

О.И. Очиров, Г.Ф. Жигаев, Е.В. Кривигина, Е.Ю. Лудупова

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)*Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)**Механизм действия многокомпонентного растительного средства «Полиноофит» обусловлен наличием антиоксидантной активности.***Ключевые слова:** фитосредства в комплексном лечении**MEDICINAL HERBS IN TREATMENT OF CHRONIC DISTURBANCES OF BRAIN BLOOD CIRCULATION**

O.I. Ochirov, G.F. Zhigayev, E.V. Krivigina, E.Yu. Ludupova

*Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko (Ulan-Ude)**The mechanism of multicomponent herbal preparation «Polynoophyt» is predetermined by antioxidant activity.***Key words:** phytopreparations in complex treatment

Хроническое нарушение мозгового кровообращения является не одномоментным событием, а процессом, развивающимся во времени и пространстве, с эволюцией очаговой церебральной ишемии, от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного поражения — некроза [12, 16, 22, 26, 64, 94]. Основной причиной дисциркуляторной энцефалопатии у больных после перенесенного инсульта, является неадекватное поступление кислорода в ткани мозга вследствие комбинации гипоксемии и ишемии. Эти процессы развиваются взаимосвязано и поэтому обсуждаются в литературе вместе [9, 53, 55, 78, 79]. Два основных механизма патогенеза инсульта — гипоксемия и ишемия — приводят к нарушению обмена кислорода и углекислоты, что в свое время вызывает метаболические расстройства, в частности, ацидоз и физиологические нарушения, например, увеличение церебральной перфузии [1, 20, 93].

Пусковым моментом в цепи метаболических событий при гипоксии является энергодефицит, обусловленный снижением содержания кислорода в клетке [4, 9].

Непосредственным результатом выключения дыхательных ферментов является торможение цикла трикарбоновых кислот. Нарушение аэробного энергообразования вызывает переориентирование пути синтеза АТФ на анаэробный гликолитический путь [5, 8, 74]. Ранним признаком гипоксии являются нарушения путей транспорта АТФ.

В норме АТФ, синтезируемая в митохондриях, потребляется энергозависимыми системами, расположенными вне источника своего образования. При этом транспорт АТФ из митохондрий к местам ее использования осуществляется ферментом АТФ-АДФ-трансферазой и креатининкиназной системами, которые обладают низкой устойчивостью к гипоксии. Так, пятнадцатиминутная гипоксия миокарда, снижает активность этого фермента на 80 %

[29]. Повреждение систем транспорта АТФ часто опережает повреждение систем ее образования, что вызывает разобщение мест синтеза и потребления АТФ. Это отчасти объясняет возможность возникновения глубоких структурных повреждений [7].

Первым эффектом внутриклеточного накопления натрия и кальция является внутриклеточная аккумуляция воды с последующим отеком, набуханием нейрона. Внутриклеточное повышение концентрации кальция приводит к каскаду отсроченных метаболических нарушений в мембране и цитоплазме нервной клетки: снижение содержания фосфолипидов (вследствие активации фосфолипазы) в клеточной мембране, увеличение концентрации ненасыщенных жирных кислот (арахидоновой) с последующим освобождением свободных радикалов и активацией простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, протеаз, липаз и протеинкиназы С. Непосредственное влияние кальция на эндотелий сосудов, в том числе церебральных, вызывает их спазм, усугубление ишемии. Конечным результатом описанных выше эффектов является повреждение мембраны и гибель нервной клетки [68, 72].

Особое внимание привлекает так называемый глутаматный каскад, который многие исследователи [21, 76] считают триггером эксцитотоксического повреждения (от английского слова — *exite* — возбуждать) и главной причиной гибели нейронов, прежде всего в области ишемической «полутени». Являясь возбуждающим нейромедиатором, глутамат содержится в большинстве нейронов головного мозга. В нормальных условиях нейроны и клетки глии поглощают избыточный глутамат из межклеточного пространства.

В условиях ишемии, нарушение энергозависимых процессов обратного поглощения глутамата приводит к его накоплению в экстраклеточном пространстве. Развивающийся в результате этого избыток активации глутаматных рецепторов вы-

зывает нарушение ионного гомеостаза, массивный (аномальный) поток внутрь нейронов ионов кальция через связанные с глутаматными рецепторами кальциевые каналы, повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция [4, 76, 85].

Кальций, выполняя функции вторичного мессенжера, инициирует каскад метаболических нарушений, среди которых ключевое место занимают процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода. Именно этим процессам отводится значительная роль в клеточном повреждении вещества головного мозга при ишемии [25, 42, 65].

Другим механизмом, лежащим в основе нарушений электрогенеза нервной ткани, служит расстройство метаболизма нейротрансмиттеров, которое возникает при малом недостатке кислорода, нарушается синтез ацетилхолина, дофамина, норадреналина [41, 47, 63, 84].

Ряд авторов [19, 33, 35, 56, 69, 87] выделяют значение гипоксемии и ишемии в метаболизме углекислоты и макроэргических соединений, роли глюкозы, фосфорилазной активности и ненасыщенных жирных кислот, свободных радикалов, синаптического выделения возбуждающих аминокислот в поражении нервных клеток.

