

УДК 616.145.11-005.4-036.12-085

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СОЧЕТАННОМ КУРСОВОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НООТРОПНЫХ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Шульгина А.А.^{1,3}, Ласков В.Б.^{1,3}, Быстрова Н.А.²

¹ Кафедра неврологии и нейрохирургии, ² кафедра биохимии
Курского государственного медицинского университета, Курск;
³ Курская областная клиническая больница, Курск
E-mail: snaky292@yandex.ru

Целью исследования явилось установление динамики клинической картины и иммунометаболических показателей у пациентов с хронической ишемией головного мозга II стадии при включении в стандартную фармакотерапию нескольких комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия. У больных с данной патологией, проходивших стационарное лечение в ОБУЗ «Курская областная клиническая больница», выявлены клинические синдромы, существенно снижающие функциональные возможности больного; значительные когнитивные нарушения, выражающиеся в снижении памяти, мышления. Использование комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с хронической ишемией головного мозга II стадии оказывает нормализующее и корригирующее действие на неврологический статус и когнитивную дисфункцию, при этом максимальной эффективностью обладает сочетание актовегина с церетоном.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, ноотропы, антиоксиданты.

CHANGING IN THE CLINICAL PICTURE IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF THE BRAIN AFTER USING DIFFERENT NEUROPROTECTIVE AND ANTIOXIDANT DRUG COMBINATIONS

Shulginova A.A.^{1,3}, Laskov V.B.^{1,3}, Byistrova N.A.²

¹ Department of Neurology and Neurosurgery, ² Biochemistry Department of Kursk State Medical University, Kursk;
³ Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk

The aim of the study was to establish the changing in the clinical picture in patients with dyscirculatory encephalopathy after being included in the standard pharmacotherapy combinations of neuroprotective and antioxidant drugs. These outpatients were treated in Kursk regional clinical hospital. Clinical syndromes significantly reducing the patients' functional abilities; clinically apparent cognitive impairment expressed in memory and mentality decline were revealed in patients. The use of neuroprotective and antioxidant drug combinations in patients with dyscirculatory encephalopathy yields normalizing and corrective effects in neurological status and cognitive dysfunction with the maximum efficiency of actovein and cereton combination.

Keywords: encephalopathy, cognitive dysfunction, anti-oxidants, neuroprotective drugs, chronic ischemia of the brain.

Цереброваскулярные расстройства представляют собой одно из наиболее распространенных патологических состояний в неврологической практике. Недостаточность мозгового кровообращения закономерно возникает при атеросклерозе магистральных артерий головы, гипертонической болезни и иных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Одно из центральных мест в изучении цереброваскулярной патологии занимает проблема лечения больных с хронической ишемией головного мозга (ХИМ), или дисциркуляторной энцефалопатией, в клинической картине которой основную роль играют прогрессирующие когнитивные нарушения [3, 11].

Сосудистые когнитивные расстройства возникают при ухудшении познавательных функций в сравнении с исходным индивидуальным или средневозрастным и образовательным уровнями, влияющих на эффективность обучения, а также

профессиональной, бытовой и социальной деятельности [5]. Одним из первых симптомов когнитивного дефицита часто является замедленность мышления, которая требует больше времени и усилий для умственной деятельности и сосредоточения внимания. В указанном плане характерны трудности переключения с одного этапа деятельности на другой и отвлечения от намеченной программы [13].

Характерна коморбидность когнитивных нарушений и эмоциональных и поведенческих расстройств: так, легкая депрессия часто выявляется уже на самых ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности. Именно с этим видом эмоциональных нарушений связано появление жалоб на головную боль, тяжесть в голове, несистемное головокружение, повышенную утомляемость, которые регулярно встречаются на I ста-

дии ХИМ и ухудшают качество жизни пациентов [6].

Для II стадии ХИМ характерно формирование четких клинических синдромов церебрального уровня, существенно снижающих функциональные возможности больного: манифестация когнитивного дефицита, обусловленного лобной (лобно-височной) дисфункцией со снижением памяти, мышления, способности планировать и контролировать деятельность, вестибуломожечковыми и псевдобульбарными расстройствами, пирамидной недостаточностью. На этой стадии страдает работоспособность больных, но сохраняется способность к самообслуживанию.

