма [298], отражая функциональную активность коры надпочечников. Таким образом, повышение ЭФПЭ свидетельствует об активации стрессовых реакций [603, 608, 617, 629].

При исследовании ЭФПЭ у пациентов с ДЭ нами получены достоверные отличия от группы здоровых лиц. Высокие показатели ЭФПЭ при первой и второй стадиях ДЭ расценивали как нарастающее напряжение периферических звеньев стрессовой системы. При третьей стадии ДЭ показатель ЭФПЭ снижался, что свидетельствовало об истощении компенсаторных возможностей периферических звеньев стрессовой системы [614, 622].

Система эндогенной антиоксидантной защиты является важнейшей частью компенсаторно-приспособительных процессов при любой патологии. Свободнорадикальное окисление выступает как регулятор метаболизма липидов и белков во всем организме. Содержание продуктов свободнорадикального окисления в каждой клетке «регламентируется» механизмами антиоксидантной защиты.

Окислительный стресс – это нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и деятельностью системы антиоксидантной защиты. Окислительный стресс особенно тяжело отражается на структурах ЦНС вследствие высокой предрасположенности головного мозга к индукции свободных радикалов и крайне низкой переносимости ишемии. В связи с этим состояние эндогенной антиоксидантной защиты при хронической

ишемии головного мозга является важнейшим показателем компенсаторных возможностей всего организма и ЦНС [294].

Адекватным маркером компенсаторных возможностей эндогенной антиоксидантной защиты признается система глутатиона эритроцитов [74]. Глутатион играет важнейшую роль в жизнедеятельности клеток и организма в целом, является ключевым внутриклеточным антиоксидантом [360]. По нашим данным, при третьей стадии ДЭ отмечается уменьшение содержания общего глутатиона, что свидетельствует об истощении этой буферной системы [585, 590]. Это совпадает с мнением ряда исследователей о нарастании дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем при прогрессировании цереброваскулярной недостаточности [162, 327]. Более информативным является показатель соотношения восстановленного и окисленного глутатиона, который отражает функциональную состоятельность данного механизма антиоксидантной защиты. Активность антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов снижена относительно контроля у всех больных с ДЭ. При третьей стадии резкое падение уровня восстановленного глутатиона сочетается со значительным снижением общего глутатиона, что указывает на истощение одного из важнейших периферических звеньев стресс-лимитирующей системы – антиоксидантной защиты. На возможность истощения буферной системы глутатиона при тяжелых формах цереброваскулярной недостаточности указывают и другие исследователи [33, 74, 188].

Как показало проведенное исследование, в большинстве случаев имеется соответствие тяжести ишемии степени дизрегуляции стрессовой системы, то есть стадия ДЭ может служить ориентиром для оценки состояния стрессовой системы. Однако следует учитывать и индивидуальные особенности стресс-регулирующих механизмов, определяющиеся имеющейся соматической патологией [381], типом психологического реагирования [112], генетически обусловленными особенностями темперамента, метаболизма и другими факторами [386, 504].

Так, у 13% обследованных нами больных показатели стрессовой реакции не соответствовали паттернам, характерным для определенной стадии заболевания. Так, у 10 пациентов с первой стадией ДЭ и у 13 пациентов со второй стадией ДЭ показатели ЭФПЭ, лейкоцитарной формулы и ВСР указывали на истощение периферических и преобладание центральных механизмов регуляции, что характерно для третьей стадии ДЭ. Напротив, у 33 пациентов с третьей стадией заболевания показатели стрессовой реакции соответствовали стадии активации с преобладанием активности периферических стресс-регулирующих механизмов по результатам исследования ВСР и ЭФПЭ, что наблюдалось у пациентов с первой стадией ДЭ. Следует отметить, что все эти пациенты страдали артериальной гипертензией [625].

Известно, что при артериальной гипертензии изменяются показатели реактивности и адаптивности организма, происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, ремоделирование сосудов, что обуславливает необходимость выделения гипертонической ангиоэнцефалопатии как самостоятельной формы НМК [72]. По-видимому, при артериальной гипертензии необходима более полная оценка состояния стрессовой системы и более индивидуализированный подход к выбору терапии. При этом ключевое значение приобретает регулярная гипотензивная терапия и воздействие на эндотелиальную дисфункцию [167, 266, 344, 633].

Скриннинговая оценка уровня стрессоустойчивости на основании стадий ДЭ дает ориентировочное представление о состоянии стрессовой системы. Анализ психоэмоционального статуса, вегетативной регуляции, состояния головного мозга, устойчивости к гипоксии, активности эндогенной антиоксидантной защиты позволяет выявить «слабые звенья» регуляции стресса у каждого пациента [598]. Располагая такой информацией, врач не только получает возможность воздействовать на симптомы хронической ишемии мозга и отклонения лабораторных и инструментальных показателей, но и целенаправленно корригировать дисбаланс стресс-лимитирующих и

стресс-реагирующих механизмов путем применения препаратов, оказывающих антистрессовое действие.

Теоретической предпосылкой для исследования возможности управления компенсаторно-приспособительными процессами при хронической ишемии мозга явилось положение о роли многоуровневой стресс-реализующей системы в поддержании гомеостаза и влиянии нейрогуморальной регуляции на течение сосудистой патологии головного мозга [201, 242]. Известен также феномен так называемой «перекрестной адаптации» (cross-adaptation), который проявляется повышением устойчивости к различным стрессовым факторам при формировании резистентности к какому-либо стрессовому воздействию, в частности к гипоксии [377, 419].

Проанализировано влияние базисной терапии и её сочетания с препаратами антистрессового действия при экспериментальном моделировании хронической ишемии головного мозга и у пациентов с первой, второй и третьей стадиями ДЭ.

Выбор препаратов нейропротективной терапии - винпоцетина и пирацетама – был обусловлен их доказанной клинической эффективностью при хронической ишемии головного мозга, продемонстрированной в многочисленных исследованиях [168, 346]. Ранее активно изучалась плеiotропность этих препаратов, поскольку современный взгляд на нейропротекцию подразумевает воздействие на механизмы, восстанавливающие и поддерживающие гомеостаз на системном уровне [181, 341, 380]. Так, было показано, что винпоцетин положительно влияет на функционирование микроциркуляторного русла, чему способствует его тормозящее воздействие на агрегацию тромбоцитов, препарат снижает избыточное повышение вязкости крови; увеличивает деформируемость эритроцитов и тормозит поглощение ими аденозина; способствует внутритканевому транспорту кислорода посредством сродства эритроцитов к нему [80, 145, 263]. Есть данные о влиянии винпоцетина на механизмы

ауторегуляции мозгового кровотока [106]. Пирацетам, являясь классическим ноотропным препаратом, повышает устойчивость мозговой ткани к гипоксии и токсическим воздействиям. Таким образом, препараты, применявшиеся в качестве стандартной нейропротективной терапии, улучшают деятельность головного мозга. Воздействие препаратов на «нейроваскулярную единицу» оптимизирует деятельность ведущей функциональной системы стресс-регуляции – ЦНС.

В качестве фармакологических моделей антистрессовой терапии применяли неспецифический цитопротектор антиоксидантного действия и антистрессовый, адаптогенный, ноотропный препарат метаболической защиты.

Применявшийся нами антиоксидант является комбинированным препаратом, в состав которого входят инозин, янтарная кислота, рибофлавин, никотинамид, N-метилглюкамин. Препарат оказывает антигипоксическое действие, поскольку является агонистом пуринергических систем и антиоксидантом. Антиоксидантные эффекты препарата в первую очередь обусловлены действием янтарной кислоты.

Значение сукцината в процессах адаптации к стрессу, в том числе к гипоксии и окислительному стрессу, заключается в запуске реакций «срочной» адаптации, прежде всего, на уровне доминирующей функциональной системы [24, 223]. Сукцинат уменьшает продукцию свободных форм кислорода, а также и повышает активность ферментов антиоксидантной защиты, являющихся одним из механизмов периферического звена стресслимитирующей системы [238]. С.А. Румянцевой с соавт. (2011) было показано, что выраженное повышение маркеров окислительного стресса, выявляемое на фоне снижения активности антиоксидантной системы, связано с неблагоприятным прогнозом и отражает дизадаптационный характер реакций на ишемию» [294]. Таким образом, неспецифический цитопротектор-антиоксидант реализует свой стресс-

лимитирующий потенциал на уровне периферических звеньев стресс-регулирующей системы.

Фармакологической моделью препарата стресс-лимитирующего действия был препарат, включающий в себя синтетический аналог пептида дельта-сна и аминокислоту глицин. Препарат обладает доказанным антиоксидантным и стресс-лимитирующим эффектом, в том числе при низкой стрессоустойчивости [159, 191, 194, 195, 333, 358]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о центральных механизмах стресс-лимитирующего действия компонентов препарата [78, 119].

В экспериментальной части работы было выявлено, что применение любого из трех терапевтических комплексов повышает выживаемость животных при моделировании хронической ишемии головного мозга. Проведение терапии уменьшало как поведенческие, так и лабораторные показатели реакции хронического стресса. Этот эффект был наиболее выражен в группе, получавшей стресс-лимитирующий препарат [586, 623]. В этой группе была наиболее высокая выживаемость животных. Интересным представляется факт увеличения времени реакции замирания при применении препарата. Реакция замирания имеет двойственное значение: с одной стороны, она может быть проявлением фобической реакции, с другой – играет приспособительную роль в ситуации опасности. Учитывая высокую выживаемость животных в группе стресс-лимитирующего препарата, можно предполагать, что в данном случае реакция замирания отражает формирование защитной формы реагирования в условиях стресса, что повышает компенсаторные возможности животных. Это предположение подтверждается и нейротрофической активностью препарата по данным морфологического исследования мозга.

В клинической части работы нами было проанализировано влияние нейропротекционной терапии, и её сочетание с препаратами

антистрессорного действия на эффективность лечения, отдаленные результаты и показатели стрессовой системы при различных стадиях ДЭ.

Результаты проведенного исследования подтвердили положительное воздействие нейропротекционной терапии уровне доминирующей функциональной системы, каковой является центральная нервная система в условиях ишемии мозга. Однако при хронической ишемии головного мозга компенсаторные механизмы одной функциональной системы недостаточны для восстановления гомеостаза и не могут предотвратить прогрессирующее течение заболевания. Так, нарушенная или извращенная реактивность сосудов приводит к неэффективности вазоактивных препаратов [80, 264], а развитие митохондриальной дисфункции при гипоксии затрудняет реализацию эффектов антиоксидантов и ноотропов [220, 222].

По нашим данным, оптимизация регуляции стрессовой реакции с повышением компенсаторных возможностей организма при применении нейропротекционной проявляется при первой и при второй стадии ДЭ. Нейропротекционная терапия оказывала положительное влияние на психоэмоциональный статус, поведенческие реакции и систему антиоксидантной защиты.

Е.И. Чуканова (2008) указывает на недостаточную эффективность общепринятой терапии при неблагоприятном типе течения ДЭ, подразумевающим быстрое прогрессирование и повторные эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения. В связи с этим, в последние годы получила широкое развитие концепция непрерывной индивидуальной нейропротекции, цель которой – улучшение прогноза хронической ишемии головного мозга [70, 267, 381]. При анализе отдаленных результатов в нашем исследовании (через 1 год наблюдения) почти у половины пациентов со второй и третьей стадиями ДЭ отмечено ухудшение.

Проведение однократного курса антиоксидантной терапии в лечебный комплекс повышало эффективность лечения и относительные шансы на благоприятный прогноз у пациентов с первой и второй стадиями

заболевания, но при этом сохранялся риск острых НМК при второй и, особенно, третьей стадиях ДЭ [615,616]. Показатели состояния стрессовой системы указывали активацию стрессовой реакции при всех трех стадиях ДЭ. Ранее проведенные исследования подтвердили клиническую эффективность препарата при ДЭ [339], однако остается открытым вопрос о целесообразности применения однократного курса антиоксидантной терапии у пациентов с неблагоприятным типом течения ДЭ.

Препарат стресс-лимитирующего действия также повышал эффективность воздействия на основные клинические синдромы ДЭ, но вместе с тем увеличивал частоту благоприятных исходов через год наблюдения при всех трех стадиях ДЭ [604]. При этом значительно снижался относительный риск инсульта. По-видимому, это связано с повышением активности стресс-лимитирующей системы.

Обращает на себя внимание высокая частота транзиторных ишемических атак и инсультов, перенесенных в течение года наблюдения. Мы связываем это с особенностями контингента наблюдавшихся больных – жителей сельских районов Нижегородской области (отдаленность от областного центра, неукомплектованность специалистами на местах, особенности менталитета), что затрудняет реализацию принципов непрерывной нейропротекции и врачебного мониторинга. Нельзя исключить и значимость такого фактора риска, как высокий уровень употребления алкоголя у большей части обследованных пациентов.

Возможно, высокая частота острых НМК также имеет связь с возрастом пациентов. Так, при исследовании закономерностей пятилетней выживаемости после инсульта в республике Беларусь, обнаружилось, что самый высокий риск смерти имеется в возрастной группе младше 45 лет [210]. Уязвимость когорты лиц молодого и среднего возраста при цереброваскулярной патологии нуждается в дальнейшем изучении.

Оптимизация деятельности стресс-регулирующих механизмов при включении в комплекс препарата стресс-лимитирующего действия

выявлялась у пациентов с различной степенью дисрегуляции и уровнем стрессоустойчивости. Возможность коррекции стресс-регулирующих механизмов при истощении собственных резервов компенсации, по-видимому, обусловлена включением дополнительных компенсаторных процессов [157]. Общебиологическая концепция нелинейной динамики компенсаторно-приспособительных процессов подразумевает возможность включения механизмов компенсации на любой стадии развития стрессовой реакции. Этот постулат может быть распространен и на компенсаторные процессы при патологии человека [175, 202, 258], однако для управления этими процессами необходимо отчетливо представлять состояние стрессовой системы у каждого конкретного пациента.

С этих позиций представляется закономерной особенностью действия препарата антиоксидантного действия при хронической цереброваскулярной недостаточности, поскольку сфера его влияния преимущественно включает периферические звенья стрессовой реакции. По-видимому, в этих случаях эффективной может быть только непрерывная многокомпонентная нейропротекция под контролем углубленного мониторинга состояния этой системы. Повышения возможностей доминирующей системы можно также достигнуть при включении в терапевтический комплекс препаратов, воздействующих на центральные механизмы регуляции стресса и активирующие стресслимитирующие реакции.

Таким образом, на основании анализа полученных данных предложена новая стратегия повышения стрессоустойчивости пациентов с хронической ишемией мозга на основании концепции патогенетической роли многоуровневой стрессовой системы в развитии хронической ишемии головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы определяется широкой распространенностью цереброваскулярных заболеваний и их тяжелыми медико-социальными последствиями. Хронические формы медленно прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения вносят значительный вклад в структуру цереброваскулярной патологии, в том числе у лиц трудоспособного возраста. Несмотря на достижения в понимании патогенеза заболевания и разработки основных терапевтических направлений в лечении ишемических поражений мозга, эффективность лечения дисциркуляторной энцефалопатии остается недостаточной.

В представленной работе проведено исследование многоуровневой стрессовой системы 398 пациентов с ДЭ первой, второй и третьей стадии в возрасте от 35 до 55 лет. Для оценки состояния многоуровневой стрессовой системы исследовали: психоэмоциональный статус, скорость и чувствительность поведенческих реакций, особенности вегетативной регуляции, уровень катехоламинов и стрессовые реакции крови, активность эндогенной антиоксидантной защиты. В результате проведенного исследования было показано, что при дисциркуляторной энцефалопатии отмечаются признаки дисрегуляции на всех иерархических уровнях стрессовой системы, при этом степень дисрегуляции соотносится с тяжестью клинических проявлений хронической ишемии головного мозга. Было продемонстрировано, что состояние многоуровневой стрессовой системы поддается объективной оценке и имеет индивидуальные особенности, влияющие на течение заболевания.

Для подтверждения клинически полученных данных был предпринят эксперимент с моделированием хронической ишемии головного мозга у белых крыс линии Вистар. В эксперименте было показано, что при ишемии

мозга стрессовая реакция сохраняется длительно (до 60 суток) и проявляется изменением поведенческих функций при отсутствии двигательных и координаторных нарушений, изменением стрессовых реакций крови и окислительных процессов. Снижение активности компенсаторных процессов у экспериментальных животных проявляется снижением выживаемости их на 56%. В связи с этим было высказано предположение, что оптимизация стрессовой реакции может повысить компенсаторные возможности при хронической ишемии мозга.

Проведенное экспериментальное исследование с применением нейропротективной, антиоксидантной и стресс-лимитирующей терапии продемонстрировало повышение выживаемости экспериментальных животных в условиях моделирования хронической ишемии головного мозга при включении в терапевтический комплекс стресс-лимитирующей терапии.

В связи с тем, что в эксперименте была продемонстрирована возможность фармакологической коррекции дисрегуляции стрессовой системы, было проанализировано влияние антистрессовой терапии на клинические проявления, состояние стрессовой системы и течение заболевания при различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. В результате проведенного открытого сравнительного рандомизированного исследования было показано, что включение в комплексное лечение препаратов антистрессового действия повышает клиническую эффективность базисной терапии и улучшает прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга.