Возникающий при гипоксии метаболический ацидоз, образование ионов водорода вследствие накопления недоокисленных продуктов углеводного и липидного обмена, снижение утилизации ионов водорода из-за уменьшения синтеза АТФ — факторы риска, обладающие мембраноповреждающей активностью [4, 24, 26].

Атеросклероз и артериальная гипертензия — важнейшие модифицируемые факторы риска цереброваскулярных заболеваний, занимают одно из центральных мест в современной медицине [46, 48, 71, 73, 91].

СОСУДИСТЫЕ И МОЗГОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет атеросклероз как «вариабельную комбинацию изменений внутренней оболочки артерий (интимы), включающих накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки сосуда артерии — меди» [44].

Развитию атеросклероза сопутствуют: атерогенная дислипотеинемия, поступление в интиму сосудов атерогенных классов липопротеидов, клеточная перестройка во внутренней оболочке и не регулируемый захват клетками липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), поступивших из крови, образование клетками мезенхимы фиброзной ткани. Инициировать атерогенез могут не только холестерин и липопротеиды, но и изменения эндотелия различной степени тяжести — механическая, химическая травма сосудов. В поврежденных участках эндотелия наблюдается адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, отложение фибрина, активация продукции факторов роста клеток [44].

Начальным пусковым механизмом при развитии атеросклеротического процесса считается проникновение липопротеидов или богатых холестерином продуктов, их деградация через неповрежденный эндотелий (микропиноцитозный путь и через межклеточные щелевые контакты). Скорость прохождения липопротеидных частиц снижается в ряду ЛПВП > ЛПНП > ЛПОНП [44]. Эндотелиальные клетки синтезируют и встраивают на поверхность плазматической мембраны, обращенной в кровоток, рецепторы для адгезии моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Активированный эндотелий секретирует в интиму сигнальные молекулы, макрофаги, прокоагулянтную систему крови. В свою очередь активированные макрофаги интимы секретируют в субэндотелиальное пространство набор цитокинов, которые активируют эндотелий. Все это усиливает проницаемость для атерогенных ЛПНП.

В участках интимы, предрасположенных к атеросклерозу под влиянием метаболитов, ферментов, кислорода образуются модифицированные липопротеиды (МЛПНП) низкой плотности. После захвата макрофагами МЛПНП и накопления эфиров холестерина трансформируются в пенистые клетки, которые остаются в интиме артерии. Часть пенистых клеток гибнет, при этом освобождается не эстерифицированный и эстерифицированный холестерин и кристаллы моногидрата холестерина. Морфологически процесс нарастает от липидных пятен и полосок до фиброзных бляшек и осложненных поражений [77, 89].

Макрофаги и Т-лимфоциты секретируют различные факторы роста (тромбоцитарный и фибробластный) и цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), опухолевый некротический фактор (TNF- α), гамма-интерферон. Доказана их центральная роль в атерогенезе: IL-1 изменяет поверхностные свойства эндотелиальных клеток, способствуя адгезии моноцитов и лимфоцитов, миграция последних в сосудистую стенку, стимулирует пролиферацию миоцитов и секрецию тромбоцитарного фактора роста этими клетками. Вызывает увеличение числа Т-лимфоцитов, которые секретируют гамма-интерферон (фактор, ответственный за экспрессию детерминант главного комплекса гистосовместимости); TNF- α — индуцирует образование адгезивных молекул и IL-1. Эти и другие клеточные реакции с участием цитокинов рассматриваются как одно из доказательств роли аутоиммунных процессов в аутоиммунном патогенезе атеросклероза [15, 70, 90].

Кинетика клеточных элементов во внутренней оболочке сосудов обусловлена каскадным усилением синтеза целого набора факторов роста, которые заставляют мигрировать новые гладкомышечные клетки из мышечной оболочки в интиму. В результате миграции и дифференцировки образуются клоны модифицированных мышечных клеток с высокой скоростью размножения. Последние являются «стрессовым» фактором сосудистого ремоделирования структурной перестройки изменения в сосудистой системе головного мозга [6, 10, 81, 95].

Таким образом, для атеросклероза сосудов головного мозга, обусловленных нарушением мозгового кровообращения, характерна структурная реорганизация. Это не только локальные изменения в виде бляшек и происходящих в них процессов, а также гемодинамическая перестройка, вызванная стенозами и облитерацией сосудов головного мозга. Изменения могут наблюдаться на всех ступенях многоуровневой артериальной системы головного мозга: магистральных артериях головы, сосудах основания мозга, включая артериальный круг, артериях конвексальной и медиальной поверхности полушарий мозга, его ствола, мозжечка, интрацеребральных артериях, а также сосудах микроциркуляторного русла. Весь комплекс обнаруживаемых при атеросклерозе взаимосвязанных и многообразных процессов в сосудах на разных уровнях сосудистой системы головного мозга обозначается как атеросклеротическая ангиопатия головного мозга [21, 26, 34].