Своевременно начатое лечение способствует улучшению качества жизни пациента, позволяет сохранить профессиональную, социальную и бытовую адаптацию больного [1, 8]. Однако синдром ХИМ выявляется и становится объектом лечения чаще всего только на II стадии, когда профессиональная и социальная адаптация больных уже нарушена, а возможности медикаментозной коррекции существенно сужены по сравнению с таковыми на начальной стадии процесса. Это диктует необходимость оптимизации лечения таких больных на основе клинико-лабораторного анализа результатов применения различных сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов и выбора наиболее эффективных схем фармакотерапии [4, 12].

Целью исследования явилось определение наиболее эффективных сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов для коррекции клинико-неврологических расстройств при ХИМ на фоне гипертонической болезни на основе сравнительной оценки динамики клинико-лабораторных показателей в процессе лечения. При определении цели работы мы учитывали, что прогресс современной фармакологии и клинической медицины во многом определяется не только открытием новых лекарственных препаратов, но и расширением возможностей и перспектив применения комбинаций хорошо известных и популярных лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 57 пациентов неврологического отделения БМУ «Курская областная клиническая больница» с II стадией ХИМ на фоне гипертонической болезни II стадии (основная группа) и 15 практически здоровых людей (контрольная группа). Возраст пациентов составлял от 40 до 60 лет (в среднем – 50±5 лет), представителей контрольной группы – 52±2 года.

Критерии включения в основную группу: мужской пол; наличие ХИМ II стадии, диагностированной 5 и более лет тому назад в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (МОГ, 1999); наличие гипертонической болезни II стадии, возраст от 40 до 60 лет. Диагноз ХИМ и ее II стадия обосновывались результатами предварительного обследования: 1) наличие нарушений самочувствия, в том числе – в когнитивной и психоэмоциональной сферах; 2) наличие неврологических синдромов – вестибулоатактического, мозжечкового, пирамидного, псевдобульбарного; 3) наличие синдрома когнитивной дисфункции; 4) сосудистая картина изменений головного мозга, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в виде лейкоареоза, лакунарных очагов, внутренней нерезко и умеренно выраженной гидроцефалии.

Критерии исключения: гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных и церебральных сосудов, нарушения ритма сердечной деятельности и проводимости; пороки сердца; инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз и прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе; симптоматическая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность более II ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе; выраженные или умеренные атеросклеротические изменения сосудов глазного дна.

При обследовании оценивали неврологический статус, когнитивные функции по шкале «MMSE». При этом глубину когнитивной дисфункции определяли по шкале Общего Ухудшения – Global Deterioration Rating [15]. МРТ головного мозга проводили на аппарате фирмы Philips (напряжение магнитного поля 0,3 Тесла). Все обследованные консультированы офтальмологом и кардиологом.

Пациенты основной группы методом случайной рандомизации были разделены на 3 подгруппы по 19 человек; они получали комплексную базовую терапию (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприл и вазоактивный препарат винпоцетин (кавинтон) по 2,0 на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида внутривенно капельно) и дополнительную терапию различными сочетаниями ноотропных и антиоксидантных препаратов.

Пациенты 1-й подгруппы получали один раз в сутки церебролизин по 10,0 мл (внутривенно, капельно) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол) по 5,0 мл (внутривенно, струйно) в течение 5 дней. Пациенты 2-й под-

группы один раз в сутки получали эмоксипин по 4,0 мл внутримышечно в течение 10 дней и пирацетам 5,0 мл внутривенно, струйно в течение 5 дней. В 3-й подгруппе однократно в сутки назначались актовегин по 5,0 мл внутривенно, струйно и холина альфосцерат (церетон) по 1000 мг внутривенно, капельно в течение 5 дней. Лечение соответствовало принципам доказательной медицины, все пациенты находились на безнитратной диете.

Лабораторные методы исследования крови пациентов осуществлялись по общепринятой методике при их поступлении в стационар. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях. Изучение иммунометаболических показателей проводили в сыворотке крови. Уровень ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), ИНФ γ , ИЛ-2, ИЛ-17, компонентов комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}), ее ингибиторов (фактора Н, C₁-ингибитора), иммуноглобулинов классов М, G, А (IgM, G, A), неоптерина и церулоплазмينا проводили при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст», НПО «Цитокин», ООО «Протеиновый контур» г. Санкт-Петербург, методом твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание стабильных метаболитов оксида азота устанавливали с помощью набора для радиоиммунного анализа фирмы Amersham, (США), а С-реактивного белка иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Roche (Германия). Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по концентрации ацилгидроперекисей и малонового диальдегида [14]. Общую антиокислительную активность определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до малонового диальдегида [2]. Кроме этого, определяли активность каталазы [7] и супероксиддисмутазы [9].

