

Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга

А. П. Рачин, С. Н. Выговская, М. Б. Нувахова, А. А. Воропаев, Л. Ю. Тарасова, С. А. Рачина, Д. В. Смирнова

Цереброваскулярные заболевания представляют собой одну из актуальных проблем современной клинической медицины. Достаточно широкую актуальность приобретают хронические цереброваскулярные расстройства, значительно влияющие на качество жизни пациентов старших возрастных групп [1].

В этой связи необходимо отметить, что в России количество пациентов с хронической ишемией головного мозга неуклонно растет, составляя более 650 на 100 000 населения.

Хроническая ишемия мозга — это синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, проявляющийся клинически неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт).

Несмотря на фоновое многообразие причин, патогенез поражения церебральных структур при хронических цереброваскулярных расстройствах типично однотипен и заключается в последовательном нарастании комплекса патобиохимических расстройств, обусловленных снижением уровня кислорода артериальной крови (гипоксемией), с одной стороны, и воздействием интермедиатов недоокисленного кислорода (оксидантным стрессом), с другой стороны.

Следует отметить, что длительно существующая диспропорция между потребностями и возможностями адекватного кровоснабжения головного мозга ведет к формированию хронической церебральной ишемии. Основными причинами, которые обуславливают возникновение и развитие хронической ишемии мозга, являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. В связи с этим в зависимости от этиологии выделяют гипертоническую, дисметаболическую или атеросклеротическую энцефалопатию [3].

У подавляющего большинства пациентов отмечаются те или иные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, из которых ведущими являются: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет; курение; избыточная масса тела, гиподинамия; злоупотребление алкоголем, индивидуально значимые стрессы и отягощенная наследственность (инсульт и инфаркт миокарда) у ближайших родственников [4].

В последние годы все больше обсуждается роль эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является одним из ведущих патогенетических звеньев развития атеросклероза, АГ, гипергомоцистеинемии и, как следствие, лежит в основе прогрессирования хронической ишемии головного мозга.

Хроническая ишемия мозга клинически проявляется неврологическими, эмоциональными и когнитивными нарушениями, имеющими в большинстве случаев прогрессирующий характер [5].

Следует отметить, что к настоящему времени достаточно подробно исследованы механизмы возникновения и формирования острого мозгового ишемического инсульта, однако основные этапы развития хронической ишемии мозга требуют серьезного и глубокого изучения. В значительной степени это связано с трудностью создания адекватной экспериментальной модели у животных — крайне сложно воспроизвести у здорового животного хронический процесс, развивающийся у человека на протяжении целого ряда лет.

Клиническая картина хронической ишемии головного мозга многолика, ее основные клинические проявления — когнитивные и эмоциональные расстройства, экстрапирамидные нарушения, атактический, псевдобульбарный, пирамидный синдромы — при отсутствии должной терапии имеют тенденцию к прогрессированию и могут быть представлены в различных комбинациях [6].

Когнитивные расстройства проявляются нарушениями памяти, снижением темпа умственной деятельности, быстрой истощаемостью, нарушением процессов обобщения понятий. Иногда подобная клиническая картина характеризуется присоединением апраксии, агнозии и афатических расстройств.

Эмоциональные нарушения протекают по типу тревожности, депрессии, нередко проявляются диссомнией в форме трудности засыпания (более 30 минут), частыми ночными пробуждениями, поверхностным сном и повышенной дневной сонливостью [7].

Экстрапирамидные нарушения характеризуются наличием акинетико-ригидного синдрома, дрожания головы по типу «нет-нет» и постурального тремора в ногах.

Атаксия, как правило, носит мозжечковый (по типу динамической атаксии) или вестибулярный характер в рамках вертебрально-базилярной недостаточности, иногда сочетается с интенционным тремором или горизонтальным мелкоразмашистым нистагмом. У некоторых больных атаксия может быть обусловлена дисфункцией лобных долей, проявляться апраксией ходьбы с замедлением походки, укорочением и неравномерностью шага и неустойчивостью при поворотах.