На определенном этапе прогрессирования указанной выше патологии возникает снижение или прекращение локального мозгового кровотока. Это приводит к очаговой или распространенной гипоксии и ишемии головного мозга с органическими изменениями. Возникает картина атеросклеротической ангиоэнцефалопатии (ААЭ), которая клинически проявляется в виде определенных симптомов и синдромов. Выделение ААЭ или дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в качестве самостоятельной формы ишемической патологии головного мозга обусловлено тем, что эта форма имеет ярко выраженные морфологические и клинические особенности, а также тем, что она нередко предшествует возникновению инфаркта головного мозга, лежащего в основе тяжелого инсульта [26].

Таким образом, атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия приводит не только к острому нарушению мозгового кровообращения, но и является причиной постепенного нарастания неврологических и психических нарушений, вследствие длительной и стойкой недостаточности кровоснабжения головного мозга, нередко протекающей с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК). Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), клинически проявляется в виде нарастающих интеллектуально-мнестических расстройств на фоне разнообразных неврологических симптомов, обусловленных предшествующими очаговыми и диффузными изменениями головного мозга ишемического и гипоксического характера [31, 40, 58, 59, 67].

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Артериальная гипертония возникает вследствие нарушения физиологического равновесия между прессорными и депрессорными механизмами. В частности, повышение общего периферического сопротивления (ОПС) является обязательным условием формирования систоло-диастолической артериальной гипертензии [21,

23]. Сужение резистивных сосудов или их недостаточное расширение в ответ на увеличение минутного объема сердца (МОС) может быть следствием нейрогенных воздействий в виде усиления альфа-адренорецепторных стимулов, миогенных сократительных реакций (повышение кальция в артериолах, активности ренина в плазме, возможного влияния других прессорных веществ).

Дисбаланс мозговых систем, в частности, превалирование системы ренин-АП способствует повышению ОПС и, следовательно, артериальному давлению. Вероятно, мозговая и почечная, а также местные сосудистые системы ренин-АП действуют синергически. Эндотелин-1 обладает активным сосудосуживающим действием. Эндотелины (эндотелиальные пептиды, мощные вазоактивные вещества) обнаружены в тканях головного мозга, где они находятся магнотеллюлярных нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, и в задней части гипофиза. Свой эффект эндотелины реализуют через изменение почечной и эндокринной функции, регулируют секрецию ренина и альдостерона.

По мере прогрессирования артериальной гипертонии сосудистое сопротивление возрастает, а минутный объем сердца нормализуется или уменьшается, то есть имеет место гипертония сосудистого сопротивления. В ряде случаев артериальной гипертензии предшествуют дисрегуляторные сосудистые синдромы с преходящими подъемами артериального давления, обусловленные неустойчивостью МОС, и нейрогенные нейрорегуляторные дистонии [2, 30].

Гипертоническая ангиоэнцефалопатия (ГАЭ) — это патология, характеризующаяся комплексом различных острых и хронических изменений головного мозга, обусловленных артериальной гипертензией и приводящих к возникновению диффузных и очаговых изменений ткани головного мозга различного характера, величины, степени тяжести и давности [15, 61].

Мелкоочаговые и диффузные изменения ткани головного мозга при гипертонической ангиоэнцефалопатии характеризуются повышенной проницаемостью стенок сосудов [15, 34, 80]. Выход плазмы крови, эритроцитов за пределы сосудистой стенки приводит к некрозу ткани головного мозга в переваскулярной зоне — переваскулярный энцефалолитис, который характеризуется формированием довольно крупных полостей вокруг сосуда. Эти переваскулярные кровоизлияния сопровождаются разрушением ткани головного мозга вокруг сосудов. Вокруг микрогеморрагий наблюдается выпадение нейронов, пролиферация и гипертрофия астроцитов. Нарушение проницаемости сосудистых стенок способствует развитию перестимулирующего отека ткани головного мозга (накопление воды в олигодендроглиоцитах и астроцитах, отростки которых, контактирующие с сосудами микроциркуляторного русла, набухают и разрываются). Формируются криблы — резко расширенные периваскулярные пространства.

Причину возникновения мелкоочаговых диффузных изменений ткани головного мозга гипоксического и ишемического характера следует видеть в сочетании атеросклероза и артериальной гипертензии. К изменениям относятся: мелкоочаговые и диффузные выпадения нейронов с глиозом, выраженные в разной степени, неполные некрозы определенных областей головного мозга, увеличенное количество липофусцина в цитоплазме нейронов, диффузная пролиферация астроцитов. Все эти изменения связаны с хронической гипоксией головного мозга, обусловленной снижением кровотока при гипертонической ангиопатии, которые при сочетании с атеросклерозом или атерооблитерацией носят более выраженный локальный характер [14, 15, 59]. Все эти диффузные изменения сочетаются с изменениями сосудов микроциркуляторного русла, характерными для хронической гипоксии, что свидетельствует о тесном взаимодействии на метаболическом уровне ткани головного мозга и сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, воздействие артериальной гипертензии на сосуды и ткани головного мозга многоаспектно и приводит к развитию форм острых и хронических цереброваскулярных заболеваний. Постепенное нарастание неврологических и психических расстройств вследствие хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга при артериальной гипертензии, также как и при атеросклерозе обозначаются как дисциркуляторная энцефалопатия.