Статистическую обработку результатов исследования у пациентов, страдающих ХИМ, и существенность различий производили по U-

критерию Манна-Уитни [10]. Статистически значимыми считали различия с $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения все представители основной группы предъявляли жалобы на головные боли с локализацией в лобной и височных областях, головокружение, шаткость при ходьбе, шум в ушах, слабость в конечностях. Их беспокоили также нарушения сна, снижение памяти, внимания и эмоциональная неустойчивость (табл. 1).

При оценке неврологического статуса были выявлены четкие клинические синдромы, существенно снижающие функциональные возможности больного: вестибулоатактический, мозжечковой и пирамидной недостаточности, псевдобульбарный, психопатологический (табл. 2). Интенсивность жалоб и степень выраженности каждого синдрома оценивалась по 3-балльной шкале (3 балла – выраженный синдром, 2 – умеренно выраженный, 1 – нерезко выраженный, табл. 2, 3, 4).

До лечения степень выраженности клинических синдромов в баллах составила $2,88 \pm 0,05$. Патологические изменения неврологического статуса у представителей контрольной группы не выявлены.

Когнитивные нарушения выражались в снижении памяти и внимания, замедлении психических процессов, нарушении мышления, способности планировать и контролировать свои действия; страдает профессиональная и социальная адаптация больного, значительно снижается его работоспособность (табл. 5).

Общая оценка в баллах когнитивных нарушений по шкале «MMSE» до лечения составила $23,69 \pm 0,07$, что соответствует когнитивным расстройствам. Результат оценки степени выраженности когнитивных расстройств по шкале общего ухудшения (Global Deterioration Rating) составил $2,5 \pm 0,07$, что соответствует легким и умеренно выраженным когнитивным расстройствам (табл. 6).

Таблица 1

Жалобы пациентов с ХИМ до начала лечения

№ п/п	Жалобы	Число пациентов	Процент
1	Головная боль	57	100%
2	Снижение памяти, внимания	46	80,7%
2	Нарушение сна	42	73,7%
3	Головокружение	35	61,4%
4	Шаткость при ходьбе	30	52,6%
6	Эмоциональная лабильность	27	47,4%
7	Шум в ушах	22	38,6%

Неврологический статус больных с ХИМ до начала лечения

№ п/п	Синдром	Характеристика	Кол-во больных	%
1	Вестибуло-атактический	головокружение, пошатывание, положительная проба Ромберга, неустойчивость при ходьбе	54	94,7%
2	Мозжечковый	нистагм, интенция при выполнении координаторных проб, положительна проба Ромберга	38	66,7%
3	Пирамидный	оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, анизорефлексия, умеренное повышение мышечного тонуса по спастическому типу, снижение мышечной силы, патологические знаки	52	91,2%
4	Псевдобульбарный	нечеткость речи, «насильственный» смех и плач, поперхивание при глотании	14	24,6%
5	Психопатологический	эмоциональная лабильность, депрессия, когнитивные дисфункции	49	85,9%

Таблица 3

Интенсивность жалоб у больных с ХИМ

Жалобы	Степень выраженности		
	3 балла	2 балла	1 балл
Головная боль	интенсивная, постоянная	интенсивная, периодическая	не интенсивная, периодическая
Головокружение	постоянное	периодическое	редко возникающие
Шум в ушах	постоянный, ощущение свиста и звона	периодический, не зависит от времени суток	возникающий только в ночные часы
Шаткость при ходьбе	постоянная	периодическая	редко возникающая
Снижение памяти, внимания	выраженное	умеренно выраженное	периодически возникающее
Нарушение сна	плохое засыпание, поверхностный сон, трудности при просыпании	поверхностный сон, плохое засыпание	периодически проблемы с просыпанием
Эмоциональная лабильность	плаксивость, эмоциональная нестабильность, раздражительность, агрессия	плаксивость, резкая смена настроения	периодически на фоне провоцирующего фактора возникает резкая смена настроения