Псевдобульбарный синдром проявляется рефлексом орального автоматизма, оживлением нижнечелюстного рефлекса, эпизодами насильственного плача (реже — смеха) и дизартрией.

Пирамидные нарушения достаточно часто возникают у пациентов, но, как правило, носят рефлекторный характер (оживление глубоких рефлексов и расширение рефлексогенных зон, нередко — асимметричные кистевые и стопные патологические рефлексы) при отсутствии мышечной слабости, т. е. «рефлекторные» парезы.

Сенсорные нарушения определяются наличием у пациента предшествующих эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения (гемипарез или «чистый сенсорный» дефект при лакунарном инсульте и др.), а также зависят от сопутствующей патологии (полиневритические расстройства при сахарном диабете и т. д.).

Сбор анамнеза при хронической ишемии головного мозга требует выявления фонового сосудистого заболевания, установления связи между характером течения и динамикой неврологических симптомов. Важным является наличие прогрессирующего, ступенеобразного ухудшения состояния, напротив, постепенно нарастающий неврологический дефицит скорее всего свидетельствует против сосудистого характера процесса.

Задачами инструментально-лабораторной диагностики хронической ишемии мозга являются установление самого факта сосудистого поражения головного мозга, выявление его причины или сочетания причин, контроль за эффективностью проводимого лечения. В настоящее время исключительное значение в диагностике цереброваскулярных расстройств приобретает магнитно-резонансная томография головного мозга. Накопленный фактический материал свидетельствует о значимости таких критериев, как наличие, число и расположение постишемических очагов (визуализируются как гиперденсивные в T2-режиме), выраженность изменений перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз), расширение желудочковой системы мозга, увеличение объема субарахноидальных и цистернальных пространств [8].

Оценка состояния кровотока по магистральным артериям головы и внутримозговым сосудам осуществляется при помощи ультразвуковой доплерографии.

По результатам применения данного метода для церебральной гемодинамики при хронической ишемии головного мозга характерно: прогрессивное снижение линейной скорости кровотока от стадии к стадии, нарастание асимметрии кровотока, повышение сосудистого сопротивления, снижение эластичности церебральных сосудов, нарастание частоты и выраженности стенозов, более выраженные изменения в магистральных артериях каротидного бассейна, особенно на первых этапах заболевания, более быстрые темпы депрессии кровотока в левом полушарии, гиперконстрикторная направленность нарушения ауторегуляции, постепенное увеличение скорости кровотока по глубоким венам на первых этапах заболевания и снижение скорости венозного оттока при истощении компенсаторных возможностей.

Важно понимать, что применение дуплексного сканирования, спектрального анализа доплеровского сигнала позволяют значительно повысить качество диагностики, предоставляя информацию о размере, локализации, структуре атеросклеротической бляшки. Необходимым критерием является отношение «интима/медиа», позволяющее судить о тяжести поражения сосудистой стенки. Оценка функционального резерва церебральной гемодинамики проводится по результатам функциональных проб с гипервентиляцией. В клиническую практику активно внедряется метод ультразвуковой доплерографии внутримозговых сосудов, позволяющий регистрировать сигналы от проходящих через исследуемый сосуд микроэмболов. Особое значение имеют исследования коагулирующих и реологических свойств крови и ее биохимического состава.

Лечение подавляющего числа пациентов должно осуществляться в амбулаторных условиях, но должно быть дифференцированным в зависимости от преобладания тех или иных факторов риска. Целесообразны коррекция диеты, регулярный контроль артериального давления, исключение потребления алкоголя и курения, коррекция сопутствующих соматических заболеваний. Учитывая наличие когнитивных нарушений, необходимо обучение родственников больного, разъяснение им характера и целей лечебных мероприятий. В настоящее время речь идет о двух возможных направлениях терапии ишемического поражения ткани мозга: улучшение перфузии ткани мозга, нейропротекторная терапия. Наиболее перспективна комбинация представленных двух направлений.