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В РАЗВИТИИ ТРАНЗИТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Особое место при изучении гипоксии занимает вопрос постгипоксической реоксигенации, поскольку совокупность наблюдаемых в этот период метаболических нарушений нередко превышает по своему спектру и выраженности собственные гипоксические расстройства. Среди различных биохимических процессов, активируемых в постгипоксическом периоде, ведущее место принадлежит свободнорадикальному окислению, гиперактивация которого рассматривается в качестве ключевого звена патогенеза большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы [9, 22, 32].

При длительном воздействии различных повреждающих факторов, таких как гипоксия, воспаление, гемодинамическая перегрузка происходит выход из гипоталамуса кортиколиберина, соматолиберина и других факторов, активирующих секрецию гипофизом АКТГ, растет выход кортикостероидов и катехоламинов из надпочечников [28, 54, 65].

Активируется инкреция глюкагона, тиреоидных и паратиреоидных гормонов, альдостерона, ангиотензина, ренина, вазопрессина, тирокальцийтонина, угнетается инкреция инсулина и половых гормонов [18, 49, 60, 86]. Происходит постепенное нарушение функционирования эндотелия, часто приводит к его

дисфункции. Ключевая роль в инициации отводится так называемому оксидантному стрессу, в результате которого внутри клетки образуются свободные радикалы [28, 57]. Процессы накопления последних, в свою очередь, активируются при ишемии и гипоксии. Эндотелий это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза церебро-сосудистых заболеваний, инсульта [17, 45, 62, 75]. Одной из важных регуляторных систем, участвующих в поддержании постоянства внутренней среды организма, адаптации к неблагоприятным воздействиям, является перекисное окисление липидов [25, 41, 51, 66, 82].

Повышение активности симпато-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией способствует интенсификации ПОЛ [50]. Патогенетическая роль свободнорадикального окисления липидов состоит в перекисной модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Авторы [4, 48, 58, 68] считают, что ЛПНП способствуют аккумуляции холестерина в клетках макрофагального типа путем прямого, не опосредованного эндоцитозом транспорта холестерина в клетки [39, 47, 67].

Это приводит к условиям превращения макрофагов в пенистые клетки с последующей агрегацией тромбоцитов, высвобождением факторов роста, пролиферации гладкомышечных клеток и формированию атеросклеротической бляшки. Наиболее интенсивное и продолжительное усиление ПОЛ наблюдается при гипоксии в центральной нервной системе [4, 11, 72].

Активация перекисного метаболизма приводит к возрастанию доли насыщенных фосфолипидов в микроокружении функциональных белков. Эта ситуация сопровождается уменьшением жидкости мембраны и подвижности пептидных цепей белков, что вызывает включение функционально активных пептидов в жесткую липидную матрицу и как следствие снижение их активности [5].

Усиление свободнорадикального окисления и кумуляция окисленных ненасыщенных фосфолипидов приводит к миграции этих форм липидов с образованием упорядоченных структур — «перекисных кластеров», между которых возникают каналы проводимости, повышающие проницаемость мембраны для ионов, в частности для ионов кальция.

Формирование таких кластеров при активации ПОЛ, вызванной гипоксией, или реоксигенацией, играет важную роль в возникновении избытка ионов кальция в клетках; рост количества кластеров может стать основой фрагментации и разрушения клеточных мембран, разрушение клетки [35]. Одним из повреждающих эффектов процессов липопероксидации является накопление липидов, то есть вторичных и конечных продуктов ПОЛ — карбонильных соединений, которые взаимодействуют со свободными аминокислотными функциональными белками мембран, образуя межмолекулярные «сшивки», что инактивирует эти белки.

Отсутствие сколько-нибудь значительного повреждения мембранных структур при воздей-

ствии самых различных раздражителей на клетку определяется в основном тем фактом, что клетки обладают мощной антиоксидантной системой, которая складывается из комплекса антиоксидантных ферментов и химических антиоксидантов, то есть витаминов Е, С, К и других соединений со свободной SH-группой (глутатион, цистеин и другие), дополняется так называемым структурным антиоксидантом, представляющим собой определенным образом детерминированную организацию липидов в биомембранах [18].

Фактором активации ПОЛ может служить антиоксидантная недостаточность организма, закономерно развивающаяся при гипоксии. Быстрое возникновение этого состояния подтверждается многочисленными экспериментальными данными [3, 52]. Так, значительное, в 1,6 раза, снижения функции основных антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, отмечается уже через 2–15 минут после создания экспериментального инфаркта миокарда. Выраженное снижение СОД, каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) наблюдается (как в зоне гипоксии) через 1–3 часа после перевязки коронарной артерии. Спустя сутки после коронарной окклюзии активность этих ферментов в зоне аноксии снижается в еще большей степени (2–4 раза), что сопровождается 3–4-кратным подъемом содержания продуктов ПОЛ. В ранний период воздействия гипоксии резко снижается антиокислительная активность липидов. Эти факты свидетельствуют о быстроразвивающейся недостаточности антиоксидантной системы, в основе которой лежат следующие причины: потеря антиоксидантных ферментов и растворимых антиоксидантов (восстановленного глутатиона), выходящих через поврежденную мембрану, расход запасов антиоксидантов вследствие активации ПОЛ и другие [35].