Результаты проведенного клинико-экспериментального исследования позволили сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

- 1) Выявлены клинические признаки дизрегуляции стрессовой системы при хронической ишемии мозга как в центральных, так и в периферических звеньях, проявляющиеся эмоционально-личностными расстройствами, нарушениями вегетативной регуляции, изменением обмена катехоламинов и стрессовых реакций крови, снижением активности эндогенной антиоксидантной защиты. При экспериментальном моделировании хронической ишемии головного мозга длительно сохраняющаяся стрессовая реакция снижает компенсаторные возможности экспериментальных животных, что проявляется снижением выживаемости на 50%.
- 2) Эмоционально-личностные нарушения выявляются уже на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии в виде повышения реактивной и личностной тревожности, астенических и депрессивных проявлений, изменений фрустрационных реакций, что приводит к нейропсихологической дизадаптации пациентов и снижает их стрессоустойчивость. Выраженность эмоционально-личностных нарушений усугубляется по мере нарастания тяжести и длительности заболевания.
- 3) Нарастание клинической симптоматики и выраженности структурных изменений головного мозга коррелирует со степенью дизрегуляции вегетативной нервной системы. Выявлена относительная сохранность вагосимпатического баланса при первой стадии дисциркуляторной энцефалопатии и значительное повышение показателя VLF при второй и третьей стадии, что отражает нарастание активности центральных симпатических механизмов вегетативной регуляции.
- 4) Установлена взаимосвязь между тяжестью дисциркуляторной энцефалопатии и выраженностью изменений общего метаболизма катехоламинов и стрессовых реакций крови, что свидетельствует о

патогенетическом значении стрессовой реакции в развитии клинических проявлений при дисциркуляторной энцефалопатии.

- 5) Имеются индивидуальные особенности дизрегуляции стрессовой системы пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, проявляющиеся преимущественной недостаточностью отдельных звеньев стрессовой системы, что определяет особенности течения заболевания.
- 6) Проведение курса нейропротекционной терапии повышает выживаемость экспериментальных животных в отдаленном периоде хронической ишемии мозга на 31% и оказывает нейротрофическое действие. Сочетание нейропротекционной терапии с препаратами антистрессового действия повышает выживаемость животных до 75% при применении антиоксиданта и до 100% при применении стресс-лимитирующего препарата. Включение стресс-лимитирующего препарата в терапевтический комплекс усиливает нейротрофический эффект.
- 7) Установлено положительное влияние терапии антиоксидантными и антистрессовыми препаратами на клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии. Применение препарата комплексного антиоксидантного действия способствует улучшению субъективного состояния, уменьшению выраженности астенического и вестибуло-мозжечкового синдромов. Применение антистрессового препарата ДСИП+глицин тормозит активацию стрессовой реакции. Терапевтическое влияние препарата проявляется улучшением психоэмоционального статуса, снижением выраженности астенических проявлений, кохлеовестибулярных нарушений и стабилизацией общего состояния.
- 8) Оптимизация состояния стрессовой системы повышает клиническую эффективность базисной терапии при хронической ишемии мозга и

улучшает прогноз заболевания, увеличивая частоту и благоприятного течения заболевания.

Практические рекомендации

1. Больным с хронической ишемией мозга необходимо проводить исследование состояния стрессовой системы и индивидуальных особенностей стрессоустойчивости, которое включает оценку тревоги, депрессии, поведенческих реакций, вегетативного статуса, и эндогенной системы антиоксидантной защиты. Наибольшее значение это имеет у пациентов с начальными признаками хронической недостаточности кровоснабжения мозга, а также при декомпенсации проявлений дисциркуляторной энцефалопатии.

2. Для оптимизации состояния стрессовой системы, улучшения общего состояния больных и профилактики прогрессирования когнитивной дисфункции в комплексную терапию хронической ишемии мозга целесообразно включать препараты антистрессового действия.

3. При возникновении признаков активации стрессовой системы и низкой стрессоустойчивости показано применение антистрессовых препаратов. Наибольшую эффективность антистрессовой терапии можно ожидать при преобладании в клинической картине заболевания астенических, кохлеовестибулярными расстройств и легких когнитивных нарушений.

4. При высокой стрессоустойчивости рекомендуется нейропротекционная терапия с применением неспецифических цитопротекторов и антиоксидантов.

5. Применение антистрессовой и нейропротекционной терапии необходимо сочетать с гипотензивной и антиагрегантной терапией с учетом основного сосудистого заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВИК – вегетативный индекс Кердо

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

ДСИП – дельта-сон-индуцирующий пептид

ЗО – звуковой образ

КТ – компьютерная томография

ЛК – лейкоцитарный коэффициент

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМК – нарушения мозгового кровообращения

ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция

ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения

СЗО – субъективный звуковой образ

СЗП – субъективное звуковое поле

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УГ – устойчивость к гипоксии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УРПИ – условная реакция пассивного избегания

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭФПЭ – электрофоретическая подвижность эритроцитов

ЭЭГ – электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраменко, Ю. В. Особенности личности и реагирования на стресс у мужчин и женщин на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / Ю. В. Абраменко, Н. А. Яковлев // Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней : тез. докл. науч.-практ. конф. – М. : ММА им. И. М. Сеченова, 2008. – с. 9.
2. Абхаликова, Е. Е. Особенности мозговой гемодинамики у больных осложненной артериальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06, 14.00.13 / Абхаликова Елена Евгеньевна. – М., 2008. – 23 с.
3. Аведисова, А. С. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) / А. С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 6. – с. 178-184.
4. Аведисова, А. С. Депрессия и тревога: диагностика и лечение / А. С. Аведисова. – М. : Медицина, 2003. – 154 с.
5. Агаджанян, Н. А. Физиология человека / Н. А. Агаджанян, Л. З. Тель, В. И. Циркин, С. А. Чеснокова. – М. : Медицинская книга ; Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2005. – 526 с.
6. Агаджанян, Н. А. Проблемы адаптации и учение о здоровье : учебное пособие / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Береснева. – М. : Изд-во РУДН, 2006. – 284 с.
7. Агаджанян, Н. А. Физиологические особенности сочетанного влияния на организм острой гипоксии и гиперкапнии / Н. А. Агаджанян, В. Г. Двоеносов // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1 (23). – с. 4-8.
8. Агаджанян, Н. А. Адаптационная и этническая физиология: экология и здоровье человека / Н. А. Агаджанян // Эколого-физиологические проблемы адаптации : материалы XIV

Международного симпозиума, 2009 г., Москва. – М. : Изд-во РУДН, 2009. – с. 3-7.

9. Агаджанян, Н. А. Стресс. Адаптация. Репродуктивная система : монография / Н. А. Агаджанян, Д. И. Рыжаков, Т. Е. Потемина, И. В. Радыш. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2009. – 296 с.
10. Акопян, В. П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии / В. П. Акопян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 3. – с. 4-8.
11. Александровский, Ю. А. Психолого-психиатрические подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. А. Александровский, Л. В. Ромасенко // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 12. – с. 24-29.
12. Александровский, Ю. А. Психофармакотерапия: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / Ю. А. Александровский. – М. : Издательский центр «Академия», 2005. – 128 с.
13. Алферова, В. В. Клиническое значение гуморальных компенсаторных реакций в остром периоде ишемического инсульта / В. В. Алферова, М. Г. Узбеков, Э. Ю. Мисионжник и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 8. – с. 36-40.
14. Алферова, В. В. Значение метаболических компенсаторных реакций для восстановления функций у больных ишемическим инсультом / В. В. Алферова, М. Г. Узбеков, Э. Ю. Мисионжник и др. // Материалы X Всерос. съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – с. 9.

15. Амахин, Д. В. Взаимодействие эффектов нейромедиаторов глицина и ГАМК в центральной нервной системе / Д. В. Амахин, Н. П. Веселкин // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 6. – с. 469-477.
16. Андреев, А. Г. Производственно обусловленные расстройства у работников напряженного психоэмоционального труда и их связь с иммунными нарушениями : пособие для врачей / А. Г. Андреев, А. В. Литовская, В. В. Трошин и др. – Нижний Новгород : Изд-во ННИИПП, 2008. – 24 с.
17. Анисимова, А. В. Прогностическое значение гемореологических и морфоденситометрических параметров клеток крови для оценки прогрессирования цереброваскулярной недостаточности / А. В. Анисимова, Т. И. Колесникова, К. В. Анисимов и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 11. – с. 46-48.
18. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М. : Медицина, 1975. – 147 с.
19. Анохин, П. К. Кибернетика функциональных систем. Избранные труды / П. К. Анохин. – М. : Медицина, 1998. – 164 с.
20. Антропова, О. Н. Профессиональный стресс и развитие стресс-индуцированной гипертензии / О. Н. Антропова // Кардиология. – 2009. – № 6. – с. 27-30.
21. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. И. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 295 с.
22. Архипенко, Ю. В. Комбинированные методы адаптации к гипоксии / Ю. В. Архипенко, Т. Г. Сазонтова // Патофизиология и современная медицина : тез. докл. 2-ой

Международной конф., 12-15 сент. 2004 г., Москва. – М. : Изд-во РУДН, 2004. – с. 16-18.

23. Атаян, А. С. Идиопатическая артериальная гипотензия: неврологические нарушения, церебральная и центральная гемодинамика / А. С. Атаян, А. В. Фонякин, В. В. Машин // *Анналы клинической неврологии*. – 2011. – Т. 5, № 2. – с. 4-7.
24. Афанасьев, В. В. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике / В. В. Афанасьев, И. Ю. Лукьянова. – СПб. : Изд-во Тактик-Студио, 2010. – 80 с.
25. Ахалая, М. Я. Кратковременное охлаждение повышает антиоксидантный статус и общую устойчивость животных / М. Я. Ахалая, А. Г. Платонов, А. А. Байжуманов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Т. 141, № 1. – с. 31-34.
26. Баевский, Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 220 с.
27. Багненко, С. Ф. Применение цитофлавина в коррекции метаболических нарушений у больных с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде / С. Ф. Багненко // *Вестник интенсивной терапии*. – 2006. – № 3. – с. 29-32.
28. Байрак, И. Г. Структура variability сердечного ритма при анализе PP- и RR- интервалов у больных с различными формами ИБС : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Байрак И. Г. – М., 2007. – 16 с.
29. Баландина, Н. М. Влияние эмоционального напряжения на уровень артериального давления у больных, перенесших ишемический инсульт / Н. М. Баландина, В. Н. Григорьева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. Приложение к журналу «Инсульт». Спецвыпуск //

Цереброваскулярная патология и инсульт : материалы II Российского конгресса, 2007 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – с. 346.

- 30.Балунов, О. А. Сравнительные данные МРТ головного мозга у пациентов с дисциркуляторной и с посттравматической энцефалопатией / О. А. Балунов, Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – № 6. – с. 39-44.
- 31.Баранова, Т. И. Новые способы оценки надежности человека-оператора / Т. И. Баранова // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2004. – Т. 38, № 6. – с. 31-36.
- 32.Баранцевич, Е. Р. Эффективность препарата ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии / Е. Р. Баранцевич, О. В. Посохина, Ю. В. Стурова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 5. – с. 62-64.
- 33.Бардымов, В. В. Изменение системы глутатиона при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого и старческого возраста / В. В. Бардымов // Клиническая геронтология. – 2003. – № 9. – с. 51-53.
- 34.Бархатов, Д. Ю. Гемодинамический резерв (аналитический обзор) / Д. Ю. Бархатов, Д. Н. Джигладзе // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2005. – № 13. – с. 63-69.
- 35.Бархатов, Д. Ю. Ишемия в вертебрально-базиллярной системе: терапевтические подходы / Д. Ю. Бархатов, М. М. Танашян. – М. : Изд-во МАИ, 2010. – 8 с.
- 36.Бархатова, В.П. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга / В.П. Бархатова, З.А. Суслина // Неврологический журнал.- 2002.- №4.- с.42-50

37. Батуева, А. Э. Реабилитация неврологических больных: механизмы саногенеза, тактика восстановления : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Батуева Альбина Эмильевна. – Иваново, 2008. – 40 с.
38. Батышева, Т. Т. Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы / Т. Т. Батышева // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 11. – с. 785-788.
39. Белова, А. Н. Анализ деятельности неврологической службы за 2008 год / А. Н. Белова // Анализ деятельности специализированных служб за 2008 год. – Нижний Новгород : Министерство здравоохранения Нижегородской области, 2009. – 407 с.
40. Белова, А. Н. Клиническое исследование нервной системы / А. Н. Белова, В. Н. Григорьева, Н. И. Жулина. – М. : ИП «Андреева Т. М.», 2009. – 384 с.
41. Белогурова, М. Е. Влияние препарата дельтаран (на основе дельта-сон индуцирующего пептида) на показатели цитопении и состояние центральной нервной системы у детей, получавших высокодозную химиотерапию / М. Е. Белогурова, Т. Д. Викторович, Б. О. Войтенков и др. // Второй съезд детских онкологов и гематологов России : сборник тез. докл. – СПб., 2001. – с. 37-38.
42. Бельских, А. Н. Применение антиоксиданта цитофлавина в сочетании с экстракорпоральной гемокоррекцией у больных с острыми легочными нагноениями / А. Н. Бельских, Е. Е. Фуфаев // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 2. – с. 75-79.

43. Бирюкова, О. В. Общие закономерности адаптации: фазы и циклы адаптационного процесса / О. В. Бирюкова // Аспекты адаптации : сборник научных трудов / Под ред. А. Г. Кочеткова. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2001. – с. 94-103.
44. Бицадзе, А. Н. Кардиоинтервалография в оценке адаптационных возможностей больных с хронической ишемией мозга / А. Н. Бицадзе // Актуальные проблемы медицинской реабилитации : сборник научных трудов. – М., 2008. – с. 212-213.
45. Боголепова, А. Н. Роль нейропсихологических исследований у больных, перенесших ишемический инсульт (обзор) / А. Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2005. – № 13. – с. 72-75.
46. Боголепова, А.Н. Приверженность антидементной терапии / А.Н. Боголепова //Фарматека.- 2014.- №9.-с.50-53
47. Бойко, А. Н. Сосудистые когнитивные расстройства – современные возможности лечения / А. Н. Бойко, А. В. Чугунов, П. Р. Камчатнов // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 10. – с. 3-6.
48. Болдырев, А. А. Окислительный стресс и мозг / А. А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 4. – с. 21-28.
49. Большая советская энциклопедия: В 30 т. / Под ред. А.М. Прохорова – М. : Советская энциклопедия, 1969-1978.
50. Бондаренко, Т. И. Влияние пептида, индуцирующего дельта-сон, на окислительную модификацию белков в тканях и крови крыс при физиологическом старении организма / Т. И.

- Бондаренко, И. А. Сорокина, Е. А. Майборода и др. // Успехи геронтологии. – 2012. – № 1. – с. 132-138.
51. Борисов, В. И. Анализ variability сердечного ритма в оценке состояния больных инфарктом миокарда: методические рекомендации / В. И. Борисов, А. П. Матусова, Л. А. Мудрова и др. – Нижний Новгород : НижГМА, 1997. – 15 с.
52. Бочарова, О. А. Комплексные фитоадаптогены в онкологии и геронтологии / О. А. Бочарова // Вестник РАМН. – 2009. – № 8. – с. 21-25.
53. Брындина, И. Г. Сурфактант легких при нейрогенном стрессе и стресс-протекторных воздействиях : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Брындина Ирина Георгиевна. – Ижевск, 2002. – 313 с.
54. Брюханова, П. В. Клинико-иммунологический анализ хронической ишемии мозга у больных артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Брюханова П.В. – Саратов, 2006. – 18 с.
55. Бугрова, С. Г. Применение луцетама для коррекции когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии (клинико-энцефалографическое исследование) / С. Г. Бугрова, А. Е. Новиков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 8. – с. 63-65.
56. Бузоверя, М. Э. Морфометрия сыворотки крови в изучении процессов старения и оценке биологического возраста / М. Э. Бузоверя, И. В. Шишпор, И. А. Ершкова // Медицинская физика–2005 : сборник материалов II Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии, 2005 г., Москва. – М. : Медицина, 2005. – с. 180-181.
57. Бульон, В. В. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином

- / В. В. Бульон, Л. С. Хныченко, Н. С. Сапронов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 2. – с. 149-151.
58. Быков, А. Т. Изучение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и неспецифической резистентности организма у лиц с ИБС при применении озонотерапии в комплексном санаторно-курортном лечении / А. Т. Быков, К. Н. Конторщикова, Е. И. Сычева // Нижегородский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – с. 53-59.
59. Вагин, Ю. Е. Повышение устойчивости крыс к эмоциональному стрессу при действии информационных аналогов гомеопатических лекарственных средств / Ю. Е. Вагин, С. И. Каштанов // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 2. – с. 61-64.
60. Вагина, О. А. Новые критерии развития дезадаптации в экстремальных условиях / О. А. Вагина, И. Г. Длусская, Ю. А. Бубеев // Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней : сборник тез. докл. науч.-практ. конф., 2008 г., Москва. – М. : ММА им. И. М. Сеченова, 2008. – с. 19-20.
61. Ваизова, О. Е. Влияние винпоцетина (кавинтона) на функцию эндотелия у больных с хронической ишемией головного мозга / О. Е. Ваизова, А. И. Венгерский, В. М. Алифирова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2006. – № 16. – с. 46-49.
62. Варакин, Ю. А. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения / Ю. А. Варакин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 2. – с. 4-10.
63. Василевская, О. В. Анализ причин неэффективности вторичной профилактики мозгового инсульта / О. В.