В последние годы изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения ЭД является важной клинико-экспериментальной задачей, однако в настоящее время существует мало лекарственных препаратов для специфической коррекции данного состояния [9]. В этой связи огромное внимание уделяется релиз-активным препаратам на основе эндогенных регуляторов. Данные препараты обладают выраженной фармакологической активностью. К подобным препаратам относится Диваза — комбинированный препарат, содержащий:

- аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S-100, которые модифицируют функциональную активность белка S-100, осуществляющего в мозге сопряжение информационных и метаболических процессов; обладают мембранотропным действием, вызывая снижение амплитуды и подавление генерации потенциала действия; модулируют синаптическую пластичность в лимбических структурах мозга, гиппокампе, ретикулярной формации; способствуют усилению тормозных влияний ГАМК в центральной нервной системе; проявляют свойства агониста сигма-1-рецептора *in vitro*; ингибируют процессы перекисного окисления липидов; оказывают нормализующее влияние на интегративную деятельность мозга, что проявляется широким спектром сбалансированных психофармакологических эффектов: ноотропным, нейропротекторным, антиамнестическим, антиоксидантным, антиастеническим и др.;
- аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе повышают активность фермента эндотелиальной NO-синтазы, восстанавливают выработку эндотелием оксида азота (NO), устраняют ЭД, оказывают эндотелиопротекторное действие и влияют на NO-зависимую вазодилатацию (сосудорасширяющее действие).

Результаты доклинических исследований препарата Диваза

Остановимся на некоторых экспериментальных исследованиях, подтверждающих факт наличия у Дивазы ноотропного, вазоактивного и антиоксидантного действия.

Ноотропное действие

Ноотропное действие Дивазы оценивалось по изменению двигательной активности лабораторных животных в тесте «открытое поле». Нарушение деятельности мозга оценивали по ухудшению воспроизведения условных рефлексов, выработанных до операции (условный рефлекс до операции составлял 300 с). Пирацетам увеличивал время рефлекса в 1,2 раза, Кавинтон — в 1,25 раза, а релиз-активные антитела к белку S-100 способствовали практически полному восстановлению рефлекса до предоперационного уровня ($p < 0,05$ в отличие от контрольных животных с фототромбозом). Таким образом, в этом исследовании показано, что ноотропное действие релиз-активных антител к белку S-100 превосходит Пирацетам и Кавинтон [10].

В сравнительном исследовании, выполненном И. Н. Абдурасуловой и соавт. (2014), проводилась оценка эффективности Тенотена, Импазы и Дивазы на модели бета-амилоидной амнезии у крыс. Амнезию у крыс (160 самцов Вистар) вызывали введением фрагмента бета-амилоида в правый боковой желудочек мозга (icv) по координатам от брегмы: AP — 0,8, L 1,5, от поверхности мозга: H 3,8. Исследуемые вещества вводили внутримозгово (в/ж) 10 мл/кг со дня операции в течение 21 дня и сравнивали с контрольными группами (icv бета-амилоид + в/ж дистиллированная вода, icv физиологический раствор + в/ж дистиллированная вода, ложно-оперированные, интактные) и препаратом мемантин в тестах: «распознавание новых объектов», «оперантное пищевое поведение», «открытое поле», «условная реакция пассивного избегания (УРПИ)». Полученные авторами результаты показали, что эталонный и исследуемые препараты полностью не устраняют все вызванные бета-амилоидом синдромы (амнезия, неophobia, нарушение исследовательской и локомоторной активности), но влияют на разные нарушения, индуцированные введением бета-амилоида. У Дивазы проявилась тенденция к коррекции амнезии, менее выраженная, чем у Мемантина. Кроме того, Диваза (также как и Мемантин) полностью нивелировала неophobia, которая проявлялась снижением исследовательской активности в новом окружении. У крыс, получавших Дивазу, улучшалась обучаемость оперантному пищевому поведению, что было аналогично действию Мемантина [11].

Вазоактивное действие

На фоне приема Дивазы выявлено достоверное увеличение микроциркуляции с вовлечением дополнительных, ранее незадействованных капилляров.

На 28-е сутки показатель интенсивности микроциркуляции приближался к значениям нормы (525,7 перфузионной единицы) и составил 490,3 п.е. ($p < 0,05$ по сравнению с группой с ишемией) (рис. 1). Диваза способствует вовлечению в общую микроциркуляцию дополнительных, ранее не функционировавших капилляров [12, 13].