Таким образом, антиоксидантный статус организма не только ограничивает стрессорные повреждения последнего, но и вносит свой вклад в обеспечение совершенного адаптивного поведения в стрессорных ситуациях, каким является гипоксия, приводящая к дисциркуляторной энцефалопатии [13, 19, 56, 85].

Антиоксидантный статус организма, точнее активация антиоксидантных систем, не только ограничивает стрессорные повреждения организма, но и вносит свой вклад в обеспечение своевременного адаптивного поведения при стрессорных ситуациях.

Использование природных и синтетических антиоксидантов предупреждает стрессорные повреждения миокарда, слизистой оболочки желудка, сетчатки глаз, некоторых важных звеньев противоопухолевого иммунитета [36, 43, 88].

Приведенные данные свидетельствуют о защитной роли факторов, активирующих локальные стресс-лимитирующие системы, в частности, повышающие антиоксидантный потенциал клеток (тканей) — мишеней, и подтверждает общее теоретическое положение о важной роли стресс-

лимитирующих систем в обеспечении резистентности организма к повреждающим факторам среды [14, 40].

Они позволяют, кроме того, использовать метаболиты, их синтетические аналоги для предупреждения и устранения стрессорных нарушений и неинфекционных заболеваний, в патогенезе которых стресс играет определяющую роль.

При этом потенциальной активностью могут обладать препараты, реализующие свой метаболический эффект за счет высокой антигипоксической и антиоксидантной активности, обеспечивающей защиту энергетического аппарата клеток, способности оптимизировать протекание окислительных реакций путем включения обходных (шунтирующих) путей транспорта электронов, создания условий для более полной метаболической утилизации выгодных в энергетическом отношении субстратов, прежде всего глюкозы, усиление процессов адаптивного синтеза в организме.

Профилактическое использование фармакологических препаратов, обладающих указанным спектром метаболической активности, в наибольшей степени может способствовать решению задачи экстренной адаптации к условиям кислородного голодания.

На различных стадиях атеросклероза и артериальной гипертензии обнаружены нарушения свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности (АОА) липидов: в начальной стадии указанной выше патологии суммарное содержание перекисных соединений увеличивается в 20 раз, по сравнению с данными у практически здоровых лиц, а на третьей стадии превышает нормальные показатели в 27 раз. Параллельно с этим снижается АОА липидов в сыворотке крови.

При ишемических нарушениях происходит расстройство функционирования систем детоксикации продуктов ПОЛ. Особая роль принадлежит функции печени — ключевому органу, ответственному за регуляцию липидного и холестерина обмена в организме человека. Печень оказывается ответственной за изъятие у периферических органов и из кровотока возможного избытка холестерина и таким образом, своей регулирующей деятельностью препятствует развитию атерогенной ситуации в организме [44, 83].

Таким образом, факторы риска (калорийные продукты, гиподинамия, стресс, алиментарная недостаточность витаминов — антиоксидантов) интенсифицирует ПОЛ и вызывая состояние антиоксидантной недостаточности, включают перекисные механизмы атерогенеза. При явлениях недостаточности антиоксидантной системы усиление процессов свободнорадикального окисления в наибольшей степени выражено в артериях (контакт с относительно высокими концентрациями кислорода), что вызывает нарушение структуры фосфолипидов эластических волокон, распад фибрилл и фиброз [37, 38, 92].

Переокисные механизмы принимают участие в повышении в крови уровня липидов, особенно холестерина, отложении липопротеидов в артериях (липидозе) и агрегацию тромбоцитов [37, 92].

Особенности течения обменных процессов в организме людей, страдающих хронической недостаточностью мозгового кровообращения раскрывают наиболее уязвимые места в метаболической организации гомеостаза, определяют основные направления фармакопрофилактики цереброваскулярных заболеваний.

ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Когнитивные нарушения и эмоционально-аффективные расстройства являются одними из наиболее частых проявлений энцефалопатии при различных неврологических, соматических, эндокринных и цереброваскулярных заболеваниях [16, 27]. По данным авторов представлены клинические формы цереброваскулярных заболеваний: начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга — 26,5 %; переходящие нарушения мозгового кровообращения — 57,2 %; мозговые инсульты — 10,6 %; дисциркуляторная энцефалопатия — 4,6 %. Суммарный процент начальных проявлений недостаточности кровообращения головного мозга и дисциркуляторной энцефалопатии — 31,6 %. Последний объясняется распространенностью хронических форм увеличившейся за последнее десятилетие в 2 раза.