- Василевская // Материалы X Всерос. съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – с. 34.
64. Ведунова, М. В. Состояние эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом при озонотерапии / М. В. Ведунова, Е. Ф. Королева, К. Н. Конторщикова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 4. – с. 125-126.
65. Вельтищев, Д. Ю. Стресс и тревога в медицинской практике: некоторые общие и аллергологические аспекты диагностики и терапии / Д. Ю. Вельтищев // Практическая медицина. – 2007. – № 3 (22). – с. 62-64.
66. Вербицкая, С. В. Вторичная профилактика ишемического инсульта в амбулаторной практике / С. В. Вербицкая, В. А. Парфенов // Материалы X Всерос. съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – с. 35.
67. Верещагин, Н. В. Вопросы диагностики нарушений кровообращения в вертебрально-базилярной системе / Н. В. Верещагин // Клин. мед.- 1983.- № 9.- с.3—9
68. Верещагин, Н. В. Лакунарный инфаркт — особая форма очаговой сосудистой патологии головного мозга при артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Л. А. Калашникова, Т. С. Гулевская // Журнал невропатологии и психиатрии.- 1983.- № 7.- с. 1015—1021
69. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – М. : Медицина, 1997. – с. 228.
70. Верещагин, Н. В. Системный подход в изучении нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии: результаты и перспективы / Н. В. Верещагин //

- Мозг. Теоретические и клинические аспекты. – М. : Медицина, 2003. – с. 521-533.
71. Верещагин, Н. В. Профилактика нарушений мозгового кровообращения: пособие для врачей / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина, Ю. А. Варакин, Е. В. Ощепкова. – М., 2003. – 28 с.
72. Верещагин, Н. В. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина, М. Ю. Максимова // Кардиология. – 2004. – № 3. – с. 4-8.
73. Верещагина, Е. В. Приверженность к гипертензивной терапии лиц из группы риска инсульта / Е. В. Верещагина, Е. В. Исакова, С. В. Котов // Материалы X Всерос. съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – с. 36.
74. Верлан, Н. В. Клинико-фармакологический анализ состояния системы глутатиона при церебральной ишемии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.25 / Верлан Надежда Вадимовна. – Иркутск, 2005. – 37 с.
75. Вертинский, В. В. Коррекция сложных поведенческих реакций у белых крыс-самцов посредством введения антиоксиданта / В. В. Вертинский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2006. – № 4. – с. 90-93.
76. Виленский, Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б. С. Виленский. – 2-е изд. – СПб. : Изд-во «Фолиант», 2002. – 323 с.
77. Войтенков, В. Б. Влияние вводимого интраназально вазоактивного препарата пептида дельта-сна на церебральную гемодинамику / В. Б. Войтенков, Е. В. Борисова, И. И. Михалева // Ангиодоп-2011 / Под. ред. И. А. Вознюк. – СПб. : Альта-Астра, 2011. – с. 34.

78. Войтенков, В. Б. Исследование влияния дельта-сон индуцирующего пептида на процессы центрального торможения у человека / В. Б. Войтенков, Л. Н. Киселева, А. В. Карташев // Врач-аспирант. – 2012. – № 3 (52). – с. 290-294.
79. Войтенков, В. М. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы / В. М. Войтенков, И. И. Михалева. – Saarbrücken : LAP LAMBERT Academic Publishin, 2012 год. – 228 с.
80. Волошин, П. В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. – 3-е изд., доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 688 с.
81. Воробьева, О. В. Депрессия как фактор, сопутствующий цереброваскулярной болезни / О. В. Воробьева // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 9, № 2. – с. 129-132.
82. Воронина, Т. А. Современные ноотропные средства с противогипоксическим и нейропротективным эффектом / Т. А. Воронина // XX съезд физиологического общества им. И. П. Павлова, 2007 г., Москва : тез. докл. – М. : Издательский дом «Русский врач», 2007. – с. 26.
83. Гаврилова, С. А. Нейропротекторный эффект гипоксического прекондиционирования при фокальной ишемии мозга крыс / С. А. Гаврилова // Патогенез. – 2008. – № 3. – с. 13-17.
84. Гайнуллин, М. Р. НАД-зависимая малатдегидрогеназа мозга: внутримитохондри-альная локализация и регуляция в норме, при гипоксическом стрессе и введении пептида, индуцирующего дельта-сон : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04 / Гайнуллин М. Р. – Нижний Новгород, 1997. – 20 с.
85. Ганнушкина, И. В. Шафранова В.П. К анализу причин преимущественной локализации пятнистого повреждения сосудов головного мозга при остром подъеме артериального

- давления / И.В. Ганнушкина, В.П. Шафранова // Журн. невропатол. и психиатр.- 1977. -Т 77 Вып. 2.- с. 214-221
- 86.Ганнушкина, И.В. Гипертоническая энцефалопатия /И.В. Ганнушкина, Н.В. Лебедева. - М.:Медицина, 1987.- 224 с.
- 87.Ганнушкина, И. В. Особенности мозгового кровотока у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу / И. В. Ганнушкина, Е. В. Коплик, А. Л. Антелавы и др. // Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам / Под ред. В. И. Покровского. – М. : Медицина, 2004. – с. 370-380.
- 88.Ганнушкина, И. В. Коррекция церебральной ишемии у низкорезистентных к ней животных антистрессорным препаратом «Дельтаран» / И. В. Ганнушкина, И. Л. Конорова, Е. В. Коплик и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 3. – с. 259-262.
- 89.Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина. – Ростов-на-Дону : Изд-во РГУ, 1999. – 222 с.
- 90.Гаркави, Л. Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения / Л. Х. Гаркави. – Ростов-на-Дону : Изд-во РГУ, 2006. – 256 с.
- 91.Гафаров, В. В. Влияние депрессии на риск возникновения инсульта у мужчин в возрасте 25-64 лет / В. В. Гафаров // Неврологический журнал. – 2006. – № 3. – с. 26-29.
- 92.Герасимова, М. М. Клинико-иммунологические особенности хронической ишемии мозга при артериальной гипертензии / М. М. Герасимова, П. В. Брюханова // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2006. – № 1. – с. 26-29.

93. Гераскина, Л.А. Оптимизация антигипертензивной терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями нарушений мозгового кровообращения / Л.А. Гераскина.- 2000.- дисс... к.м.н.-29с.
94. Герштейн, Л. М. Морфохимическое исследование гиппокампа крыс Август при системном действии амфетамина и введении на его фоне пептида дельта-сна / Л. М. Герштейн, А. В. Сергутина, В. И. Рахманова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – № 4. – с. 455-457.
95. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника : руководство для врачей / Под ред. Ю. Л. Шевченко. – СПб. : ООО «Элби-СПб.», 2000. – 384 с.
96. Глотова, Н. А. Гематовазальные взаимодействия у больных со стенозирующим поражением внутренней сонной артерии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13, 03.00.04 / Глотова Наталия Александровна. – М., 2009. – 25 с.
97. Гогин, Е. Е. Синдром артериальной гипертензии как признак дизадаптационных нарушений / Е. Е. Гогин // Клиническая медицина. – 2002. – № 11. – с. 4-7.
98. Гогуадзе, Р. П. Об изменении поверхности эритроцитарной мембраны крыс при хроническом стрессе / Р. П. Гогуадзе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 9. – с. 519-521.
99. Головченко, Ю. И. Лечение инсомнии у больных хронической недостаточностью мозгового кровообращения / Ю. И. Головченко, Р. Я. Адаменко // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 7-8 (111-112). – с. 4.
100. Гомазков, О. А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга / О. А. Гомазков. – М. : Изд-во ИКАР, 2006. – 332 с.

101. Гомеостаз / Под ред. П. Д. Горизонтова. – М. : Медицина, 1981. – 240 с.
102. Гордеев, С. А. Когнитивные функции и состояние неспецифических систем мозга при панических расстройствах / С. А. Гордеев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 6. – с. 54-56.
103. Горизонтов, Н. Д. Роль КТГ и кортикостероидов в патологии / Н. Д. Горизонтов, Т. Н. Протасова. – М. : Медицина, 1968. – 335 с.
104. Горшунова, Н. К. Коррекция когнитивных расстройств и нарушений первичного звена гемостаза у пожилых пациентов / Н. К. Горшунова, Н. И. Соболева, А. В. Желтобрюх // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 7. – С. 14-17.
105. Григорьев, В. В. Действие дельта-сониндуцирующего пептида на пре- и постсинаптические ГАМК-рецепторы в нейронах коры, гиппокампа и мозжечка головного мозга крыс / В. В. Григорьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 6. – с. 149-151.
106. Григорьева, А. Н. Влияние кавинтона форте на церебральную гемодинамику и механизмы ауторегуляции мозгового кровотока у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения / А. Н. Григорьева, М. В. Нестерова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 7. – с. 90-91.
107. Григорьева, В. Н. Роль эмоционального напряжения в развитии начальных форм хронической цереброваскулярной недостаточности / В. Н. Григорьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – № 5. – с. 14-17.

108. Григорьева, В. Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли / В. Н. Григорьева. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2004. – 420 с.
109. Григорьева, В. Н. Оценка стрессустойчивости у больных с патологией нервной системы / В. Н. Григорьева, А. Ш. Тхостов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – №5. – с. 33-41.
110. Григорьева, В. Н. Хронические нарушения мозгового кровообращения / В. Н. Григорьева // Ремедиум Приволжье. – 2007. – № 1. – с. 35-37.
111. Григорьева, В. Н. Психологическая помощь в неврологии : монография / В. Н. Григорьева, А. Ш. Тхостов. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2009. – 444 с.
112. Григорьева, В. Н. Когнитивная реабилитация больных с инсультом и черепно-мозговой травмой : монография / В. Н. Григорьева, М. С. Ковязина, А. Ш. Тхостов. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА. – 2012. – 324 с.
113. Громова, О. А. Нейрометаболическая фармакотерапия / О. А. Громова. – М. : Медицинская книга, 2000. – 85 с.
114. Грудень, М. А. Нейротрофические факторы и антитела к ним: участие в развитии нейроиммунных реакций при различных нарушениях нервной системы / М. А. Грудень, В. В. Шерстнев, Н. М. Ефремова // X конференция «Нейроиммунология» : материалы конф., 28-29 мая 2001 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2001. – с. 57.
115. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов. – М. : ОАО «Изд-во «Медицина», 2009. – 296 с.

116. Гусев, Е. И. Ишемическая болезнь головного мозга (актовая речь) / Е. И. Гусев. – М. : Изд-во РГМУ, 1992. – 21 с.
117. Гусев, Е. И. Метаболическая защита мозга в остром периоде церебрального ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова // Человек и лекарство : тез. II Российского национального конгресса. – М., 1995. – с. 220.
118. Гусев, Е. И. Влияние глицина на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости у больных в остром периоде ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, К. С. Раевский и др. // Достижения клинической фармакологии.- М. : Медицина, 1999.- с. 41-42.
119. Гусев, Е.И. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Комиссарова // Неврология и психиатрия. – 1999. – № 2. – с. 12-20.
120. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 327 с.
121. Гусев, Е. И. Опыт применения метаболитного комплекса препаратов Глицин, Биотредин, Лимонтар в терапии ишемического инсульта / Е. И. Гусев, И. А. Комиссарова, В. В. Алферова и др. // Terra medica. – 2001. – № 4. – с. 37-38.
122. Гусев, Е. И. Проблема инсульта в России / Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – № 9. – с. 3-5.
123. Густов, А. В. Неврологические проявления артериальной гипертонии: диагностика, лечение / А. В. Густов, А. А. Смирнов, Н. Н. Жулина. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 1998. – 112 с.

124. Густов, А. В. Опыт применения препарата церулоплазмина в терапии больных дисциркуляторными энцефалопатиями / А. В. Густов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2003. – № 9. – с. 216.
125. Давыдова, Л. Н. Особенности диагностики и лечения сосудистой энцефалопатии у пациентов с сочетанной соматической патологией в амбулаторных условиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Давыдова Людмила Нисановна. – М., 2007. – 25 с.
126. Давыдовский, И. В. Проблема причинности в медицине (этиология) / И. В. Давыдовский. – М. : Наука, 1962. – 76 с.
127. Дамулин, И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение : методические рекомендации / И. В. Дамулин. – М., 2005. – 48 с.
128. Дамулин, И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / И. В. Дамулин // Трудный пациент. – 2005. – № 6. – с. 3-8.
129. Данько, А. О. Взаимосвязь психофизиологических особенностей личности с механизмами адаптации, характером и степенью поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.0.06 / Данько А.О. – М., 2004. – 48 с.
130. Дергунов, А. В. Патологическая оценка и фармакокоррекция процессов высокогорной адаптации у лиц со скрытыми формами недостаточности кровообращения, дыхания и при их сочетании : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Дергунов А. В. – М., 1995. – 36 с.
131. Дерюгина, А. В. Неспецифические адаптационные реакции крови и методы их определения: методические указания по

- лабораторным работам большого практикума по физиологии и биохимии человека и животных / А. В. Дерюгина, Е. Б. Ерофеева, А. С. Корягин. – Нижний Новгород : Изд-во Нижегородского университета, 2007. – 31 с.
132. Джумалиев, А. Д. Особенности патогенеза и проявлений аллоксанового диабета в условиях высокогорной адаптации и дезадаптации организма (экспериментальное исследование) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Джумалиев А. Д. – М., 1997. – 428 с.
133. Дизрегуляционная патология нервной системы / Под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 512 с.
134. Добротина, Н. А. Проницаемость мембран эритроцитов как механизм формирования эндогенной интоксикации в патогенезе хронических дерматозов / Н. А. Добротина, Т. В. Копытова, А. Б. Анненкова // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – с. 120-124.
135. Долгов, Г. В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии / Г. В. Долгов, Ю. В. Цвелев, В. В. Малинин. – СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 144 с.
136. Домашенко, М. А. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения / М. А. Домашенко, М. М. Танащян // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 9. – с. 562-568.
137. Доронин, Б. М. Управление клиническими процессами в неврологии / Б. М. Доронин, Ю. И. Бородин, В. И. Скворцова. – М.: Литера, 2007. – 448 с.

138. Доронин, Б. М. Результаты клинического исследования эффективности кавинтона у больных с хронической ишемией мозга / Б. М. Доронин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 12. – с. 48-50.
139. Евсеев, В. А. Нейроиммунология, нейроиммунопатология. Перспективы иммунотерапии / В. А. Евсеев // Патогенез. – 2008. – № 2. – с. 4-8.
140. Евсеева, М. Е. Морфофункциональная характеристика адаптационной защиты миокарда от стрессорных, ишемических и некоронарогенных повреждений : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Евсеева М. Е. – М., 2001. – 272 с.
141. Елизаров, Н. А. Адаптационная кардиопротекция физическими факторами в лечении и профилактике ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.51 / Елизаров Николай Александрович. – М., 2007. – 46 с.
142. Ершов, В. И. Прогнозирование экстрацеребральных осложнений и исходов ишемического инсульта / В. И. Ершов // Неврологический вестник. – 2006. – Т. XXXVIII, вып. 1-2. – с. 11-16.
143. Жарков, А. Н. Развитие эмоционального стресса у людей в зависимости от типологических свойств нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Жарков А. Н. – СПб., 2008. – 25 с.
144. Жданов, Г. Н. Клинические и иммунологические аспекты в дифференциальной диагностике, лечении и прогнозировании ишемического инсульта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Жданов Г. Н. – М., 2007. – 50 с.

145. Жлоба, А. А. Нарушение мозгового обмена при расстройствах кровообращения и их коррекция кавинтоном / А. А. Жлоба, В. В. Никитина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 4. – с. 67-69.
146. Заболотских, И. Б. Физиологические основы различий функциональных состояний у здоровых и больных лиц с разной толерантностью к гиперкапнии и гипоксии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Заболотских И. Б. – СПб., 1993. – 296 с.
147. Зарубина, И. В. Молекулярная фармакология антигипоксантов / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. – СПб. : ООО «Изд-во Н.-Л.», 2004. – 368 с.
148. Зарубина, И. В. Нейропептиды как корректоры функционально-метаболических нарушений при ишемии головного мозга / И. В. Зарубина, Т. В. Павлова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 2. – с. 20-33.
149. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения в неврологической практике / В. В. Захаров // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 5. – с. 4-9.
150. Захаров, В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : методическое пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М., 2005. – 46 с.
151. Захаров, В. В. Опыт применения натурального комплексного препарата «Мемория» при дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями / В. В. Захаров, А. Б. Локшина // Неврологический журнал. – 2005. – № 5. – с. 26-29.
152. Захарова, Н. Ю. Физиологические особенности variability ритма сердца в разных возрастных группах /

- Н. Ю. Захарова, В. П. Михайлов // Вестник аритмологии. – 2003. – № 31. – с. 37-45.
153. Зверева, З. Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / З. Ф. Зверева, Н. П. Ванчакова, Н. Н. Золотарева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 2. – с. 15-18.
154. Зимовина, У. В. Синдром психовегетативной дизрегуляции у женщин в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.13 / Зимовина У. В. – Пермь, 2007. – 23 с.
155. Зиновьева, Г. А. Дисциркуляторная энцефалопатия при сочетанной патологии магистральных артерий головы (клинико-инструментальное исследование) / Г. А. Зиновьева, Л. А. Гизатулина и др. // Клиническая неврология. – 2011. – № 2. – с. 3-6.
156. Зозуля, Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – М. : Знание, 2000. – 225 с.
157. Зуйкова, А. А. Методология и теоретические основы комплексного анализа адаптационных возможностей организма человека при стрессовых ситуациях различного генеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 05.13.01 / Зуйкова А. А. – Воронеж, 2006. – 49 с.
158. Иванникова, Н. О. Эмоциональный стресс в развитии экспериментального геморрагического инсульта у крыс с различной стресс-устойчивостью / Н. О. Иванникова //

Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 10, вып. 2. – с. 39-46.