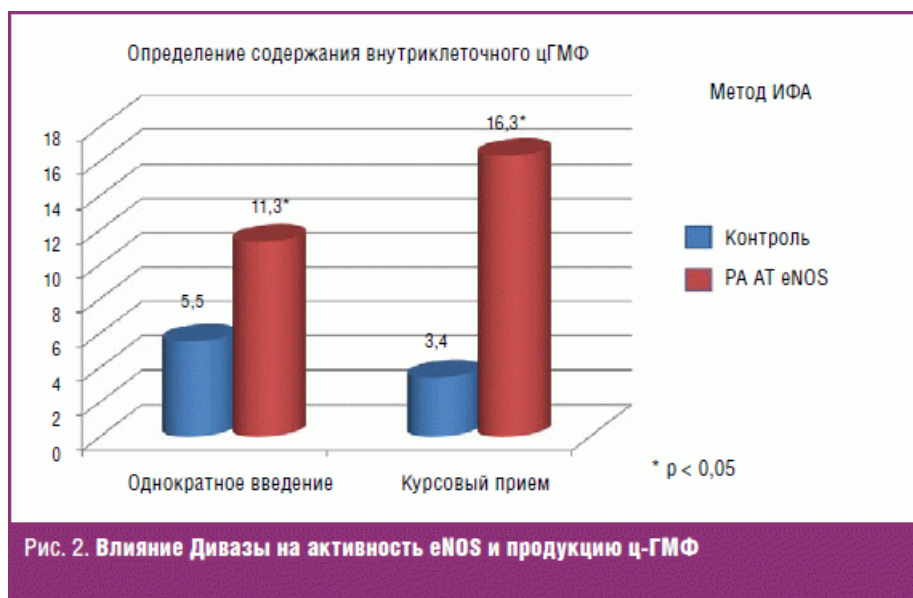
Антиоксидантное действие

В 2014 г. Е. И. Жавберт и соавт. представлено исследование, целью которого являлось оценить влияние препарата Диваза на процессы перекисного окисления липидов в организме животных в условиях гипоксии. Острую гемическую гипоксию у 60 белых беспородных крыс-самцов (180–230 г) вызывали однократным введением нитрита натрия (70 мг/кг), перед чем в течение 5 дней им вводили внутривентрикулярно Дивазу и дистиллированную воду в дозах 2,5 мл/кг, 5 мл/кг, 7,5 мл/кг, 10 мл/кг. Мексидол вводили в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно за 30 минут до нитрита натрия. В качестве группы сравнения использовали intactных крыс-самцов. Содержание продуктов перекисного окисления липидов определяли в полушариях головного мозга животных через 6 часов после введения нитрита натрия (спектрофотометрически и с помощью реакции с 2-тиобарбитуратовой кислотой (ТБК)) [14].

Как показали результаты исследования, пероральное введение препарата Диваза в течение 5 дней приводит к снижению содержания диеновых конъюгатов в полушариях головного мозга крыс: снижение в гептановой фракции — на 27,8%, 16,7%, 9,7% и 11,8%, в изопропанольной фракции — на 47,4%, 41,1%, 9,3% и 7,5%, при введении препарата в дозах 2,5 мл/кг, 5 мл/кг, 7,5 мл/кг и 10 мл/кг соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Статистически достоверные отличия были обнаружены в группе Дивазы в дозах 2,5 и 7,5 мл/кг по сравнению с Мексидолом. Применение Дивазы в течение 5 дней в дозах 2,5 и 5 мл/кг приводит к достоверному снижению накопления продуктов, реагирующих с ТБК, на 20,1 и 27,5% по сравнению с контролем.

Авторами сделаны выводы о том, что на модели острой гемической гипоксии Диваза обладает антиоксидантной активностью. Введение как Мексидола, так и Дивазы во всех исследуемых дозах предупреждает или ограничивает гипоксическую гиперактивацию процессов перекисного окисления липидов — накопление диеновых конъюгатов и ТБК-реагирующих продуктов в тканях мозга. Максимальный антиоксидантный эффект Дивазы, превышающий эффект Мексидола, отмечается в дозах 2,5 мл/кг и 5,0 мл/кг.