Этиологическими моментами ХНМК чаще всего являются атеросклероз, артериальная гипертензия, их сочетание, реже — венозная ДЭ, ревматизм, системные гемодинамические расстройства, врожденные и приобретенные аномалии строения экстра- и/или интракраниальных сосудов, заболевания сердца, вегетативные дистонии, сахарный диабет, дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника и другие [12, 22]. Установлено, что даже кратковременное ишемическое воздействие создает условия для экспрессии генов клеточной смерти и индукции апоптоза. При этом, первоначально происходит уменьшение объема тел клеток, в результате которого теряются межклеточные контакты. В дальнейшем, вследствие реструктуризации мембран ядерного хроматина и цитоплазмы, нейроны трансформируются в апоптозные тельца (одиночные, окруженные мембраной, сморщенные образования, содержащие фрагменты ядер).

Отличием некроза являются перичеллюлярный отек, потеря целостности мембраны, набухание клеток и последующий распад и лизис [6, 83]. Гибель клетки в зрелой нервной ткани формирует морфологические дефекты, клинически проявляющиеся различными формами ЦВЗ.

В отличие от острого нарушения мозгового кровоснабжения ХНМК обусловлены постепенной кумуляцией первичных ишемических и вторичных структурных изменений в головном мозге, при которых недостаточность мозгового кровообра-

щения проявляется в относительно стабильной форме [14, 21].

В формировании начального проявления нарушения кровоснабжения головного мозга основная роль принадлежит состоянию адаптивных процессов — вегетативных и психических, преимущественно связанных с их неадекватностью или срывом обеспечения, гиперконстрикторной направленностью сосудистых реакций. Выявляются нарушения ПОЛ и гемостаза: активация свободнорадикального окисления липидов, снижение антиокислительных свойств крови, изменение агрегационных свойств тромбоцитов, нарушение микроциркуляции [21, 14]. Авторы [60] считают, что основным патогенетическим механизмом дисциркуляторной энцефалопатии является ишемия, приводящая к хронической гипоксии головного мозга. Редукция мозгового кровотока, вследствие структурных изменений при атеросклерозе, артериальной гипертензии, усиливает дефицит кровоснабжения.

В процессе прогрессирования ДЭ постепенно расширяются зоны ишемии и очагов некроза. Наиболее характерны множественные мелкоочаговые изменения, в основном в подкорковых областях, перивентрикулярно, нередко с явлениями атрофии коры, расширением желудочков головного мозга [22, 14].

Таким образом, протекция головного мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения может быть одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с данной патологией.

Назначение нейропротекторов способствует предотвращению развития нарушений церебрального метаболизма у больных с повышенным риском ишемии головного мозга, то есть в случаях, когда резервы церебральной гемодинамики и метаболизма ограничены. Это может предотвратить тяжелое и необратимое повреждение нейронов головного мозга.

СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основными направлениями фармакотерапии нарушения мозгового кровообращения и сопутствующей соматической патологии являются восстановление реперфузии по измененным сосудам головного мозга и нейропротекция. Современные методы последних направленные на поддержание эффективности церебрального кровотока, метаболизма и интегративной деятельности головного мозга, включают использование антиоксидантов и антигипоксантов, нейротрофических факторов, ингибиторов цитокинов и других веществ, способствующих поддержанию морфофункциональной адекватности церебральных структур.

Для лечения и профилактики атеросклероза и артериальной гипертензии существуют лекарственные средства, главной точкой приложения которых является нарушенный обмен липидов и липопротеидов атерогенного характера. Гиполипи-

демические препараты действуют изменяя синтез и катаболизм липидов, уменьшая их абсорбцию или жирных кислот из желудочно-кишечного тракта, препятствуя участию последних в эндогенном синтезе липидов [38].

В лечении атеросклероза применяются препараты — ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (статины): левостатин, симвастатин, правастатин и другие. Механизм их действия заключается в том, что, будучи похожими по химической структуре на ГМК-КоА редуктазу, которая катализирует синтез холестерина из уксусной кислоты через образование мевалонной кислоты, замещают собой истинный фермент и прерывают путь синтеза, подавляется образование ЛПНП в печени, их уровень в крови падает [38].

К препаратам для коррекции липидного обмена относят производные фиброевой кислоты — «фибраты»: клофибрат, безафибрат, фенофибрат и другие.

Фибраты включают в себя фармакологические моменты: усиливается липолиз липопротеидов богатых триацилглицеридами благодаря индукции липопротеинлипазы; усиливается поглощение (потребление) жирных кислот, снижается выработка печенью триацилглицеридов; усиливается катаболизм ЛПНП; снижается обмен нейтральных липидов (эфиров холестерина и триацилглицеридов); усиливается продукция ЛПВП и стимулируется обратный транспорт холестерина.

Для лечения атеросклероза применяются так называемые секвестранты желчных кислот — холестирамин, коlestипол и другие.

В просвете кишечника секвестранты связываются с желчными кислотами и выводятся с калом, существенно уменьшая адсорбцию желчных кислот, необходимых для синтеза холестерина. Последнее обстоятельство является причиной снижения уровня холестерина в крови.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям по изучению антисклеротической эффективности витаминов-антиоксидантов: L-токоферола, каротина, витаминов А и Е [38].

Изучение фармакотерапевтического действия антиоксидантов (мексидол, танакан, милдронат, актовегин, феноксил и другие) показало их важную роль при атеросклерозе в снижении уровня продуктов ПОЛ и увеличении антиоксидантной активности тканей; предотвращении нарушений структуры миокарда и транспорта в нем ионов кальция, процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, надпочечниках, а также в липидемических и тромботических механизмах атерогенеза.