159. Иванова, Е. А. Изменения лимфоидных структур двенадцатиперстной кишки у крыс с различной поведенческой активностью под влиянием пептида, вызывающего дельта-сон, и при воздействии острого эмоционального стресса / Е. А. Иванова, Е. В. Коплик // Морфология. – 2010. – № 2. – с. 38-43.
160. Иванова, С. А. Применение нейрометаболического протектора цитофлавина в терапии пограничных нервно-психических расстройств / С. А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 2 (40). – с. 101-103.
161. Иллариошкин, С. Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии / С. Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2007. – № 2. – с. 34-40.
162. Илюха, В. А. Антиоксидантные ферменты в физиологической адаптации млекопитающих (сравнительно-видовой, онтогенетический и прикладной аспекты) : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.13 / Илюха В. А. – Сыктывкар, 2004. – 34 с.
163. Кабанов, А. А. Применение фезама у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения / А. А. Кабанов // Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9, № 2. – (вкладка).
164. Кадыков, А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шапаронова. – СПб. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 236 с.
165. Кадыков, А. С. Лечение и профилактика хронических сосудистых заболеваний головного мозга / А. С.

- Кадыков, Н. В. Шахпаронова // *Consilium Medicum*. – 2007. – № 2. – с. 4-12.
166. Кадыков, А. В. Значение показателей variability ритма сердца при цереброваскулярной патологии и других заболеваниях нервной системы / А. В. Кадыков // *Клиническая неврология*. – 2007. – № 4. – с. 37-42.
167. Кадыков, А. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2010. – № 3. – с. 12-17.
168. Кадыков, А. С. Комплексное лечение хронических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий) / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 1. – с. 5-8.
169. Калашникова, Л.А. Особенности локализации и патогенеза инфаркта мозга в каротидном бассейне у больных с артериальной гипертензией в сочетании с атеросклерозом /Л.А. Калашникова // *Журн. невропат. и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 1988. – № 1. – с. 28–29.
170. Калвиньш, И. Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания / И. Я. Калвиньш // *Цереброкардиальная патология – новое в диагностике и лечении : материалы 3-го Международного симпозиума, 2001 г., Москва*. – М., 2001. – с. 3-20.
171. Калягин, В. А. Логопсихология : учебное пособие для студентов ВУЗов / В. А. Калягин, Т. С. Овчинникова. – М. : Академия, 2006. – 320 с.

172. Камчатнов, П. Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения – возможности метаболической терапии / П. Р. Камчатнов. – М. : Медицина, 2008. – 39 с.
173. Камчатнов, П. Р. Аутоантитела к глиальному фибриллярному белку у больных с различными формами цереброваскулярной патологии / П. Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 11. – с. 58-61.
174. Камчатнов, П. Р. Вертебрально-базилярная недостаточность / П. Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 9. – с. 3-8.
175. Капица, С. П. Синергетика и прогнозы будущего / С. П. Капица, С. П. Курдюмов, Г. Г. Малинецкий. – М. : Изд-во УРСО, 2003. – 284 с.
176. Карасева, Ю. В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины : дис. ... д-ра мед. наук : 05.13.01 / Карасева Ю. В. – Тула, 2003. – 330 с.
177. Каркищенко, В. Н. Фармакологический анализ и регуляция адаптогенеза при комбинированном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.25 / Каркищенко Владислав Николаевич. – М., 2005. – 49 с.
178. Карнеев, А. Н. Церебральная резистентность к окислительному стрессу у больных хронической ишемией мозга : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Карнеев А. Н. – М., 2007. – 50 с.
179. Карпов, С. М. Кардиоинтервалография в оценке механизмов адаптации у детей после черепно-мозговой травмы / С. М. Карпов // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2008. – № 2. – с. 34-36.

180. Карпова, Е. Л. Сравнительная стресс-протекторная эффективность растительных адаптогенов и синтетических пептидов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Карпова Евгения Леонидовна. – СПб., 2002. – 24 с.
181. Касаткин, Д. С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов / Д. С. Касаткин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 9. – с. 103-107.
182. Ким, Т. К. Влияние дельтарана на медиаторный баланс мозга молодых и старых крыс с леволатеральным профилем в условиях окклюзии сонных артерий / Т. К. Ким // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 2. – с. 138-142.
183. Кислицын, А. Н. Функциональное состояние организма человека на различных этапах адаптации / А. Н. Кислицын, О. В. Литвинова // Вестник восстановительной медицины. – 2005. – № 3 (13). – с. 4-7.
184. Ключев, В. М. Психофизиологические особенности больных ишемической болезнью сердца, характер и степень поражения коронарного русла, биохимические механизмы адаптации в условиях операционного стресса / В. М. Ключев, А. О. Данько // Кардиология. – 2004. – № 3. – с. 25-29.
185. Коженко, С. Н. Оптимизация фармакотерапии пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения на основе комплексного изучения адаптационных механизмов : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Коженко С. Н. – Смоленск, 2006. – 156 с.
186. Коконова, Д. Н. Иммуотропный эффект цитофлавина у больных алкоголизмом / Д. Н. Коконова, А. А. Ляшенко // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 1. – с. 156-160.

187. Кокс, Т. Стресс : пер. с англ. / Т. Кокс. – М. : Медицина, 1981. – 216 с.
188. Колесниченко, Л. С. Система глутатиона эритроцитов и плазмы крови при инсультах и дисциркуляторной энцефалопатии / Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2007. – № 4. – с. 454–460.
189. Колтовер, А.Н. Гипертоническая ангио-энцефалопатия в патологоанатомическом аспекте / А.Н. Колтовер, И.Г. Людковская, Т.С. Гулевская // Ж. невропат, и психиатр,-1984.-№ 7.-с.1016-1020
190. Колтовер, А.Н. Гипертоническая ангиопатия головного мозга. / А.Н. Колтовер, В.А. Моргунов, И.Г. Людковская // Архив патологии.- 1986.- №11.-с. 34-39
191. Конорова, И. Л. Профилактика препаратом «Дельтаран» негативных последствий перенесенного эмоционального стресса при последующей церебральной ишемии у низкорезистентных животных / И. Л. Конорова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 5. – с. 499-502.
192. Конорова, И. Л. Утрата нейропротекторной активности циркулирующей в плазме крови ДНК при церебральной ишемии / И. Л. Конорова, К. В. Глебова, Г. В. Байдакова и др. // Материалы X Всерос. съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – с. 90.
193. Конорова, И. Л. Снижение коллатерального цереброваскулярного резерва при эмоциональном стрессе ухудшает исход последующего ишемического инсульта в эксперименте / И. Л. Конорова, Д. Д. Мацевский // Материалы X Всерос. съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – с. 91.

194. Коплик, Е. В. Дельта-сон индуцирующий пептид и препарат дельтаран: потенциальные пути антистрессовой протекции / Е. В. Коплик, П. Е. Умрюхин, И. Л. Конорова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 12. – с. 50-54.
195. Коплик, Е. В. Дельтаран облегчает ишемию головного мозга при стрессорных нагрузках / Е. В. Коплик, И. В. Ганнушкина, И. Л. Конорова и др. // Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 2. – с. 18-23.
196. Корженевский, Д. А. Определение фосфолипидного состава эритроцитов человека в норме методом ВЭЖХ с детектором светорассеяния / Д. А. Корженевский, А. А. Селищева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 4. – с. 473-476.
197. Корсакова, Н. К. Компенсаторные возможности саморегуляции мнестической деятельности в позднем возрасте / Н. К. Корсакова, Е. Ю. Балашова // Журнал социальной и клинической психиатрии. – 2007. – Т. 17, № 2. – с. 10-13.
198. Корягин, А. С. Исследование адаптогенных свойств животных ядов к действию повреждающих факторов (на примере ионизирующей радиации) / А. С. Корягин, Е. А. Ерофеева // Поволжский экологический журнал. – 2004. – № 2. – с. 173-182.
199. Косолапов, В. А. Антиоксидантные средства: стратегия отбора, перспективы применения : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.25 / Косолапов Вадим Анатольевич. – Волгоград, 2005. – 303 с.
200. Котов, А. В. Регуляторные пептиды в системных механизмах целенаправленного поведения: опыт изучения

- физиологической активности / А. В. Котов // Вестник РАМН. – 2005. – № 8. – С. 30-36.
201. Кочетков, А. Г. Живые системы : учебное пособие / А. Г. Кочетков, И. Г. Стельникова. – 2-е изд., испр. и доп. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2003. – 99 с.
202. Кочетков, А. Г. Адаптационный процесс: общие закономерности, диагностика и коррекция величины воздействия / А. Г. Кочетков, О. В. Бирюкова // Нижегородский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – с. 56-64.
203. Кошелев, В.Б., Перестройка структуры сосудистого русла при разных функциональных состояниях организма/ В. Б. Кошелев, И.Родионов, Т.Вакулина, В.Пинелис // Успехи физиологических наук. — 1991. — Т.22, №3. — с.41–60.
204. Крыжановский, Г. Н. Патологические системы в ЦНС / Г. Н. Крыжановский // Вестник РАМН. – 2001. – № 11. – с. 12-15.
205. Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляторная патология : руководство для врачей и биологов / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 2002. – 632 с.
206. Крылин, В. В. Катехоламины: биосинтез (лекция) / В. В. Крылин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 3. – с. 21-35.
207. Крылов, В. Н. Электрофоретическая подвижность эритроцитов и стресс / В. Н. Крылов, А. В. Густов, А. В. Дерюгина // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 6. – с. 108-111.
208. Крылов, В. Н. Подвижность и морфометрия эритроцитов крыс при стрессовых воздействиях / В. Н.

- Крылов, А. В. Дерюгина, С. Н. Плескова // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 4. – с. 23-26.
209. Крылов, В. Н. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов и липидного спектра их мембран при различных стрессовых воздействиях / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, А. А. Гришина // Гематология и трансфузиология – 2010. – № 3. – с. 40–44.
210. Кулеш, С. Д. Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта / С. Д. Кулеш, С. А. Лихачев, Н. А. Филина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 1. – с. 14-19.
211. Куликов, В. П. Реакция мозговой гемодинамики на сочетанные стрессовые воздействия / В. П. Куликов, В. Н. Гречишников, М. В. Сидор // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 1. – с. 7-8.
212. Кулинский, В. И. Новые пути защиты головного мозга от глобальной ишемии / В. И. Кулинский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2006. – № 17. – с. 77-86.
213. Куттубаев, О. Т. Оптимизация прерывистой (флюктуационной) высокогорной адаптации, профилактика и коррекция ее расстройств : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06, 14.00.17 / Куттубаев О. Т. – СПб., 1999. – 32 с.
214. Кухтевич, В. В. «Отступные» организма от более тяжелых болезней, компенсаторно-приспособительные реакции при хронических болезнях / В. В. Кухтевич // Медицинская кафедра. – 2002. – № 3. – с. 108-114.
215. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении

- / О. С. Левин // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 8, № 8. – с. 72-79.
216. Левин, Я. И. Клиническая сомнология: проблемы и решения / Я. И. Левин // *Неврологический журнал*. – 2004. – Т. 9, № 4. – с. 1-12.
217. Левченкова, О. С. Изучение антигипоксической активности химических производных природных антиоксидантов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Левченкова О. С. – Смоленск, 2006. – 21 с.
218. Линник, С. А. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С. А. Линник, Е. Н. Наурбиева, Е. П. Пономарева // *Клиническая медицина*. – 2006. – № 1. – с. 31-34.
219. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология : учебник : в 2 т. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – Т. 1. – 752 с.
220. Лукьянова, Л. Д. Функционально-метаболические особенности животных с различной индивидуальной резистентностью к гипоксии / Л. Д. Лукьянова // *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты* / Под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. – М. - Воронеж : Изд-во «Истоки», 2004. – с. 156-159.
221. Лукьянова, Л. Д. Эффективность и механизм действия различных типов гипоксических тренировок. Возможность их оптимизации / Л. Д. Лукьянова // *Патогенез*. – 2008. – № 3. – с. 32-36.
222. Лукьянова, Л. Д. Сигнальная функция митохондриального ферментного комплекса II при гипоксии и

адаптации / Л. Д. Лукьянова, Т. А. Цыбина, А. М. Дудченко // Патогенез. – 2008. – № 3. – с. 74.

223. Лукьянова, Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 1. – с. 3-19.
224. Луцкий, И. С. Психоэмоциональное напряжение как фактор риска цереброваскулярной патологии у машинистов локомотивов / И. С. Луцкий, С. К. Евтушенко, Е. В. Бачурина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». Спецвыпуск // Цереброваскулярная патология и инсульт : материалы II Российского конгресса, 2007 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – с. 320.
225. Луцкий, М. А. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс / М. А. Луцкий, Р. В. Тонких, А. П. Анибал // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 5, вып. 2. – с. 73-81.
226. Людковская, И.Г. // Очерки по патологии нервной системы / Под ред. Ю.А.Медведева, Д.Е. Мацко. — СПб., 1996. — с.145 — 159
227. Мадаева, И. М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Мадаева Ирина Михайловна. – Иркутск, 2009. – 39 с.
228. Маджидов, Н. М. Клиническая эффективность сермиона в лечении сосудисто-мозговой недостаточности / Н. М. Маджидов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С.

- Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2002. – № 6. – с. 57-60.
229. Макарова, Л. М. Изучение противогипоксической активности глицина и его фосфорилированного производного / Л. М. Макарова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – с. 71-73.
230. Макарова, Л. М. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга / Л. М. Макарова, В. Е. Погорелый // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 6. – с. 24-26.
231. Максимова, М. Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе / М.Ю. Максимова.- автореф. дис. _ д-ра мед. наук: 14.00.13. - М., 2002. - 50с.
232. Максудов, Г. А. Дисциркуляторная энцефалопатия / Г. А. Максудов // Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е. В. Шмидта. – М. : Медицина, 1975. – с. 501-542.
233. Малюгина, Т. Н. Адаптационные возможности гормональной системы у пациентов после перенесенной дифтерии / Т. Н. Малюгина // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, Приложение № 1. – с. 129.
234. Манодж, Э. Б. Адаптация и гемодинамика большого и малого кругов кровообращения у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Манодж Э. Б. – Иваново, 1998. – 22 с.
235. Маньков, Ю. У. Психофизиологические механизмы адаптации человека в пред- и послеоперационном периоде :

- автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.17, 14.00.16 / Маньков Ю. У. – М., 1992. – 38 с.
236. Мартынов, М. Ю. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность и ишемический инсульт : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Мартынов Михаил Юрьевич. – М., 2000. – 45 с.
237. Мартынова, Г. И. Клинико-иммунологические сопоставления при хронической ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза / Г. И. Мартынова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2001. – № 2. – с. 40-44.
238. Мартюшев-Поклад, А. В. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств / А. В. Мартюшев-Поклад, Т. А. Воронина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2, № 4. – с. 15-25.
239. Маслов, Л. Н. Антиаритмическая активность фитоадаптогенов при кратковременной ишемии-реперфузии сердца и постинфарктном кардиосклерозе / Л. Н. Маслов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 3. – с. 303-306.
240. Машина, С. Ю. Адаптация к гипоксии предупреждает нарушения мозгового кровообращения при нейродегенеративном повреждении / С. Ю. Машина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 8. – с. 43-48.
241. Медицинский препарат антистрессового, стресс-протекторного и ноотропного действия, способ профилактики и лечения стрессовых состояний и способ повышения

- умственной работоспособности : пат. Рос. Федерации : 2025124 (13) С1 / Комиссарова И.А., Гудкова Ю.А., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Татьяна Тихоновна; Бурбенская Наталья Михайловна; заявитель и патентообладатель Комиссарова Ирина Алексеевна; Гудкова Юлия Васильевна; Солдатенкова Татьяна Дмитриевна; Кондрашова Татьяна Тихоновна; Бурбенская Наталья Михайловна – № 2025124; заявл.11.12.1992; опубл. 30.12.1994, Изобретения, открытия
242. Меерсон, Ф. З. О «цене» адаптации / Ф. З. Меерсон // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1986. – № 3. – с. 9-19.
243. Меерсон, Ф. З. Защита сердца от ишемических повреждений: роль стресс-лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда / Ф. З. Меерсон // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 5. – с. 49-59.
244. Менджерицкий, А. М. Адаптогенный эффект дельтарана в модели окклюзии сонных артерий / А. М. Менджерицкий, Г. В. Карантыш, И. Л. Краснова // Нейрохимия. – 2007. – № 2. – с. 81-92.
245. Мильчаков, В. И. Оценка динамики послеоперационного восстановления по свободнорадикальным свойствам крови / В. И. Мильчаков // Патогенез. – 2008. – № 3. – с. 75-76.
246. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2002. – 290 с.
247. Моргунов, В.А. Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе

- (патогенез и критерии морфологической диагностики) / В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская // Патологическая анатомия хирургических заболеваний нервной системы. Научные труды. - СПб.: Изд. СПНХИ им. проф. А.Л.Поленова.- 1991.- с. 136–147
248. Мороз, М. П. Экспресс-диагностика функционального состояния и работоспособности: методическое руководство / М. П. Мороз. – СПб. : ГМНПП «Иматон», 2003. – 54 с.
249. Морозов, В. Н. Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции : дис. ... д-ра биол. наук : 05.13.09. / Морозов В.Н. – Тула, 1999. – 412 с.
250. Мункаева, Д. М. Гематологические показатели и состояние неспецифической резистентности организма у коренных жителей республики Алтай, проживающих в различных климатогеографических зонах : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16, 03.00.13 / Мункаева Д. М. – Томск, 2003. – 22 с.
251. Мурзахметова, М. К. Эффект гипоксии, гипоксии в сочетании с гиперкапнией и природных антиоксидантов в повышении резистентности взрослого и растущего организма к стрессу / М. К. Мурзахметова, Н. И. Михалкина, В. К. Турмухамбетова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – с. 292-293.
252. Надирадзе, З. З. Цитофлавин как дополнительный метод защиты при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, И. А. Каретников // Общая реаниматология. – 2006. – № 3. – с. 28-32.
253. Нарыжная, Н. В. Антиаритмические эффекты адаптации к гипоксии и стрессу реализуются через различные

- типы опиоидных рецепторов / Н. В. Нарыжная // Патогенез. – 2008. – № 3. – с. 78.
254. Науменко, Е. В. Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса / Е. В. Науменко, М. Вигаш, А. Л. Поленов и др. – Новосибирск : Наука. Сиб. отд-ие, 1990. – 230 с.
255. Неврология : национальное руководство / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой и др. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с.
256. Николаев, В. И. О центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Николаев В. И. – СПб., 1997. – 363 с.
257. Николаев, В. И. Дисгормональные изменения в условиях эмоционального стресса у людей в зависимости от типа темперамента / В. И. Николаев, Е. Ю. Горнушкина // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2005. – № 2 (14). – С. 60-63.
258. Николис, Г. Познание сложного / Г. Николис, И. Р. Пригожий. – М. : Едитореан УРСС, 2003. – 237 с.
259. Нифонтов, Е. М. Жизнеспособный дисфункционирующий миокард. Диагностика, прогностическое значение и возможности патогенетического лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 // Нифонтов Евгений Михайлович. – СПб., 2003. – 29 с.
260. Нурбаков, А. А. Влияние дельта-сониндуцирующего пептида на уровень экспрессии белка теплового шока 70 КД в клетках линии K562 / А. А. Нурбаков, И. И. Михалева, А. М. Сапожников // Бюллетень

экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 1. – с. 40-42.

261. Обут, Т. А. Пролонгированный лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерона-сульфата / Т. А. Обут, М. В. Овсяюкова, О. П. Черкасова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 5. – с. 507-510.
262. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на неё факторы / Р.Г. Оганов //Кардиология, -1994.-№3.-с.80-83
263. Одинак, М. И. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия: дифференцированный подход / М. И. Одинак, И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский. – СПб. : Изд-во ВМедА, 2002. – 76 с.
264. Одинак, М. М. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии / М. М. Одинак, И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский. – СПб. : Изд-во ВМедА, 2005. – 192 с.
265. Осиев, А. Г. Стенозы сонных артерий: взгляд интервенционного кардиолога / А. Г. Осиев, Д. А. Редькин // Consilium medicum. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 97-102.
266. Очерки ангионеврологии / Под ред. З. А. Суслиной. – М. : Атмосфера, 2005. – 467 с.
267. Павлов, А. Д. Стресс и болезни адаптации / А. Д. Павлов. – М. : Практическая медицина, 2012. – 297 с.
268. Павлова, Т. В. Фармакологическая коррекция пептидами функционально-метаболических нарушений головного мозга в постишемическом периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Павлова Татьяна Владимировна. – СПб., 2008. – 22 с.

269. Панин, Л. Е. Энергетические аспекты адаптации / Л. Е. Панин. – Л. : Медицина, 1978. – 192 с.
270. Панин, Л. Е. Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении / Л. Е. Панин, В. П. Соколов. – Новосибирск : Наука, 1981. – 225 с.
271. Патологическая физиология : учебник для медицинских ВУЗов / Под ред. А. Д. Адо, М. А. Адо, В. И. Пыцкого, Г. В. Порядина, Ю. А. Владимирова. – М. : Триада-Х, 2002. – 616 с.
272. Патофизиология // Под ред. В. Шанина. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2005. – 639 с.
273. Петров, Р. В. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях : методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения / Р. В. Петров // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51-62.
274. Пешкова, И. А. Функционально-адаптационные возможности женского организма при гиперпластических процессах эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.13, 14.00.01 / Пешкова И.А. – Краснодар, 2004. – 20 с.
275. Подсевакин, В. Г. Нейроиммунное реагирование при невротических расстройствах у пожилых больных / В. Г. Подсевакин // Клиническая геронтология. – 2007. – № 8. – С. 15-18.
276. Потиевская, В. И. Особенности кинетики кислородного метаболизма при адаптации пациентов с заболеваниями внутренних органов к гипоксии / В. И. Потиевская, Б. Г. Потиевский // Патогенез. – 2008. – № 3. – С. 37-39.

277. Преображенская, И. С. Ноотропные препараты в гериатрической практике / И. С. Преображенская // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 5, № 12. – С. 256-261.
278. Преснухина, Н. Г. Структурно-функциональное состояние эритроцитов при псориазе и КВЧ-воздействии : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13, 03.00.04 / Преснухина Наталья Геннадьевна. – Нижний Новгород, 2005. – 20 с.
279. Прозорова, Л. П. Диагностика состояния компенсаторно-приспособительных механизмов у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Л. П. Прозорова, В. А. Илюхина, А. А. Скоромец // Нейроиммунология : материалы 11 Всерос. конф., 2001, Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во ВМедА, 2002. – с. 236.
280. Путилина, М. В. Современные представления о ноотропных препаратах / М. В. Путилина // Лечащий врач. – 2006. – № 5. – с. 9-14.
281. Путилина, М. В. Предикторы эффективности препарата акатинол (мемантин) у пациентов с хронической ишемией головного мозга / М. В. Путилина, Д. В. Гришин, Н. В. Громадская // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 7. – с. 59-64.
282. Путилина, М. В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: руководство для врачей / М. В. Путилина. – М., 2011. – 143 с.
283. Путилина, М. В. Хроническая ишемия мозга. Важность симптоматической терапии в повышении качества жизни больных / М. В. Путилина // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 4. – с. 71-75.

284. Пшенникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 3. – с. 20-26.
285. Радыш, Б. Б. Адаптационные возможности организма при спондилогенной вертебробазилярной недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Б. Б. Радыш. – М., 2001. – 33 с.
286. Расулова, М. М. Роль психосоциальных факторов в состоянии здоровья и патологии сердечно-сосудистой системы / М. М. Расулова // Паллиативная медицина и реабилитология. – 2003. – № 1. – с. 43-48.
287. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : Медиасфера, 2006. – 312 с.
288. Романова, Г.А. Дизрегуляция когнитивных функций при локальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс / Г. А. Романова, Ф. М Шакова // Нейронауки. – 2006. – № 3. – с. 10-16.
289. Романова, Е. Б. Иммунофизиологические механизмы поддержания гомеостаза организма в условиях воздействия стрессорных факторов среды обитания : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.13 / Романова Елена Борисовна. – Нижний Новгород, 2008. – 48 с.
290. Руденко, А. Е. Новый подход к лечению нарушения сна у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / А. Е. Руденко, Л. М. Башкирова // Врачебное дело. – 2003. – № 2. – с. 55-59.

291. Румянцева, С. А. Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга / С. А. Румянцева, Е. В. Силина. — М. : Медицинская книга, 2007. — 60 с.
292. Румянцева, С. А. Нейропротекция при сосудистых заболеваниях мозга / С. А. Румянцева, Е. В. Силина. — М. : Медицинская книга, 2008. — 20 с.
293. Румянцева, С. А. Проблемы профилактики ишемии мозга у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Взгляд невролога / С. А. Румянцева, С. П. Свищева, О. Р. Кузнецова, Е. В. Силина // Атмосфера. Нервные болезни. — 2009. — № 2. — с. 3-6.
294. Румянцева, С. А. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев и др. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : МИГ «Медицинская книга», 2011. — 176 с.
295. Рунова, Е. В. Применение метода дискретного вейвлет-преобразования для анализа кардиоинтервалограмм, включающих переходный процесс / Е. В. Рунова, И. В. Мухина // Сборник научных трудов IV Всерос. симпозиума с междунар. участием «Медленные колебательные процессы в организме человека: теория и практическое применение» и II Междисциплинарной школы-семинара «Нелинейная динамика в физиологии и медицине» : тез. конф., 2005, Новокузнецк. — Новокузнецк, 2005. — с. 90-94.
296. Рунова, Е. В. Вейвлет — анализ variability сердечного ритма в оценке функционального состояния регуляторных систем организма человека : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Рунова Екатерина Владимировна. — Нижний Новгород, 2008. — 24 с.

297. Рыбак, В. А. Применение цитофлавина в комплексном лечении мигрени / В. А. Рыбак, С. С. Бушкова // Лекарственный вестник. – 2006. – № 6. – с. 17-22.
298. Рязанцева, Н. В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 1. – с. 53-65.
299. Сазонтова, Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов - равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – с. 2-17.
300. Сальникова, Г. С. Факторы, определяющие качество жизни у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и их коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Сальникова Галина Сергеевна. – М., 2003. – 23 с.
301. Самойлов, М. О. Мозг и адаптация (молекулярно-клеточные механизмы) / М. О. Самойлов. – СПб. : ИНФРАН, 1999. – 216 с.
302. Самохвалова, Е. В. Ишемический инсульт и вариабельность сердечного ритма : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Самохвалова Е. В. – М., 2007. – 30 с.
303. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медицина, 1960. – 254 с.
304. Селье, Г. На уровне целого организма / Г. Селье. – М. : Медицина, 1972. – 121 с.
305. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М. : Прогресс, 1979. – 122 с.
306. Сидоренко, Г. И. Кибернетика в кардиологии (вчера, сегодня, завтра) / Г. И. Сидоренко // Терапевтический архив. – 2004. – № 8. – с. 5-9.

307. Сидоренко, Г. И. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекондиционирования) / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова, Ю. П. Островский // Кардиология. – 2006. – № 3. – с. 19-24.
308. Сидоренко, Г. И. «Резерв адаптации» – ключевое понятие для анализа кардиологических синдромов / Г. И. Сидоренко // Кардиология. – 2011. – № 2. – с. 67-69.
309. Сидорова, О. П. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани / О. П. Сидорова, С. В. Котов, Н. М. Поплавская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 5. – с. 94-96.
310. Сидорова, С. А. Восстановительный период ишемического инсульта (особенности межполушарной асимметрии) / С. А. Сидорова, А. В. Завьялов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 4. – с. 25-28.
311. Симоненко, В. Б. Совершенствование профилактики инсульта требует пересмотра концепции факторов риска / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков, Б. С. Виленский // Неврологический журнал. – 2006. – № 2. – с. 39-44.
312. Симоненко, В. Б. Превентивная кардионеврология / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков. – СПб. : ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2008. – 224 с.
313. Скворцова, В. И. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта / В.И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – № 4. – с. 22-27

314. Скворцова, В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / В. И. Скворцова // Врач. – 2004. – № 6. – с. 26-32.
315. Скворцова, В. И. Проблема инсульта в Российской Федерации / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Н. Ю. Айриян // Сердце. – 2005. – № 6. – с. 309-311.
316. Скоромец, А. А. Рациональный подход к сосудистой терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения / А. А. Скоромец, Е. В. Мельникова, Р. В. Голикова // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 1. – с. 29-31.
317. Скоромец, А. А. Клинико-иммунологическая характеристика хронической ишемии мозга в динамике лечения кортексином / А. А. Скоромец, М. М. Дьяконов, И. П. Павлов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2005. – Т. 105, № 8. – с. 36–40.
318. Скоромец, А. А. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта / А. А. Скоромец, В. В. Ковальчук // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 2. – с. 21-24.
319. Словарь физиологических терминов / Отв. редактор академик О. Г. Газенко. – М. : Наука, 1987. – 446 с.
320. Слюсарь, Т. А. Нейроиммунные соотношения у мужчин и женщин на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / Т. А. Слюсарь // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». Спецвыпуск // Цереброваскулярная патология и инсульт : материалы II Российского конгресса, - СПб., 2007. – с. 368.
321. Смирнов, А. А. Морфологические изменения неокортекса крыс в условиях циркуляторной гипоксии и при

- её коррекции церулоплазмином / А. А. Смирнов, А. В. Густов // Нижегородский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – с. 35-38.
322. Смирнов, А. А. Эффективность применения донормила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией / А. А. Смирнов, А. В. Густов, О. Ю. Желтова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 3. – с. 56-57
323. Смирнова, М.Ю. Депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией / М.Ю. Смирнова, А.Н. Боголепова, Е.И. Гусев // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород, 2012.- с.153
324. Смулевич, А. Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи) / А. Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – с. 36-45.
325. Смышляева, О. М. Вариабельность ритма сердца у больных дисциркуляторной энцефалопатией / О. М. Смышляева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – с. 800-803.
326. Соловьева, Э. Ю. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга / Э. Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 6. – с. 37-42.
327. Соловьева, Э. Ю. Хроническая ишемия мозга и окислительный стресс. Клинико-патогенетические и прогностические аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Соловьева Элла Юрьевна. – М., 2009. – 50 с.

328. Сорокоумов, В. А. Первичная и вторичная профилактика инсультов : методические рекомендации / В. А. Сорокоумов – СПб., 2000. – 32 с.
329. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В. Н. Штока, О. С. Левина. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 520 с.
330. Стародубцева, М. Н. Механические свойства мембран эритроцитов человека при действии пероксинитрита / М. Н. Стародубцева, Т. Г. Кузнецова, С. Н. Черенкевич // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 2. – с. 227-230
331. Старчина, Ю. А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение / Ю. А. Старчина, В. А. Парфенов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 12. – с. 1650-1652.
332. Старых, Е. В. Эпилепсия и неспецифическая резистентность : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Старых Елена Владимировна. – М., 2003. – 48 с.
333. Судаков, К. В. Пептид, вызывающий дельта-сон, в церебральных механизмах эмоционального стресса / К. В. Судаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2003. – Т. 39, № 6. – с. 598-608.
334. Судаков, К. В. Индивидуальность эмоционального стресса / К. В. Судаков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – № 2. – с. 4-12
335. Судаков, К. В. Итоги и перспективы развития теории функциональных систем / К. В. Судаков // Вестник РАМН. – 2009. – № 8. – с. 3-11.

336. Суслина, З. А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Суслина Зинаида Александровна. – М., 1990. – 339 с.
337. Суслина, З.А. Проблемы лечения ишемического инсульта / З.А. Суслина, Л.А. Гераскина // Клиническая фармакология и терапия.- 1996.- № 4.-с.80-83
338. Суслина, З. А. Антитромботическая терапия в ангионеврологии / З. А. Суслина, М. М. Танашян. – М. : Медицинская книга, 2004. – 110 с.
339. Суслина, З. А. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии – хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) / З. А. Суслина, А. И. Федин, С. А. Румянцева и др. // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2005. – Т. 3, № 6. – с. 7-14.
340. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З. А. Суслина, Ю. А. Варакин, Н. В. Верещагин. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
341. Суслина, З. А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы / З. А. Суслина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 1. – с. 10-16.
342. Суслина, З. А. Коррекция астеноневротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования) / З. А. Суслина // Поликлиника. – 2007. – № 1. – с. 4-8.
343. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь / З. А. Суслина // Журнал неврологии и

психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». Спецвыпуск // Цереброваскулярная патология и инсульт : материалы II Российского конгресса, 2007 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – с. 36-38.

344. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика / З. А. Суслина, Ю. А. Варакин, Н. В. Верещагин. – 2-е изд., доп. и перераб. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 325 с.
345. Суслина, З. А. Проблема резистентности к антиагрегатным препаратам у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / З. А. Суслина, М. М. Танащян, М. А. Домашенко // Вестник Российской АМН. – 2011. – № 7. – с. 3-7.
346. Сычев, Д. А. Пирацетам и пирацетамоподобные препараты: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, К. В. Герасимова, В. А. Отделенов // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 15. – с. 957-962.
347. Тадевосян, А. С. Практическая стрессология. Пограничная медицина / А. С. Тадевосян. – М. : Литтерра, 2011. – 368 с.
348. Танащян, М. М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии / М. М. Танащян // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 2. – с. 29-33.
349. Танащян, М. М. Профилактика ишемических инсультов у пациентов с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы / М. М. Танащян, О. В. Лагода, М. А. Домашенко // Атмосфера. Нервные болезни. – 2008. – № 1. – с. 2-6.