Также экспериментальные исследования подтвердили, что Диваза обладает ангиопротекторной активностью, что связано с увеличением активности эндотелиальной NO-синтазы и повышением продукции цГМФ (рис. 2) [15–18]. Применение РА АТ eNOS способствует повышению продукции внутриклеточного цГМФ, что может свидетельствовать о повышении активности внутриклеточных NO-синтаз.



Опыт применения препарата Диваза при хронической ишемии головного мозга

Нами проведено несравнительное наблюдательное исследование, целью которого явилось оценить клиническую эффективность Дивазы в лечении астеновегетативных и вестибулярных расстройств у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью.

Проведена оценка эффективности и безопасности препарата Диваза у 50 пациентов (30 женщин, 20 мужчин, средний возраст — $62,2 \pm 0,27$ года) с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга 2-й стадии» на протяжении 12 недель наблюдения, с оценкой результатов лечения через 4, 8 и 12 недель по следующим шкалам:

- Шкала Гамильтона — для оценки депрессии.
- Визуально-аналоговая шкала — для оценки таких симптомов, как астения, головная боль, головокружение, тревога, снижение памяти, эмоциональная лабильность.
- Шкала для оценки выраженности изменений со стороны вегетативной нервной системы (анкета А. М. Вейна и А. Д. Соловьевой).
- Шкала оценки когнитивных функций (шкала MMSE).
- Шкала астении (MFI-20).

Пациенты получали препарат Диваза по 2 таблетке 3 раза в сутки на протяжении 12 недель наблюдения. Препарат принимался вне приема пищи с рекомендацией «таблетку держать во рту до полного растворения».

Результаты исследования

При оценке результатов исследования, полученных в ходе анализа когнитивных функции по шкале MMSE, отмечалась увеличение суммарного показателя между скринингом и заключительным визитом. Однако достоверных отличий между визитами нами получено не было. В то же время при анализе динамики симптомов по шкале астении (MFI-20) нами получены результаты, констатирующие, что препарат Диваза оказывает противоастенический эффект, о чем свидетельствует значимое уменьшение клинических симптомов, особенно по шкале физической астении (динамика снижения показателя с $12,1 \pm 0,37$ до $10,7 \pm 0,32$ балла ($p < 0,05$)) (табл. 1).

В ходе анализа результатов исследования эффективности и безопасности препарата Диваза у пациентов с хронической ишемией головного мозга с оценкой динамики основных клинических проявлений заболевания, нами были выявлены значимые отличия параметров на скрининге и 12-й неделе терапии по следующим шкалам: астения, головная боль, головокружение, снижение памяти ($p < 0,05$). Несмотря на то, что при оценке визуально-аналоговой шкалы по параметрам тревоги и эмоциональной лабильности нами не получены значимые отличия между крайними визитами, в то же время отмечена положительная тенденция к уменьшению данных проявлений (табл. 2).

Динамика симптомов по шкале астении (MFI-20)					Таблица 1
Симптомы	Скрининг	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя	
Общая астения	10,7 ± 0,45	10,4 ± 0,45	9,8 ± 0,40	9,6 ± 0,39	
Физическая астения	12,1 ± 0,37*	11,8 ± 0,39	10,9 ± 0,32	10,7 ± 0,32*	
Пониженная активность	9,7 ± 0,60	9,5 ± 0,61	8,9 ± 0,54	8,3 ± 0,50	
Снижение мотивации	7,5 ± 0,45	7,2 ± 0,44	6,9 ± 0,41	6,7 ± 0,40	
Психическая астения	13,0 ± 0,51	12,6 ± 0,53	11,8 ± 0,47	11,8 ± 0,48	
Примечание. Выявлены достоверные отличия по показателю «Физическая астения» (между скринингом и 12-й неделей лечения при $p < 0,05$).					