Таблица 4

Степень выраженности клинических синдромов у больных с ХИМ

Синдром	Оценка степени выраженности		
	3 балла	2 балла	1 балл
Вестибуло-атактический	головокружение, пошатывание, положительная проба Ромберга, неустойчивость при ходьбе	головокружение положительная проба Ромберга	периодическое головокружение, проба Ромберга слабо положительная
Мозжечковый	выраженный нистагм, выраженная интенция при выполнении координаторных проб, положительна проба Ромберга	установочный нистагм, легкая интенция при выполнении координаторных проб, положительна проба Ромберга	нечеткость при выполнении координаторных проб, слабо положительная проба Ромберга
Пирамидный	оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, анизорефлексия, умеренное повышение мышечного тонуса по спастическому типу, снижение мышечной силы, патологические знаки	оживление сухожильных рефлексов, нечетко выраженная анизорефлексия, умеренное повышение мышечного тонуса по спастическому типу, снижение мышечной силы, рефлексы орального автоматизма	нечетко выраженная анизорефлексия, рефлексы орального автоматизма
Псевдобульбарный	нечеткость речи, «насильственный» смех и плач, поперхивание при глотании	нечеткость речи	легкая дизартрия

Таблица 5

Оценка когнитивных нарушений у больных ДЭП по шкале «MMSE»

№	Неврологическое исследование	Оценка в баллах
1	Ориентация	9,92±0,04
2	Восприятие	2,83±0,05
3	Внимание и счет	3,54±0,07
4	Память	2,46±0,07
5	Функции речи	1,65±0,07
6	Выполнение трех действий	2,44±0,07
7	Чтение	0,83±0,05
8	Письмо	0,63±0,07
9	Копирование	0,31±0,07

Таблица 6

Оценка влияния различных схем фармакотерапии у пациентов основной группы с ХИМ

Общая оценка в баллах	До лечения	После лечения		
		1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Выраженность жалоб	2,81±0,06	2,11±0,08 ^{*1}	1,95±0,12 ^{*1}	1,16±0,09 ^{*1-3}
Выраженность клинических синдромов	2,88±0,05	2,13±0,08 ^{*1}	2,16±0,09 ^{*1}	1,42±0,12 ^{*1-3}
MMSE	23,69 ±0,07	24,19±0,14 ^{*1}	24,11±0,07 ^{*1}	24,89±0,11 ^{*1-3}
GDR	2,5±0,07	2,16 ±0,08 ^{*1}	2,17±0,09 ^{*1}	1,74±0,10 ^{*1-3}

Примечание: знаком * отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифра 1 – достоверность отличий по отношению к началу лечения; 3 – показатели 3-й подгруппы достоверны по отношению к подгруппам 2 и 3.

После курса терапии в 1-й подгруппе больных отмечалась положительная динамика в виде снижения интенсивности и частоты жалоб, улучшения общего самочувствия пациентов. Выявлено уменьшение шаткости в позе Ромберга, улучшение когнитивных функций, некоторая стабилизация эмоциональной сферы и улучшение сна. Степень выраженности жалоб на самочувствие после лечения составляла 2,11±0,08 балла, а неврологических симптомов – 2,13±0,08 балла. Улучшилось состояние когнитивной сферы: средние значения показателя шкалы «MMSE» возросли до 24,19±0,14 балла, а позиции шкалы GDR уменьшились до 2,16±0,09 (табл. 6).

Во 2-й подгруппе после лечения эмоксипином и пирацетамом пациенты отметили улучшение памяти, нормализацию сна. Уменьшились частота и интенсивность жалоб на головную боль, головокружение, шаткость. В неврологическом статусе положительная динамика соответствовала таковой в первой основной подгруппе. Оценка интенсивности жалоб составляла 1,95±0,12 балла, а неврологических симптомов – 2,16±0,09 балла. Среднее значение показателя по шкале «MMSE» также увеличилось по сравнению с исходным средне-групповым значением – до 24,11±0,07 балла, а среднее значение позиций по шкале GDR понизилось до 2,17±0,09 балла (табл. 6).

В 3-й подгруппе отмечена наиболее существенная динамика в виде улучшения памяти и

внимания, уменьшения частоты и выраженности цефалгий, инсомний. У пациентов этой подгруппы, получавших актовегин и церетон, улучшились координаторные пробы, результаты исследования рефлекторной сферы. Интенсивность жалоб после курса лечения была наименьшей по сравнению с иными подгруппами: 1,16±0,09 балла; выраженность неврологических симптомов – 1,42±0,12 балла; оценка по шкале «MMSE» повысилась до 24,89±0,11, а показатель позиций по шкале GDR понизился до 1,74±0,10 (табл. 6).