Существуют и другие лекарственные средства и пищевые добавки, обладающие гиполлипидемическим эффектом (препараты хенона, поликозанол, гидроксихлороквин, препараты с холестеринодеградирующей активностью и другие), однако антисклеротические механизмы действия их пока не установлены.

Лекарственные препараты рекомендуемые для лечения артериальной гипертензии в основном воздействуют на патогенетические механизмы ги-

пертонии: бета- и альфа-адреноблокаторы снижают активность симпатoadrenalовой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы ангиотензивных рецепторов (АТ1-рецепторов) воздействуют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему; антагонисты кальция действуют непосредственно на сердце и сосуды; гипотензивные эффекты диуретиков реализуются преимущественно через почки [23].

Известны неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, апренолол, лабетолол и другие) и кардиоселективные (ацебуталол, целопролол, метопролол и другие) препараты [30].

Эти препараты воздействуют на адренорецепторы сердца, почек, резистентных сосудов, что приводит к урежению пульса, уменьшению минутного объема сердца. В большей или меньшей степени они подавляют активность ренина в плазме крови, что сопровождается вазодилатацией, способствуют высвобождению эндотелием релаксирующего фактора (оксида азота), приводя к снижению общего периферического сопротивления.

В основе гипотензивного действия антагонистов кальция (нифедипин, норвакс, изопртин, ламир и другие) лежит их способность блокировать проникновение ионов кальция через кальциевые каналы мембран гладкомышечных клеток резистентных сосудов. При этом задерживается накопление внутриклеточного кальция, уменьшается реакция сосудов на «стресс», что проявляется артериальной вазодилатацией и уменьшением общего периферического сопротивления.

Основные механизмы гипотензивного действия ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, церонаприл, идраприл и других) заключается в вазодилатации, повышении концентрации брадикинина, уменьшении высвобождения норадреналина из адренергических окончаний, уменьшении секреции вазопрессина, увеличении натрий- и диуреза, уменьшению альдостерона.

Гипотензивный эффект диуретиков связан с подавлением реабсорбции натрия на уровне дистальных канальцев с последующим увеличением натрий- и диуреза, уменьшением объема циркулирующей плазмы крови и в конечном итоге снижением минутного объема сердца. Кроме того, под влиянием диуретиков происходит перемещение ионов натрия из клеток во внеклеточное пространство, что обуславливает снижение реактивности сердца и сосудов. Чаще используют умеренные (тиазидовые) диуретики.

Механизм гипотензивного действия альфа-адреноблокаторов (фентоламин, празозин, доксазозин и других) обусловлен их способностью тормозить стимулирующие эффекты медиатора симпатической нервной системы норадреналина на артерии и вены. Чаще используют селективные альфа-адреноблокаторы (празозин, доксазозин), которые не нарушают пресинаптический механизм обратной связи. В отличие от применения фентоламина, уровень катехоламинов в синаптических пространствах и в плазме крови возрастает уме-

ренно, соответственно слабо учащается сердечная деятельность.

Таким образом, несмотря на большой арсенал лекарственных средств, применяемых для терапии артериальной гипертензии, следует отметить, что многие из этих лекарств понижая артериальное давление, одновременно обладают достаточно тяжелыми побочными эффектами (усиление гипертрофии левого желудочка, снижение толерантности к глюкозе, отрицательные влияния на ЦНС и некоторые атерогенные факторы и другие).

Востребованность в новых препаратах высока и тем не менее исследованию перспективных лекарственных растений с гипотензивными свойствами придается большое значение.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В данном случае предусматривается целенаправленная фармакологическая коррекция коагуляционных и реологических свойств крови, предотвращение тромбообразования, улучшение микроциркуляции, метаболизма головного мозга, уменьшение гипоксии. С этой целью назначают гипополипидемические и эндотелиотропные препараты (пармидин, циннаризин и другие), антиоксиданты и метаболиты (аминалон, церебролизин, пирацетам, пиридитол и другие).

По данным авторов [17, 61, 84], в профилактике и патогенетической терапии нарушений мозгового кровообращения основное место занимают ноотропные средства, в том числе обосновано применение пирацетама. Он понижает сосудистое сопротивление внутричерепного и прецеребрального участков мозговых сосудов, нормализует фибринолитическую активность крови, оказывает антиатерогенный эффект.

К препаратам, влияющим на интегративные функции головного мозга, активирующие мнестические и интеллектуальные функции, улучшающие память и умственную деятельность, а также познавательные (когнитивные) функции, обладающие антигипоксическим действием относятся ноотропы — «стимуляторы познания» [2, 10, 20]. Наибольшее применение в клинике получили ноотропы, производные пирролидона: пирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дапрацетам, ролзирацетам. Наряду с данными препаратами применяются меклофеноксат (центрофеноксин, ацефен), адафеноксат, пиритинол (пиридитол, энцефабол), деманол ацеглюмат (клерегил), натрия оксибутират, пантогам, пикамилон, мексидол, дибунол, винпоцетин, ацетил-карнитин, ницерголин, этимизол и ряд других веществ [13, 52, 68].