350. Татаренко, С. А. Состояние центральной вегетативной регуляции ритма сердца и дыхания у больных с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Татаренко Сергей Александрович. – Пермь, 2008. – 173 с.
351. Тимофеева, Н. О. Нейронная организация индивидуальных форм адаптивного поведения : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.13 / Тимофеева Н.О. – М., 2002. – 54 с.
352. Толоконин, А. О. Разработка и обоснование диагностического комплекса для оценки функциональных резервов организма в практике восстановительной медицины : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.51 / Толоконин А. О. – М., 2007. – 22 с.
353. Тотолян, А. А. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / А. А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 5. – с. 21-43.
354. Трошин, В. Д. Сосудистые заболевания нервной системы : руководство / В. Д. Трошин, А. В. Густов, А. А. Смирнов. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2006. – 538 с.
355. Трошин, В. Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика / В. Д. Трошин. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 784 с.
356. Удут, В. В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях / В. В. Удут, Г. А. Попова, Е. В. Бородулина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 11. – с. 528-531.

357. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. – М.-Иваново: Изд-во МИК, 2004. – 496 с.
358. Умрюхин, П. Е. Центральные механизмы стресспротективного действия пептида, вызывающего дельта-сон : автореф. дис. ... д-ра мед наук : 03.00.13 / Умрюхин Павел Евгеньевич. – Рязань, 2007. – 46 с.
359. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова – М. : Эхо, 2009. – Вып. X. – 896 с.
360. Федин, А. И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А. И. Федин // Атмосфера: Нервные болезни. – 2002. – № 1. – с. 15-18.
361. Федин, А. И. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) / А. И. Федин // Врач. – 2006. – № 13. – с. 13-23.
362. Федин, А. И. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / А. И. Федин, М. Р. Кузнецов, Н. Ф. Берестень и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 1. – С. 68-73.
363. Федорова, В. И. Роль психовегетативных расстройств в развитии и течении артериальной гипертонии и нарушений ритма сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13, 14.00.06 / Федорова Вера Ивановна. – М., 2009. – 50 с.
364. Фокин, В. Ф. Нейрофизиологические механизмы функциональной межполушарной асимметрии в норме и у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга / В. Ф. Фокин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С.

- Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». Спецвыпуск // Цереброваскулярная патология и инсульт : материалы II Российского конгресса, 2007 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – с. 385-386.
365. Фонякин, А. В. Гемодинамическая оценка пароксизмальных нарушений ритма и эпизодов немой ишемии миокарда у больных с ишемическим инсультом (применение бимониторирования ЭКГ и АД) / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, З.А. Суслина.- :Вестник аритмологии.- N19.- 2000.- с. 36-41
366. Фонякин, А. В. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии / А. В. Фонякин, В. В. Машин, Л. А. Гераскина, В. Вл. Машин // Consilium medicum. – 2012. – Т. 4, № 2. – с. 5-9.
367. Хасанов, Н. Р. Генотипы, ассоциированные с различной скоростью Na^+/Li^+ –противотранспорта в мембране эритроцита / Н. Р. Хасанов, Д. Р. Хасанова, Э. М. Мухутдинова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – с. 9-12.
368. Хасанова, Д. Р. Особенности ишемического инсульта у больных с различной скоростью Na^+/Li^+ противотранспорта в мембране эритроцита / Д. Р. Хасанова // Практическая медицина. – 2007. – № 3 (22). – с. 7-9.
369. Хасанова, Д. Р. Опыт лечения ишемического инсульта с применением современных технологий в условиях межрегионального клинико-диагностического центра / Д. Р. Хасанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». Спецвыпуск // Цереброваскулярная патология и инсульт : материалы II

Российского конгресса, 2007 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – с. 54-58.

370. Хаспекова, Н. Б. Регуляция variability ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга : дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.13 / Хаспекова Н. Б. – М., 1996. – 236 с.
371. Холин, А. В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы : руководство для врачей / А. В. Холин. – СПб. : Гиппократ, 1999. – 192 с.
372. Хорват, Ш. Кавинтон в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения / Ш. Хорват // Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9, № 4. – с. 39-46.
373. Хруцкий, К. С. Теория функциональных систем в медицине: методологические аспекты / К. С. Хруцкий // Вестник РАМН. – 2009. – № 8. – с. 11-16.
374. Чазов, Е. И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е. И. Чазов // Кардиология. – 2007. – № 10. – с. 24-30.
375. Чарвей, А. Когнитивный вызванный потенциал Р300 у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с легкими и умеренными когнитивными расстройствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Чарвей Августина. – М., 2006. – 25 с.
376. Чепурненко, С. А. Дисбаланс в системе антиоксидантной защиты как возможная причина снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у юношей с пролапсом митрального клапана / С. А. Чепурненко //

Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 5. – с. 519-521.

377. Чилигина, Ю. А. Адаптивные реакции сердечно-сосудистой и нервной системы на холодо-гипоксигиперкапническое воздействие : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Чилигина Юлия Александровна. – СПб., 2008. – 17 с.
378. Чугунов, А. В. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения / А. В. Чугунов // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8, № 2. – с. 100-105.
379. Чуйко, М. Р. Эффективность и безопасность применения глицина и лимонтара в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии и энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете / М. Р. Чуйко, Н. М. Ефремова, В. И. Скворцова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2010. – № 6. – с. 44-48.
380. Чуканова, Е. И. Опыт длительного курсового применения нейрометаболических препаратов в лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности (фармакоэкономические аспекты) / Е. И. Чуканова // *Качественная клиническая практика*. – 2003. – № 4. – с. 3-6.
381. Чуканова, Е. И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Чуканова Елена Игоревна. – М., 2005. – 43 с.
382. Чуканова, Е. И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клиничко-эпидемиологическая программа КАЛИПСО / Е. И.

- Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110, № 12. – с. 49-52.
383. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. – 2000. – № 3. – с. 84-91.
384. Шанин, П. В. Особенности variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с синдромом острой дисциркуляторной энцефалопатии / П. В. Шанин, Г. С. Маль // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 6. – с. 49-51.
385. Шахпаронова, Н. В. Медикаментозная коррекция когнитивных нарушений сосудистого генеза / Н. В. Шахпаронова, А. С. Кадыков // Атмосфера. Нервные болезни. – 2008. – № 2. – с. 17-20.
386. Шетова, И. М. Ассоциация ДНК-маркера rs1842993 с риском развития кардиоэмболического инсульта у лиц славянской популяции / И. М. Шетова, Д. Ю. Тимофеев, Н. А. Шамалов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2012. – Вып. 2, № 3. – с. 38-41.
387. Шкловский, В. М. Некоторые аспекты нарушения метаболизма у перенесших ишемический инсульт больных / В. М. Шкловский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт». – 2008. – № 17. – с. 23-27.
388. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт.- //Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 1985.- №9.- с. 1281–1288

389. Шоломов, И. И. Эффективность афобазола при тревожных расстройствах у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью / И. И. Шоломов, Е. Б. Лутошкина, Е. А. Салина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 6. – с. 75-77.
390. Шток, В. Н. Клиническая фармакология вазоактивных средств и фармакотерапия цереброваскулярных расстройств: руководство для врачей / В. Н. Шток. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 584 с.
391. Щербаков, В. И. Парно-симметричная организация мозга как отражение пространственной структуры мира / В. И. Щербаков, М. К. Паренко // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – с. 358.
392. Яременко, К. В. Оптимальное состояние организма и адаптогены / К. В. Яременко. – СПб. : Изд-во «ЭЛБИ-СПб.», 2006. – 130 с.
393. Яхно, Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2 / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2001. – № 3. – с. 10-19.
394. Aaslid, R. Cerebral autoregulation dynamics in humans / R. Aaslid // Stroke. – 1989. – № 2. – p. 45-52.
395. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organisation, 2003, <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
396. Alevizos, A. Physical activity and stroke risk / A. Alevizos // Int. J. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 59. – p. 922-930.
397. Alexopoulos, G. The depression - executive dysfunction syndrome of late life / G. Alexopoulos // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2001. – Vol. 9. – p. 22-29.

398. Allers, M. A new method of selective, rapid cooling of the brain: An experimental study / M. Allers // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2006. – Vol. 29. – p. 260-263.
399. Amarenco, P. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis / P. Amarenco, J. Labreuche, P. Lavalley et al. // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – p. 2902-2909.
400. Arad, M. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy / M. Arad, D. W. Benson, A. R. Perez-Atayde et al. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – p. 357-362.
401. Arkhipenko, Yu. V. Adaptation to changing level of O₂ increase myocardial membrane resistance to reactive oxygen species / Yu. V. Arkhipenko // *International society for adaptive medicine (ISAM) : Abstracts of VIII World Congress.* – Moscow, 2006. – p. 41.
402. Arnett, D. K. Relevance of genetics and genomics for Prevention and treatment of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group / D. K. Arnett // *irculation.* – 2007. – V. 115. – p. 2878-2901.
403. Auchus, A. R. Galantamin treatment of vascular dementia / A. R. Auchus // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69. – p. 448-458.
404. Auer, L. Dilatation of pial arterial vessels in hypercapnia and in acute hypertension / L. Auer, B. Johansson // *Acta Physiologica Scandinavica* – 1980.-Volume 109.- Issue 3 .- p. 249–251

405. Baigent, C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent // *Lancet*. - 2005. - № 366. - p. 1276-1278
406. Baines, C. P. Protein kinases and kinase-modulated effectors in the late phase of ischemic preconditioning / C. P. Baines, J. M. Pass, P. Ping // *Basic. Res. Cardiol.* - 2001. - Vol. 96. - p. 207-218.
407. Barone, F. C. Ischemic preconditioning and brain tolerance. Temporal histological and functional outcomes, protein synthesis requirement, interleukin-1 receptor antagonist and early gene expression / F. C. Barone // *Stroke*. - 1998. - Vol. 29. - p. 1937-1951.
408. Baumgarter, R. W. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings / R. W. Baumgarter // *Neurology*. - 2001. - Vol. 57. - p. 827-832.
409. Benjamin, S. The association between chronic widespread pain and mental disorders: a population study / S. Benjamin, S. Morris, J. McBeth // *Arthritis and Rheumatism*. - 2000. - Vol. 43. - p. 561-567.
410. Bennet, V. The membrane skeleton of human erythrocytes and its implications for complex cells / V. Bennet // *Ann. Rev. Biochem.* - 1998. - Vol. 54. - p. 273-304.
411. Bevan, S. Genetic variation in members of the leukotriene biosynthesis pathway confer an increased risk of ischemic stroke: a replication study in two independent populations / S. Bevan // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - p. 1109-1114.
412. Botto, N. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic cerebrovascular events in young subjects with patent

- foramen ovale / N. Botto // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 7. – p. 2070-2073.
413. Bouma, E. M. Adolescents: cortisol responses to awakening and social stress: effects of gender, menstrual and oral contraceptives. The TRALS Study / E. M. Bouma // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 34 (6). – p. 884-893.
414. Brenner, K. Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: beunted, delayed, or normal? / K. Brenner // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 34, № 6. – p. 859-868.
415. Brott, T. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SIR/SNIS/SVM/
416. SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease / T. Brott, J. Halperin, S. Abbara et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – p. 16-94.
417. Brukhanova, P. V. Analysis of clinical signs and immune changes in chronic cerebral ischemia caused by arterial hypertension / P. V. Brukhanova, M. M. Gerasimova // *European Journal of Neurology*. – 2004. – Vol. 11. – p. 1127.
418. Burton, T. Stress-induced somatization in spouses of deployed and nondeployed servicement / T. Burton, D. Farley, A. Rhea // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2009. – Vol. 21, № 6. – p. 332-339.
419. Capecchi, P. I. Experimental of chort-time exercise-induceede preconditioning in POAD patients / P. I. Capecchi // *Angiology*. – 1997. – № 48. – p. 469-480.
420. Caplan, L. Posterior Circulation Ischemia: Then, Now and Tomorrow. The Thomas Willis Lecture 2000 / L. Caplan // *Stroke*. – 2000. – № 31. – p. 2011-2023.

421. Caplan, L. R. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship / L. R. Caplan // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66.- p. 99-101.
422. Carleton, A. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb / A. Carleton // *Nat. Neurosci.* – 2003. – Vol. 6. – p. 507-518.
423. Carlson, B. *Principles of Regenerative Biology* / B. Carlson. – Burlington-San Diego-London, 2007. – p. 239-258.
424. Carson, A. J. Neurological disease, emotional disorder, and disability: they are related: a study of 300 consecutive new referrals to a neurology outpatient department / A. J. Carson, B. Ringbauer, L. MacKenzie // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 68. – p. 202-206.
425. Caso, V. Environmental factors and cervical artery dissection / V. Caso, M. Paciaroni, J. Bogousslavsky // *Cerebral Artery Dissection* / Eds. R. W. Baumgarter, J. Bogousslavsky, V. Caso, V. Paciaroni. – Basel : Karger, 2005. – p. 47-53.
426. Cauraugh, J. H. Coupled rehabilitation protocols and neural plasticity: upper extremity improvements in chronic hemi paresis / J. H. Cauraugh // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2004. – Vol. 22, Issues 3-5. – p. 337-347.
427. Cave, A. C. Preconditioning-induced protection against post-ischemic contractile dysfunction: Inhibitory effect of tissue washout / A. C. Cave, C. S. Apstein // *New paradigms of coronary artery disease* / Eds. G. Heusch, R. Schulz. – New York, 1996. – p. 134-137.
428. Chang, Y. C. Regenerative therapy for stroke / Y. C. Chang // *Cell Transplant.* – 2007. – Vol. 16 (2). – p. 171-181.
429. Clemens, J. A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants / J. A. Clemens // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – № 28 (10). – p. 1526-1531.

430. Community prevention and control of cardiovascular diseases / WHO Technical Report 732. – Geneva, 1986.
431. Dabic-Jeftic, M. Auditory and visual event related potentials in patients suffering from Alzheimer's dementia and multiinfarct dementia, before and after treatment with piracetam / M. Dabic-Jeftic, I. Mikula // *Funct. Neurol.* - 1993. - Vol. 8(5). - p. 335-345.
432. Darling, C. E. Postconditioning via stuttering reperfusion limits myocardial infarct size in rabbit hearts: role of ERK1/2 / C. E. Darling, R. Jiang, M. Maynard // *Am. J. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – p. 1618-1626.
433. De La Paz, R. L. Cerebrovascular disease / R. L. De La Paz // *Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – № 28. – p. 1197-1199.
434. Devanand, D. P. Late onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients / D. P. Devanand, E. Adorno, J. Cheng // *J. Affect Disord.* – 2004. – № 78 (3). – p. 259-267.
435. Dichgans, M. Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2008 / M. Dichgans, R. A. Hegele // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 5. – p. 289-291.
436. Dobruski, L. W. The protective role of nitric oxide in the brain ischemia / L. W. Dobruski // *J. Physiol. Pharm.* – 2000. – № 51 (4PT1). – p. 695-703.
437. Dutsch, M. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients / M. Dutsch, M. Burger, C. Dorfler et al. // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69, № 24. – p. 2249-2255.
438. Epstein, F. H. Стратегия массовой профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых / F. H. Epstein // *Терапевтический архив.* – 1985. – № 11. – с. 94-97.
439. Erecinska, M. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system / M. Erecinska, M. Thoresen, I.

- A. Silver // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23. – p. 513-530.
440. Erkinjuntti, T. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial / T. Erkinjuntti // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, № 9314. – p. 1283-1290.
441. Erkinjuntti, T. Treatment of vascular dementia evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors / T. Erkinjuntti, G. Roman, S. Gauthier // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 226. – p. 63-66.
442. Falk, E. Pathogenesis of atherosclerosis / E. Falk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – p. 7-12.
443. Ferrari, R. Physical training in chronic heart failure much more than training / R. Ferrari // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – p. 1803-1804.
444. Fiorella, D. Emerging endovascular therapies for symptomatic intracranial atherosclerotic disease / D. Fiorella, H. H. Woo // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38, № 8. – p. 2391-2396.
445. Firk, C. Mood and cortisol responses following tryptofan-rich hydrolyzed protein and acute stress in healthy subjects with high and low cognitive reactivity to depression / C. Firk, C. R. Markus // *Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 28, № 3. – p. 266-271.
446. Fisher, C., Dopamine β -hydroxylase and other glycoproteins from the soluble content and the membranes of adrenal chromaffin granules: isolation and carbohydrate analysis / C.R. Fischer, M. Schachinger, R. Zangerle, H. Winkler // *J. Neurochem.*-1982.- Vol. 38.- 725-732.
447. Fisher, M. New perspective on developing acute stroke therapy / M. Fisher, R. Ratan // *Ann. Neurol.* – 2003. – Vol. 53. – p. 10-20.