Динамика клинической картины коррелировала с изменениями лабораторных иммунометаболических показателей при применении различных способов лечения больных с ХИМ II стадии на фоне гипертонической болезни. Так, при поступлении в клинику у пациентов установлены изменения 25 из 30 (83,3%) исследованных показателей, прямо или косвенно свидетельствующие о наличии иммунного воспаления, дисфункции эндотелия, «оксидантного стресса», снижении антиоксидантной защиты (табл. 7).

Анализ данных таблицы 7 показывает, что дополнительное использование актовегина и церетона в лечении больных с ХИМ сопровождалось наиболее выраженной позитивной динамикой: нормализацией 48,0% и улучшением 52,0% лабораторных показателей. Назначение церебролизина и мексидола или эмоксипина и пирацетама привело к менее значимым результатам.

Иммунометаболическая эффективность различных сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов у больных ХИМ II стадии на фоне гипертонической болезни

№ п/п	Группа больных	Измененные лабораторные показатели до лечения	Из них (%):		
			нормализовались	улучшились	не изменились
Иммунные показатели					
1	Церебролизин + мексидол	80,9%	17,6	64,7	17,7
2	Эмоксипин + пирацетам		23,6	76,4	0
3	Актовегин + церетон		35,5	64,7	0
Оксидантные показатели					
1	Церебролизин + мексидол	88,9%	37,5	37,5	25,0
2	Эмоксипин + пирацетам		37,5	50,0	12,5
3	Актовегин + церетон		75,0	25,0	0
Все лабораторные показатели					
1	Церебролизин + мексидол	83,3%	24,0	52,0	24,0
2	Эмоксипин + пирацетам		28,0	68,0	4
3	Актовегин + церетон		48,0	52,0	0

Таким образом, на основании оценки динамики клинической картины и иммунометаболических показателей исследованные сочетания препаратов ноотропного и антиоксидантного действия по степени снижения эффективности при ХИМ располагаются в следующей последовательности: стандартная фармакотерапия, включающая актовегин + церетон → эмоксипин + пирацетам → церебролизин + мексидол.

На основании полученных данных в практику лечения больных с ХИМ на фоне гипертонической болезни следует дополнительно включать сочетанное курсовое применение актовегина и церетона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Е.Ю., Ласков В.Б., Шульгинова А.А., Конопля А.И. Цитокиновый спектр у больных хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) и коррекция его нарушений // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2014. – № 1. – С. 52-58.
2. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клинич. лаб. диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10-14.
3. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Ласков В.Б., Шутеева Т.В., Сидорова С.А. Использование мексикора для коррекции двигательных и когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал, 2009. – № 1. – С. 38-43.
4. Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: метод. рекоменд. – М., 2000. – 31 с.
5. Захаров В.В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. – 2009. – № 2. – С. 140-144.
6. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции // Нервные болезни. – 2012. – № 1. – С. 24-28.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии: в фокусе – ноотропы // Медицин. совет. – 2012. – № 3. – С. 54-59.
9. Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кварцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М., 1980. – 75 с.

11. *Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Константинова Т.Н., Денисова И.А., Проскоков К.М.* Дифференциально-диагностические критерии когнитивных нарушений при токсической энцефалопатии профессионального генеза, дисциркуляторной и алкогольной энцефалопатии. – Иркутск; Ангарск, 2013. – С. 12-24.
12. *Пёхова К.А., Быстрова Н.А., Сулова Ю.И., Гаврилюк Е.В.* Эффективность стандартной фармакотерапии в условиях гипертонической болезни различной степени тяжести // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 241-241.
13. *Сагова М.М., Юнищенко Н.А., Левин О.С.* Факторы, влияющие на качество жизни больных с начальными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии // Земский врач. – 2013. – № 1. – С. 3-7.
14. *Стальная Н.Д., Гаришвилли Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современ. методы в биох. / под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66-68.
15. *Folstein M.F., Folstein S.E., Hugh P.R.* «Mini-Mental State» a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // Jof. Psych. Res. – 1975. – N 12. – С. 189-198.