Суммарный балл динамики симптомов по визуальной аналоговой шкале					Таблица 2
Симптомы	Скрининг	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя	
Астения	4,0 ± 0,17*	3,8 ± 0,10	3,7 ± 0,11	3,4 ± 0,11*	
Головная боль	5,0 ± 0,10*	4,8 ± 0,08	4,4 ± 0,07	4,0 ± 0,11*	
Головокружение	5,5 ± 0,17*	5,3 ± 0,14	5,3 ± 0,12	5,0 ± 0,13*	
Тревога	4,4 ± 0,14	4,3 ± 0,11	4,1 ± 0,10	3,8 ± 0,13	
Снижение памяти	6,0 ± 0,18*	5,7 ± 0,14	5,5 ± 0,13	5,3 ± 0,14*	
Эмоциональная лабильность	4,4 ± 0,11	4,1 ± 0,11	3,9 ± 0,11	3,6 ± 0,10	
Примечание. Выявлены достоверные отличия по показателю головной боли, снижению памяти (между скринингом и 12-й неделей лечения при $p < 0,05$).					

Динамика уровня депрессии в процессе терапии Дивазой по шкале Гамильтона (в баллах)				Таблица 3
Скрининг	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя	
27,8 ± 0,12*	–	26,3 ± 0,23	24,8 ± 0,24*	
Примечание. Выявлены достоверные отличия по показателю депрессии (между скринингом и 12-й неделей лечения при $p < 0,05$).				

В процессе терапии препаратом Диваза у пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга, отмечалось статистически значимое снижение показателей депрессии по шкале Гамильтона с $27,8 \pm 0,12$ до $24,8 \pm 0,24$ балла ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, в нашем исследовании, в ходе которого проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Диваза, с включением 50 пациентов (30 женщин, 20 мужчин, средний возраст — $62,2 \pm 0,27$ года), страдающих хронической ишемией головного мозга 2-й стадии, подтвердилась клиническая эффективность указанного препарата. Особую актуальность препарат Диваза имеет в контексте достоверного уменьшения таких клинических проявлений, как астения, головная боль, головокружение и снижение памяти. Кроме этого препарат Диваза достоверно уменьшает уровень депрессии и способствует устранению физической астении.

Заключение

Решение актуальной проблемы качественной диагностики и адекватной терапии социально значимых неврологических заболеваний и синдромов, таких как инсульт, хроническая ишемия головного мозга, хроническая головная боль, боль в спине, инсомния и др., как у взрослых, так и у детей лежит в гармоничном сочетании современных знаний о патогенезе развития подобных состояний, сопоставлении их с результатами объективных методов диагностики с учетом личного опыта, а также данных об эффективности и безопасности новых, в т. ч. инновационных, препаратов [19–24].

Литература

1. Рачин А. П., Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Дорогинина А. Ю. Хроническая ишемия головного мозга — от правильной диагностики к адекватной терапии // Русский медицинский журнал. 2015. № 12. С. 694–698.
2. Rachini A., Pietrella D., Lupo P., Torosantucci A., Chiani P., Bromuro C., Proietti C., Bistoni F., Cassone A., Vecchiarelli A. An anti- β -glucan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of *Cryptococcus neoformans* in vitro and exerts therapeutic, anticryptococcal activity in vivo // Infection and Immunity. 2007. Т. 75. № 11. С. 5085.
3. Азимова Ю. Э., Ищенко К. А., Рачин А. П., Гусева М. Е. Депрессия и деменция: две стороны одной медали? // РМЖ. 2016. Т. 24. № 24. С. 1616–1619.
4. Азимова Ю. Э., Ищенко К. А., Рачин А. П. Диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма: «новое вино в старых бокалах» // Поликлиника. 2016. № 1. Т. 1. С. 50–56.
5. Камчатнов П. Р., Воробьева О. В., Рачин А. П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 4. С. 52–56.
6. Рачин А. П., Сергеев А. В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. № 8. С. 29–32.
7. Рачин А. П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С. 64–68.
8. Рачин А. П., Юдельсон Я. Б., Сергеев А. В. Функциональные особенности мозга (по данным динамики потенциала Р300) в процессе хронизации ГБН // Патогенез. 2005. № 1. С. 48.
9. Воробьева О. В., Камчатнов П. Р., Рачин А. П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 31. С. 62–68.
10. Романова Г. А., Воронина Т. А., Сергеева С. А., Барсков И. В., Дугина Ю. Л., Эпштейн О. И. Исследование