448. Folkow, B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders / B. Folkow // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2007. – Vol. 35. – p. 163-172.
449. Folstein, M. F. Mini-mental state: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psych. Res.* – 1975. – Vol. 12. – p. 189-198.
450. Fredriksson, K. , Auer R.N., Kalimo H, Nordborg C., Olsson Y., Johansson B. Cerebrovascular lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / K. Fredriksson, R.N. Auer, H. Kalimo, C. Nordborg, Y. Olsson., B. Johansson // *Acta Neuropathol.*- 1985.-№6.-p 284-294
451. Galuzzi, S. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease / S. Galuzzi // *Dement Geriatr Cog. Disord.* – 2005. – Vol. 19. – p. 196-203.
452. Gibbons, C. Index of sources of stress in nursing students: a confirmatory factor analysis / C. Gibbons, M. Dempster, M. Moutray // *J. Adv. Nurs.* – 2009. – Vol. 65, № 5. – p. 1095-1102.
453. Gibbons, C. The two sides of stress / C. Gibbons // *Nurs. Stand.* – 2009. – Vol. 23, № 44. – p. 61-62.
454. Ginart-Arias, Y. Cognitive rehabilitation. Theoretical and methodological aspects / Y. Ginart-Arias // *Rev. Neurol.* – 2002. – Vol. 35, Issue 9. – p. 870-876.
455. Ginarte-Arias, Y. Cognitive rehabilitation. Theoretical and methodological aspects / Y. Ginarte-Arias // *Rev. Neurol.* – 2002. – Vol. 35, Issue 9. – p. 870-876.
456. Goldstein, L. B. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Nursing Council; Clinical Cardiology Council;

- Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group / L. B. Goldstein // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – p. 873-923.
457. Gouwi, A. A. On the etiology of incident brain lacunes. Longitudinal observations from the LADIS study / A. Gouw, WM Flier L.Pantoni, D Inzitari et al. // *Stroke*.- 2008.- Vol. 39(11).- p.3083-3085.
458. Gouwi, A.A. ADIS study / A. A. Gouwi // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 11. – p. 3083-3085.
459. Grigsby, J. Prevalence of disorders of executive cognition functioning among elderly / J. Grigsby // *Neuroepidemiology*. – 2002. – Vol. 21. – p. 213-220.
460. Guluma, K. Z. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology / K. Z. Guluma // *Acad. Emerg. Med*. – 2006. – № 13. – p. 820-827.
461. Gundersen, R. Glycine – an important neurotransmitter and cytoprotective agent / R. Gundersen, P. Vaagenes, T. Breivik // *Acta Anaesthesiol. Scand*. – 2005. Vol. 49. – p. 1108-1116.
462. Hachinski, V. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards / V. Hachinski // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – p. 2197-2220.
463. Hachinski, V. Stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach / V. Hachinski // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – p. 1396-1403.
464. Hachinski, V. World stroke day proclamation / V. Hachinski // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 10. – p. 2409-2420.

465. Hamer, M. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms / M. Hamer, G. J. Molloy, E. Stamatakis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 5, № 25. – p. 2156-2162.
466. Hennessy, B. Circulating stem cells and tissue repair / B. Hennessy, M. Korbling, Z. Estrov // *Panminerva Med.* – 2004. – Vol. 46 (1). – p. 1-46.
467. Hertog, H. M. D. Temperature-lowering therapy for acute stroke / H. M. D. Hertog // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 7. – p. 481-482.
468. Hill, J. M. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk / J. M. Hill // *Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – p. 593-600.
469. Hooker, S. R. Cardiorespiratory fitness as a predictor of fatal and nonfatal stroke in asymptomatic women and men / S. R. Hooker // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 11. – p. 2950-2957.
470. Hou, S.-W. Functional integration of newly generated neurons into stratum after cerebral ischemia in the adult rat brain / S.-W. Hou // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 10. – p. 2837-2844.
471. Hussain, M. S. Research into neuroprotection must continue...but with a different approach / M. S. Hussain, A. Shuaib // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 2. – p. 521-522.
472. Imai, H. Antioxidant ebselen reduced oxidative damage in focal cerebral ischemia / H. Imai // *Free Rad. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 34. – p. 56-63.
473. Johns, L. Hypoxia / hypoglycemia-induced amino acid release is decreased in vitro by preconditioning / L. Johns, A. J. Sinclair, J. A. Davies // *Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 276. – p. 134-136.
474. Johnson, P. Oxidative stress at molecular, cellular and organ level / P. Johnson. – New York : Research Singpost, 2002. – 236 p.

475. Jouvent, E. Cortical changes in cerebral small vessel disease: a 3D MRI study of cortical morphology in CADASIL / E. Jouvent // *Brain*. – 2008. – Vol. 131 (8). – p. 2201-2208.
476. Kaiser, M. M. Adaptation to stress in physical and mental illness / M. M. Kaiser // *International society for adaptive medicine (ISAM) : Abstracts of VIII World Congress*. – Moscow, 2006. – p. 136.
477. Katz-Leurer, M. Heart Rate Variability (HRV) parameters correlate with motor impairment and aerobic capacity in stroke patients / M. Katz-Leurer, M. Shochina // *NeuroRehabilitation*. – 2005. – Vol. 20, № 2. – p. 91-95.
478. Kazanis, I. The subependymal zone neurogenic niche: a beating heart in the centre of the brain: How plastic is adult neurogenesis? Opportunities for therapy and questions to be addressed / I. Kazanis // *Brain*. – 2009. – Vol. 132. – p. 2909-2921.
479. Kelly, P. J. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke. The biomarker evaluation for antioxidant therapies in stroke (BEAT-Stroke) study / P. J. Kelly // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 1. – p. 100-104.
480. Khvatova, E. M. Delta sleep inducing peptide (DSIP): effect on respiration activity in rat brain mitochondria and stress protective potency under experimental hypoxia / E. M. Khvatova, V. N. Samartzev, P. P. Zagoskin // *Peptides*. – 2003. – Vol. 24. – p. 307-311.
481. Kin, H. Postconditioning reduced infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine / H. Kin, A. J. Zatta, M. T. Lofye // *Cardiovasc. Res*. – 2005. – Vol. 67. – p. 124-133.
482. Kitakaze, M. Activation of 5'-nucleotidase and cardioprotection by ischemic preconditioning / M. Kitakaze // *New paradigms of*

- coronary artery disease / Eds. G. Heusch, R. Schulz. – New York , 1996. – p. 141-144.
483. Kokaia, Z. Neurogenesis after ischemic brain insults / Z. Kokaia, O. Lindvall // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2003. – Vol. 13. – p. 127-132.
484. Kolesnichenko, L. S. Glutathione system in erythrocytes and blood plasma in strokes / L. S. Kolesnichenko // *Biomedical Chemistry.* – 2005. – Vol. 2, № 2. – p. 194–197.
485. Kollmar, R. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke. A pilot study / R. Kollmar // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 5. – p. 1907-1909.
486. Kontos, H. A. Oxygen radicals in cerebral ischemia / H. A. Kontos // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – p. 2712-2716.
487. Kremastinos, D. The phenomenon of preconditioning today / D. Kremastinos // *Hellenic J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – p. 1-4.
488. Kurl, S. Cardiac power during exercise and the risk of stroke in men / S. Kurl // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – p. 820-824.
489. Law, M. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M. Law, J. Morris // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – p.1665.
490. Lawson, C. S. Preconditioning in man: progress and prospect / C. S. Lawson // *J. Moll. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – p. 991-1000.
491. Lee, C.W. Factor structure of the Schema-Questionnaire in a large clinical sample /C.W. Lee, G. Taylor, J. Dunn // *Cognitive Therapy and Research.*- 1999.- V. 23.-p. 441-451
492. Ley, Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with perivinkle extract / Beth M. Ley. – London : BL Publications, Detroit Lakes MN., 2000. – 117 p.

493. Liebeskind, D. S. Collateral circulation / D. S. Liebeskind // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – p. 2279-2284.
494. Liu, L. Changes in circulating human endothelial progenitor cells after brain injury / L. Liu // J. Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24 (6). – p.936-943.
495. Miller, L. Stress scale / A. D. Smith, L. Miller // University of California, Berkeley Wellness Letter, August.- 1985.-p.10-31.
496. Makikallio, A. M. Heart rate dynamics predict poststroke mortality / A. M. Makikallio, T. H. Makikallio, J. T. Korpelainen et al. // Neurology. – 2004. – Vol. 62 (10). – p. 1822-1826.
497. Malyshev, I. Yu. The concept of stress from Selye to nowadays: what has changed / I. Yu. Malyshev // International society for adaptive medicine (ISAM) : Abstracts of VIII World Congress. – Moscow, 2006. – p. 133.
498. Markus, M. T. Mindfulness-based stress reduction in therapeutic community treatment: a stage 1 trial / M. T. Markus // Am. J. Drug Alcohol Abuse. – 2009. – Vol. 35, № 2. – p. 103-108.
499. Martin R., 1993
500. Matbiesen, E. B. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Trombo study / E. B. Matbiesen // Neurology. – 2004. – Vol. 62 (5). – p. 695-701.
501. Mead, G. E. No evidence that severity of stroke in internal carotid occlusion is related to collateral arteries / G. E. Mead // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77. – p. 729-733.
502. Medin, J. Organisational change, job strain and increased risk of stroke. A pilot study / J. Medin // Work. – 2008. – Vol. 31, № 4. – p. 443-449.
503. Melkas, S. Poststroke dementia predicts poor survival in long-term follow-up: influence of prestroke cognitive decline and

- previous stroke / S. Melkas // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2009. – Vol. 80 (8). – p. 865-870.
504. Mershia, J. F. Farmacogenetics and stroke / J. F. Mershia // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – p. 3614-3645.
505. Meyer, J. Simulation of adaptive behavior in animats: Review and prospect. / J. Meyer, S. Wilson // The First International Conference on Simulation of Adaptive Behavior. The MIT Press, Cambridge, MA.-1991.-126 p.
506. Psychological Testing and Psychological Assesment / G.J. Meyer, S.E. Finn. D.E. Lorraine et al. // American Psychologist.-1985
507. Milei, J. Atherosclerotic plaque rupture and intra-plaque hemorrhage do not correlate with symptoms in carotid artery stenosis / J. Milei // J. Vasc. Surg. – 2003. – Vol. 38. – p. 1241-1247.
508. Morgan, C. A. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, symptoms of dissotiation and objective perfomence in humans exposed to underwater navigation stress / C. A. Morgan // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 66, № 4. – p. 334-340.
509. Morison, M. The effect of ATP on the other and the mobility of lipids in bovine erythrocytes membrane / M. Morison, A. Mikożak, J. Gomotkilwicz // Biochem. – 1990. – Vol. 1092, № 3. – p. 361-364.
510. Nakamura, K Role of cyclic nucleotides in store-mediated external Ca²⁺ entry in human platelets / K. Nakamura, M. Kimura, A. Aviv // Biochem. J. -1995.- V. 310.- p. 263–269
511. Nacano, A. Ischemic preconditioning. From basis mechanism to clinical applications / A. Nacano, M. V. Cohen, J. M. Downey // Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 86. – P. 263-275.

512. Navarro, V. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study / V. Navarro, G. Gasto, F. Lomena // *Neuroimage*. – 2002. – № 16. – p. 781-787.
513. O'Brien, J. T. Vascular cognitive impairment / J. T. O'Brien // *Lancet Neurology*. – 2003. – Vol. 2. – p. 89-98.
514. Ogata, J. Stroke-prone spontaneously hypertensive rats as an experimental model of malignant hypertension. I. A light- and electronmicroscopic study of the brain. / J. Ogata, M. Fujishima, K. Tamaki, Y. Nakatomi, T. Ishitsuka, T. Omae *Acta Neuropathol(Berl)*.- 1980.- V. 51.-p.179— 184.
515. O'Sullivan, M. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease / M. O'Sullivan, R. G. Morris, H. S. Markus // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – p. 1140-1145.
516. Obrenovitch, T. P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia / T. P. Obrenovitch // *Physiol. Rev*. – 2008. – Vol. 88, № 1. – p. 211-247.
517. Olsen, T. S. Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality. Ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen Stroke Study / T. S. Olsen // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 10. – p. 2646-2651.
518. Orosz, L. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions / L. Orosz // *Surg Neurol*. – 2002. – Vol. 57, № 5. – p. 333-339.
519. Packer, L. L. Free radicals in the brain / L. L. Packer, L. Packer, Y. Prilipko et al. – Berlin :1992. – 120 p.
520. Panossian, A. The Pharmacology of plant adaptogens: an overview with particular reference to their mechanisms of action

- and indications / A. Panossian, G. Wikim // International society for adaptive medicine (ISAM) : Abstracts of VIII World Congress. – Moscow, 2006. – p. 176-177.
521. Parent, J. M. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke/ J. M. Parent // *Ann. Neurol.* – 2002. – Vol. 52. – p. 802-813.
522. Peters, R. Incident dementia and blood pressure lowering in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial / R. Peters, N. Beckett, F. Forette et al. // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7 (8). – p. 683-689.
523. Potter, G. M. Long-term appearance of lacunar infarction on imaging: what proportion become CSF-containing cavities / G. M. Potter // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 25, Suppl. 2. – p. 30-33.
524. Powers, W. Hemodynamics and metabolism in ischemic cerebrovascular disease / W. Powers // *Neurol. Clin.* – 1992. – Vol. 10. – p. 31-48.
525. Prins, N. D. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory / N. D. Prins // *Brain.* – 2005. – Vol. 76. – p. 1140-1145.
526. PROGRESS Collaboration Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – p. 1033-1041.
527. Racay, P. Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial dysfunction and mitochondrial P53 translocation after transient global cerebral ischemia in rats / P. Racay // *Neurochem. Rec.* – 2007. – Vol. 32, № 11. – p. 1823-1832.
528. Raizada, M. K. Cardiovascular genomics / M. K. Raizada, J. F. Paton, S. Kasparov et al. – New York: Hum Press, 2005. – 362 p.

529. Ran, R. Hypoxia preconditioning in the brain / R. Ran // *Dev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 27. – p. 87-92.
530. Rattan, S. I. S. Anti-aging and life-prolonging hormetic effects of mild stress / S. I. S. Rattan // *International society for adaptive medicine (ISAM) : Abstracts of VIII World Congress.* – Moscow, 2006. – p. 63.
531. Reid, G. J. Mental-stress induced platelet activation among patients with coronary artery disease / G. J. Reid // *Psychosom. Med.* – 2009. – Vol. 71, № 4. – p. 438-445.
532. Risch, N. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis / N. Risch // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302, № 5. – p. 2462-2471.
533. Rockwood, K. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment / K. Rockwood // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – p. 447-451.
534. Roemmich, J. N. Protective effect of interval exercise on psychophysiological stress reactivity in children / J. N. Roemmich // *Psychophysiology.* – 2009. – Vol. 46, № 4. – p. 852-861.
535. Rojas-Fernandez, C. H. Current concepts in vascular cognitive impairment and pharmacotherapeutic implications / C. H. Rojas-Fernandez, P. Moorhouse // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2009. – Vol. 43, № 7. – p. 1310-1323.
536. Roman, G. C. Subcortical ischemic vascular dementia / G. C. Roman // *Lancet Neurology.* – 2002. – Vol. 1. – p. 426-436.
537. Rothwell, P. M. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack / P. M. Rothwell // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – p. 29-36.
538. Roy-Byrne, P. P. Generalized anxiety disorder in primary care: the precursor/modifier pathway to increased health care utilization /

- P. P. Roy-Byrne, W. Katon // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 5, Suppl. 3. – p. 34-38.
539. Samani, N. J. Genomewide association analysis of coronary artery disease / N. J. Samani // *N Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – p. 443-453.
540. Santos, M. S. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine / M. S. Santos // *Free radic Res.* – 2000. – Vol. 32, № 1. – p. 57-66.
541. Schmidtke, K. Cerebral small vessel disease: how does it progress? / K. Schmidtke, M. Hull // *J. Neurol. Sciences.* – 2005. – Vol. 229-230. – p. 13-20.
542. Schmitt, M. A. Patients with chronic whiplash-associated disorders: relationship between clinical and psychological factors and functional health status / M. A. Schmitt // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2009. – Vol. 88, № 3. – p. 231-238.
543. Sciolla, R. Rapid identification of high-risk transient ischemic attacks. Prospective validation of the ABCD score / R. Sciolla, F. Melis // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 2. – p. 297-302.
544. Shabanov, P. D. Antihypoxic properties of trekrezan in experimental bronchopneumonia in rats / P. D. Shabanov // *5 Int. Congress of Pathophysiology : Abstracts.* – Beijing, China, 2006. – p. 171.
545. Shabanov, P. D. Metabolic activator trekrezan possesses meteoadaptogenic, psychoenergetic and immune modulating properties / P. D. Shabanov / *New technology in medicine and experimental biology : Proc. Int. Sci. Pract. Interdiscipl. Workshop.* – Pattaya-Bangkok, Thailand, 2007. – p. 147.
546. Shustanova, T. A. Regulation of free radical processes by delta-sleep inducing peptide in rat tissues under cold stress / T. A. Shustanova // *Biochemistry.* – 2001. – Vol. 66. – p. 632-639.

547. Soinne, L. Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy / L. Soinne // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – p. 1655-1661.
548. Stoll, M. Cerebrovascular reserve capacity / M. Stoll, G. Hamann // *Nervenarzt*. – 2002. – Vol. 73, № 8. – p. 711-718.
549. Sudakov, K. V. Delta-sleep inducing peptide and neuronal activity after glutamate microiontophoresis: the role of NMDA-receptors / K. V. Sudakov, P. E. Umriukhin, K. S. Rayevsky // *Pathophysiology*. – 2004. – Vol. 11 (2). – p. 81-86.
550. Sudakov, K. V. Delta-sleep-inducing peptide (DSIP) and ACTH (4-10) analoge influence FOS-induction in the limbic structures of the rat brain under emotional stress / K. V. Sudakov, P. E. Umruhin, E. V. Koplík // *Stress*. – 2001. – Vol. 10. – p. 1-11.
551. Sui, X. Cardiorespiratory fitness as a predictor of nonfatal cardiovascular events in asymptomatic women and men / X. Sui, M. L. Lamonte, S. N. Blair // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 165. – p. 1413-1423.
552. Taguchi, A. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function / A. Taguchi // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – p. 2972-2975.
553. Tardif, J. C. Antioxidants and atherosclerosis: emerging drug therapies / J. C. Tardif // *Curr. Atherosclerosis Rep.* – 2005. – Vol. 7, № 1. – p. 71-77.
554. Tonchev, A. V. Enhanced proliferation of progenitor cells in the subventricular zone and limited neuronal production in the striatum and neocortex of adult macaque monkeys after global cerebral ischemia / A. V. Tonchev // *J. Neurosci. Res.* – 2004. – Vol. 81. – p. 776-788.

555. Tsutsumi, A. Prospective study on occupational stress and risk of stroke / A. Tsutsumi // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169 (1). – p. 56-61.
556. Tyerman, A. Intervention for psychological problems after brain injury / A. Tyerman, N. S. King // *Clinical neuropsychology. A practical guide to assessment and management for clinicians* / Eds. L. N. Goldstein, J. E. McNeil. – London, England : John Wiley&Sons, LTD, 2004. – 573 p.
557. Van Egeren, L. F. Stress and coping and behavioral organization / L. F. Van Egeren // *Psychosomatic Med.* – 2000. – Vol. 62. – p. 451-460.
558. Van Melle, J. P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis / J. P. van Melle // *Psychosom. Med.* – 2004. – Vol. 66. – p. 814-822.
559. Van Praag, H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus / H. van Praag // *Nature.* – 2002. – Vol. 415. – p. 1030-1034.
560. Vasa, M. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease / M. Vasa // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – p. 1-7.
561. Vasdev, S. Oxidate stress and Hypertension / S. Vasdev, V. Gill // *International society for adaptation medicine (ISAM) : Abstracts of VIII World Congress.* – Moscow, 2006. – p. 78.
562. Vauthey, C. Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels / C. Vauthey // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – p. 1944-1949.

563. Vernieri, F. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion / F. Vernieri // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – p. 1552-1558.
564. Villeneuve, S. The contribution of vascular risk factors and disease on the cognitive deficits of persons with mild cognitive impairment / S. Villeneuve, S. Belleville, S. Gauthier // 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog) : Abstract book. – Florence, 2005. – p. 78.
565. Waegemans, T. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a metaanalysis / T. Waegemans, C. R. Wilsher, A. Dannaïu et al. // *Dement. Geriatry Cogn. Disord.* – 2002. – Vol. 13 (4). – p. 217-24.
566. Warner, D. S. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain / D. S. Warner // *J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 207. – p. 3221-3231.
567. Washington, T. D. Psychological stress and anxiety in middle to late childhood and early adolescence: manifestations and management / T. D. Washington // *J. Pediatrics Nurs.* – 2009. – Vol. 24, № 4. – p. 302-313.
568. Watanabe, T., Multinucleated variant endothelial cell. Its characteristics and relation to atherosclerosis / T. Watanabe, O. Tokunaga. // *Ann. NY Acad. Sci.*.- 1990.- Vol. 598.- p. 217-222.
569. Westeim, A. Hemodynamic study of repeated exercise tests in patients with coronary artery disease with special reference to the «Second wind» phenomenon / A. Westeim // *Abstracts of European Congress of Cardiology*. – Paris, 1990. – p. 159.
570. Wheble, P. C. A systematic review and meta-analysis of the piracetam and piracetam-like compounds in experimental stroke / P. C. Wheble, E. S. Sena, M. R. Macleod // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 25 (1-2). – p. 5-11.

571. Xing, B. Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat / B. Xing // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 9. – p. 2362-2369.
572. Xu, C. Minor Allele C of Chromosome 1p32 Single Nucleotide Polymorphism rs11206510 Confers Risk of Ischemic Stroke in Chinese Han Population / C. Xu, F. Wang, B. Wang // *Stroke*. – 2010. – № 41. – p. 1587-1592.
573. Yakushiji, Y. Brain microbleeds and global cognitive function in adult without neurological disorder / Y. Yakushiji // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – p. 3323-3328.
574. Yamauchi, H. Ischemic white matter damage and cognitive impairment / H. Yamauchi // *Psychogeriatrics*. – 2003. – Vol. 3. – p. 11-16.
575. Yenari, M. Metabolic downregulation. A key to successful neuroprotection? / M. Yenari // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 10. – p. 2910-2917.
576. Yip, H.-K. Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke / H.-K. Yip // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – p. 69-74.
577. Ylvisaker, M. Positive supports for people who experience behavioral and cognitive disability after brain injury: a review / M. Ylvisaker, H. E. Jacobs, T. Feeney // *J. Head Trauma Rehabil.* – 2003. – Vol. 18, Issue 1. – p. 7-32.
578. Zekry, D. Mixed dementia: Epidemiology, diagnosis and treatment / D. Zekry, J. J. Hauw, G. Gold et al. // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 2002. – Vol. 50, № 8. – p. 1431-1438.
579. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatry Scand.* – 1983. – Vol. 67. – p. 361-370.

580. Zuliani, G. Low cholesterol levels are associated with short-term mortality in older patients with ischemic stroke / G. Zuliani // J. Gerontol. M. Sci. – 2004. – Vol. 59A. – p. 293-297.

581. Антипенко, Е. А. Влияние некоторых нетрадиционных методов лечения на выраженность цефалгического синдрома у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Е. А. Антипенко, Л. М. Анисимова, Е. А. Одинцов, Б. А. Толченев // Боль и ее лечение. – 1997. – № 6. – с. 4-6.

582. Антипенко, Е. А. Критерии оценки адаптационного процесса при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, О. Н. Белокопытова, А. В. Густов, А. В. Дерюгина, М. К. Паренко, В. И. Щербаков // IX Всероссийский съезд неврологов, 2006 г., Ярославль : сборник материалов. – Ярославль, 2006. – с. 366.

583. Antipenko, E. A. Cytoflavinum adaptic effect at chronic cerebral ischemia / E. A. Antipenko, O. N. Belokopytova, A. V. Gustov, A. V. Derugina, A. E. Kornouhov // International Society of adaptive Medicine (ISAM) : abstracts of VIII World Congress, 2006, Moscow. – Moscow, 2006. – p. 183.

584. Антипенко, Е. А. Уровень эритроцитарного глутатиона на разных стадиях хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, К. С. Давыдова, В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина // VII международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование в XXI веке», 2006 г., Москва : сборник научных трудов. – М. : Изд-во РУДН, 2006. – с. 35.

585. Антипенко, Е. А. Неспецифическая цитопротективная терапия при хронической ишемии головного мозга / Е. А.

- Антипенко, А. В. Густов, О. Н. Белокопытова, А. Е. Корноухов, А. В. Дерюгина // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. М. Сеченова. – 2007. – № 1. – с. 240-244.
586. Антипенко, Е. А. Особенности восприятия звука при хронической ишемии мозга (клинико-латерометрическое исследование) / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. А. Кузнецова, М. К. Паренко, В. И. Щербаков // Всероссийская Юбилейная конференция с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии», 18-19 октября 2007 г., Санкт-Петербург : сборник тезисов докладов. – СПб., 2007. – с. 125.
587. Антипенко, Е.А. Стресс-лимитирующий эффект нейропептида дельта-сна при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, Е. М. Хватова, И. Н. Николаев, А. В. Дерюгина // VIII международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование в 21 веке», 14-17 ноября 2007 г., Москва : сборник научных трудов. – М. : Изд-во РУДН, 2007. – с. 101.
588. Паренко, М. К. Особенности структуры субъективного звукового поля у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / М.К. Паренко, Е.А. Антипенко, И.А. Кузнецова, В.И. Щербаков // II съезд физиологов СНГ, 29-31 октября 2008 г., Кишинэу (Кишинев), Молдова: сборник научных трудов. – (Кишинев) : Медицина, 2008. – с. 107.
589. Антипенко, Е. А. Влияние цитофлавина на устойчивость к гипоксии / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. В. Мухина, А. А. Миронов, О. П. Тихобразова // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 14-18 апреля 2008 г., Москва : сборник научных трудов. – М., 2008. – с. 483.

590. Антипенко, Е. А. Психофизиологическая адаптация при хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, В. Н. Григорьева, А. В. Дерюгина, Е. В. Крылова, К. С. Давыдова, И. А. Кузнецова, М. К. Паренко, В. И. Щербаков // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – с. 90-94.
591. Антипенко, Е. А. Антиоксидантная терапия и система глутатиона эритроцитов при хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, К. С. Давыдова, Е. В. Крылова // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2, вып. 1. – с. 101-102.
592. Тихобразова, О. П. Влияние дельтарана на функциональное состояние ЦНС крыс в условиях тотальной ишемии головного мозга / О. П. Тихобразова, А. А. Миронов, Е. А. Антипенко, И. В. Мухина // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2, вып. 1. – с.134-135.
593. Antipenko, E. A. Hypoxia resistance in patients with chronic cerebral ischemia / E. A. Antipenko, A. V. Gustov // International Journal of Psychophysiology. – 2008. – Vol. 69, № 3. – p. 252-253.
594. Антипенко, Е.А. Влияние стресс-модулирующей терапии на адаптацию при хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. Н. Николаев // Патогенез. – 2008. – Т. 6, №3. – с. 43.
595. Паренко, М. К. Способ исследования межполушарной слуховой асимметрии / М. К. Паренко, В. И. Щербаков, Е. Л. Агеева, И. А. Кузнецова, А. А. Егоров, Е. А. Антипенко // Патент на изобретение № 2318430. – 2008.
596. Мокина, Т. В. Показатели вариабельности сердечного ритма на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / Т. В. Мокина, Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. В. Мухина, Д.

- А. Дощаников // I национальный конгресс «Кардионеврология», 1-2 декабря 2008 г., Москва : сборник тезисов докладов. – М., 2008. – с. 336.
597. Антипенко, Е. А. Изменение резистентности к гипоксии в условиях хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 5. – Ч. 1. – с. 23-26.
598. Мокина, Т. В. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Т. В. Мокина, Д. А. Дощаников, Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 5. – Ч. 1. – с. 246-248.
599. Антипенко, Е. А. Комплексная оценка адаптационного процесса при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, А. В. Дерюгина, В. Н. Крылов, М. К. Паренко // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2008. – № 4. – с. 6-9.
600. Антипенко, Е.А. Адаптационные механизмы при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Ремедиум Приволжье. – 2008. – № 11. – с. 20-22.
601. Антипенко, Е. А. Использование метода латерометрии для оценки функционального состояния головного мозга при хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, И. А. Кузнецова, М. К. Паренко // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 5 (27). – с. 45-47.
602. Мокина, Т. В. Астенический синдром при хронической ишемии головного мозга /Т. В. Мокина, Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2008. – № 7. – с. 381-385.

603. Антипенко, Е. А. Эффективность природного адаптогена и регуляторного пептида при лечении сосудистых когнитивных расстройств / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Клиническая геронтология. – 2008. – № 11. – С. 55-57.
604. Антипенко, Е. А. Адаптивные реакции крови при лечении хронической ишемии мозга (клинико-экспериментальное исследование) / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, О. А. Белякова, А. В. Дерюгина, В. Н. Крылов // XIV международный симпозиум «Эколого-физиологические аспекты адаптации», 9-10 апреля 2009 г., Москва : сборник тезисов докладов. – М., 2009. – с. 48-50.
605. Антипенко, Е. А. Возможности коррекции адаптационного процесса при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, Т. В. Мокина // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2008. – № 4. – с. 100-105.
606. Густов, А. В. Влияние стрессмодулирующей терапии на выраженность когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией / А. В. Густов, Е. А. Антипенко // IV Российская научно-практическая конференция «Болезнь Альцгеймера и когнитивные нарушения в пожилом возрасте: достижения в нейробиологии и терапии», 4-5 июня 2008 г., Москва : сборник тезисов докладов. – М. : Пульс, 2008. – с. 238-245.
607. Антипенко, Е. А. Способ выбора тактики лечения при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, Т. В. Мокина, А. В. Дерюгина // Патент на изобретение № 2371193. – 2009.
608. Антипенко, Е. А. Влияние метаболической терапии на функциональное состояние головного мозга при хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко // VI

Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии», посвященная смежным вопросам неврологии и психиатрии, 27-28 мая 2009 года, Новосибирск, Томск: сборник тезисов докладов. Новосибирск, 2009. – с. 23-25.

609. Крылов, В. Н. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов и их фосфолипидный состав при разных заболеваниях / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, Е. А. Антипенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 9. – с. 37-40.
610. Паренко, М. К. Восприятие дихотически предъявляемых звуковых щелчков при дисциркуляторной энцефалопатии / М. К. Паренко, Е. А. Антипенко, И. А. Кузнецова, В. И. Щербаков // Сенсорные системы. – 2009. – Т. 23, № 3. – с. 213-224.
611. Антипенко, Е. А. Тревога и депрессия при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, Т. В. Мокина, А. В. Густов // Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы клинической неврологии», 29-30 сентября 2009 г., СПб МАПО : сборник материалов. – СПб., 2009. – с. 61.
612. Антипенко, Е. А. Влияние антиоксидантной терапии на систему глутатиона эритроцитов при хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов, К. С. Давыдова, Е. В. Крылова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 1. – с. 25-26.
613. Антипенко, Е. А. Устойчивость к гипоксии при хронической цереброваскулярной недостаточности / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 1. – с. 84.

614. Антипенко, Е.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие) / Е. А. Антипенко, А. В. Густов. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2010. – 32 с.
615. Антипенко, Е. А. Расстройства адаптации при хронической ишемии головного мозга: возрастной аспект / А. В. Дерюгина, А. В. Густов, В. Н. Крылов // Профилактическая и клиническая медицина. Специальный выпуск: Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека», 27-29 октября 2010 г. – 2010. – с. 20-23.
616. Антипенко, Е. А. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга : методические рекомендации для врачей / Е. А. Антипенко, А. В. Густов. – СПб. : Изд-во Тактик-Студио, 2010. – 38 с.
617. Антипенко, Е. А. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 7. – с. 53-55.
618. Антипенко, Е. А. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга / В. В. Трошин, А. В. Дерюгина, А. В. Густов // Медицинский альманах. – 2011. – № 1 (14). – с. 60-62.
619. Антипенко, Е. А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012.- №3.- с.44-49.
620. Антипенко, Е. А. Иммунорезистентность при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, О. В. Лапшина, О. А. Загайнова, А. В. Дерюгина, А. В. Густов // Российская научно-практическая конференция «Современные стратегии

реабилитации при заболеваниях нервной системы» : сборник тезисов докладов. – М., 2012. – с. 13-15.

621. Антипенко, Е. А. Особенности вегетативной регуляции при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, И. В. Мухина, Е. В. Руина, А. В. Густов // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием : сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 15-16
622. Антипенко, Е. А. Пути повышения устойчивости к стрессу при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием : сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 14.
623. Антипенко, Е. А. Состояние стресс-реализующих систем при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием : сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 14-15.
624. Антипенко, Е. А. Влияние антистрессорной терапии на адаптивные возможности организма экспериментальных животных в условиях моделирования хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, И. В. Мухина, А. А. Миронов, О. П. Тихобразова // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: сборник материалов. – Нижний Новгород, 2012. – с. 15.
625. Антипенко, Е. А. Вегетативная регуляция на разных стадиях хронической ишемии мозга / Е. А. Антипенко, И. В. Мухина, А. В. Густов // Материалы II национального конгресса «Кардионеврология», 4-5 декабря 2012 г., Москва : сборник тезисов докладов. – М., 2012. – с. 348.

626. Антипенко, Е. А. Хроническая ишемия мозга: выживание и восстановление / Е. А. Антипенко. – LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, Germany, 2012. – 103 с.
627. Крылов, В. Н. Динамика адаптивных реакций крови при использовании стресс-модулирующей терапии у больных с хронической ишемией головного мозга / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, Е. А. Антипенко, О. А. Захарова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 12. – с. 28-30.
628. Крылов, В. Н. Способ оценки функции коры надпочечников / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, Е. А. Антипенко // Патент на изобретение № 2466410, 10.10.2012
629. Антипенко, Е. А. Роль стресс-регулирующей системы в поддержании компенсаторных возможностей при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Медицинский альманах. – 2013. – № 1. – с. 105-108
630. Крылов, В.Н. Электрофоретическая подвижность эритроцитов как способ оценки функции коры надпочечников при стрессовых и патологических состояниях организма / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, Е.А. Антипенко // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова.- 2013.- Т.9, №2.- с. 39-42
631. Антипенко, Е.А. Дизрегуляторные расстройства при хронической ишемии головного мозга /О.В. Лапшина, А.В. Дерюгина, А.В. Густов // Международный курс «Nexus Medicus».- Ульяновск, 25-26 апреля 2013 г. Сборник тезисов и презентаций. Часть 3.- с.150
632. Густов, А. В. Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции: монография / А. В. Густов, Е. А. Антипенко. – Н. Новгород : Изд-во НижГМА, 2013. – 196 с.

633. Антипенко, Е.А. Стресслимитирующая терапия в реабилитации пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е.А. Антипенко, М.Ю. Максимова // Вестник восстановительной медицины.- № 3 (61) июнь 2014. Материалы VI международного конгресса «Нейрореабилитация – 2014».- Москва, 2014.- с. 5-7
634. Антипенко, Е.А. Профилактика инсульта у пациентов с артериальной гипертензией / Е.А. Антипенко // Российский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия.-№10.- 2014.- с.728-730