- противоишемического, нейропротекторного действия пропротена // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2003. № 1 (27). С. 123–125.
11. Абдурасулова И. Н., Мухин В. Н., Клименко В. М., Жавберт Е. С. Сравнительное исследование эффективности тенотена, импазы и дивазы на модели бета-амилоидной амнезии у крыс / XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2014.
 12. Белоус А. С., Арустамова А. А., Корокин М. В., Гудырев О. С., Маяков А. И., Якушев В. И. Коррекция гипоестроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции препаратом импаза в комбинации с Эналаприлом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина Фармация. № 10 (105). Вып. 14. 2011. С. 192–195.
 13. Панкова Т. М., Старостина М. В., Штарк М. Б., Эпштейн О. И. Нейропротекторное действие сверхмалых доз антител к белку S100 в культуре нейробластомы при депривации кислорода и глюкозы // Бюл. экспер. биол. и мед. 2007. Т. 144, № 9. С. 260–263.
 14. Жавберт Е. С., Гурьянова Н. Н., Суркова Е. И., Дугина Ю. Л., Качаева Е. В., Эпштейн О. И., Мышкин В. А., Гурто Р. В. Исследование влияния дивазы на процессы перекисного окисления липидов / XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2014. С. 242.
 15. Хейфец И. А., Воронина Т. А., Молодавкин Г. М., Дугина Ю. Л. Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата Диваза / VIII Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина. 2012. С. 421.
 16. Яковлева Н. Н., Воронина Т. А., Суслов Н. И., Эртузун И. А., Молодавкин Г. М., Посева В. И., Андреева В. В., Дугина Ю. Л., Путиловский М. А., Эпштейн О. И. Анксиолитическое и антидепрессивное действие препаратов «Диваза» и «Бризантин» // Бюл. экспер. биол. и мед. 2015. Т. 159, № 6. С. 727–730.
 17. Воронина Т. А., Хейфец И. А., Дугина Ю. Л., Сергеева Ю. Л., Эпштейн О. И. Изучение эффективности препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. Т. 148. С. 170–173.
 18. Горпинченко И. И., Мирошников Я. О. Сравнительная характеристика биохимической и клинической эффективности препарата импаза в терапии эректильной дисфункции // Здоровье мужчины. 2003. Т. 2. С. 39–41.
 19. Юдельсон Я. Б., Нечаев В. И. Морфо-функциональные аспекты вертеброневрологии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. № 6. С. 33.
 20. Рачин А. П., Якунин К. А., Демешко А. В. Миофасциальный болевой синдром. Москва, 2009. Сер. Актуальные вопросы медицины.
 21. Рачин А. П., Юдельсон Я. Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 83–85.
 22. Рачин А. П., Юдельсон Я. Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. № 19. С. 81.
 23. Юдельсон Я. Б., Рачин А. П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 51.
 24. Рачин А. П. Закономерности формирования хронической головной боли (клинико-психофизиологические и социальные факторы), оптимизация терапии, прогноз и профилактика. Дис. ... д.м.н. М., 2007.

А. П. Рачин*¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Выговская*, кандидат медицинских наук

М. Б. Нувахова*, кандидат медицинских наук

А. А. Воропаев*

Л. Ю. Тарасова*, кандидат медицинских наук

С. А. Рачин**

Д. В. Смирнова**

ФГБУ НМИЦ РК МЗ РФ, Москва

ФГБОУ ВО Первый СПБГМУ им. ак. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

¹ Контактная информация: andrey_ratchin@mail.ru

Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга/ А. П. Рачин, С. Н. Выговская, М. Б. Нувахова, А. А. Воропаев, Л. Ю. Тарасова, С. А. Рачин, Д. В. Смирнова

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 89-95

Теги: мозг, сосуды, недостаточность, неврологические нарушения