При амнестических расстройствах рекомендуются аминалон, пирацетам, ацефен, церебролизин. Авторы [9, 50, 62] доказывают, что применение в клинике пирацетама оправдано, чрезвычайно разнообразно. Пирацетам это циклическое производное гамма-аминомасляной кислоты, улучшает ме-

таболические, энергетические процессы и мозговой кровотока, увеличивает образование АТФ, стимулирует процессы тканевого дыхания в митохондриях, повышая устойчивость мозговой ткани к гипоксии, оказывает активирующее влияние на интегральные механизмы головного мозга, восстанавливая и стабилизируя высшие корковые функции (внимание, память, речь и другие) [29, 79, 91].

Наряду с многочисленными положительными свойствами, которыми обладают синтетические ноотропные средства, существуют и неблагоприятные эффекты (обострение бредовых и галлюцинаторных переживаний, чувство страха и тревоги, нарушение сердечной проводимости, вызывают аритмию, появляется раздражительность, светливость, бессонница, особенно у лиц пожилого и старческого возраста), что существенно ограничивает их широкое применение и требует поиска новых лекарственных средств, исключающих тяжелые побочные явления [8, 38, 39, 77].

РАСТИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Для лечения атеросклероза предлагается много лекарственных растений, которые могут реализовать практически все основные направления борьбы с этим недугом. Так, для уменьшения холестерина и ограничения его проникновения в эндотелий сосудов применяют настой сбора из цветков боярышника, травы хвоща полевого, омелы белой, тысячелистника, листьев барвинка малого [14, 41, 74]. Регулирует содержание холестерина настой сбора из цветков арники, трав тысячелистника и зверобоя. На дислипотеидемию и проницаемость сосудистой стенки положительно влияет настой сбора: земляника лесная, трава хвоща полевого, зверобоя продырявленного, сушеницы болотной, пустырника, листьев мать-и-мачехи, семена укропа [55, 63].

Растительные средства, применяемые для лечения и профилактики атеросклероза разнообразны (настойка чеснока, алличеп — вытяжка из репчатого лука, чеснок прокипяченный в воде и выдержанный в старом ячмене в смеси с растительным маслом, сгущенный мед и другие), рекомендуются в комплексе с растениями общеукрепляющего и специфического действия [38, 86].

Раннее и адекватное лечение артериальной гипертензии с помощью растительных средств предупреждает прогрессирование заболевания, тормозит развития органических изменений в органах, и прежде всего, в сердечно-сосудистой системе. Фитотерапия всегда индивидуальна и носит комплексный характер [53, 76].

Основные показания: снятие нервно-психического напряжения, усталости, седативно-снотворный эффект (корневища и корни валерианы лекарственной, трава пустырника, соплодия хмеля, цветки липы, трава мелисы, мяты, корни и трава

пиона, цветки лабазника), тонизирующее действие (листья жень-шеня, корни оралии, корневища и корни элеутерококка), снижение артериального давления, сырье со свойствами бета-блокаторов (цветки арники, трава багульника, побеги омелы, трава пастушьей сумки и другие), использование веществ с резерпинподобными свойствами, которые умеренно расширяют сосуды (корневища аира, корни шлемника байкальского, василистника воночюго, плоды рябины черноплодной и другие), применение мочегонных средств (трава зверобоя, горца птичьего, фиалки, листья и почки березы, кукурузные рыльца, листья черники, толокнянки, плоды клюквы и так далее), ликвидация кислородной недостаточности (листья березы, трава мелисы, сушеницы и другие) и так далее [38, 87].

За последние десятилетия отмечается значительный интерес исследователей к ноотропным средствам, полученным из растительного сырья. Это обусловлено рядом положительных свойств, которыми обладают фитопрепараты: низкая токсичность при достаточно высокой эффективности, комплексное влияние на организм пациента, широкий спектр действия, относительно низкая стоимость по сравнению с синтетическими ноотропными средствами [3, 29, 40].

В традиционных медицинских системах ряда стран Восточной Азии, в том числе в Тибете, заболевание рассматривается с позиции нарушения деятельности всего организма в целом и соответственно терапия должна быть направлена на регуляцию функционального состояния и структурной организации организма как единого целого [38].

Этому требованию в полной мере отвечают растительные лекарственные средства, которые оказывают комплексное воздействие на организм человека за счет содержащихся в них широкого спектра биологически активных веществ [1, 32, 33, 72].

Перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение препаратов растительного происхождения, способных включиться в систему защиты головного мозга от окислительного стресса, избирательно предотвращать свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием. С этой точки зрения безусловный интерес представляет «Полиноофит».

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.А. Гипоксические, гипоксические и гиперкапнические состояния : учеб. пособие / В.А. Агаджанян, А.Я. Чижов. — М., 2003. — 96 с.
2. Алмазов В.А. Пограничная артериальная гипертензия / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, Л.А. Соколова. — СПб., 1992. — 189 с.
3. Антиамнестическое действие комплексного растительного средства Ноофит / Я.Г. Разуваева [и др.] // Вестник БГУ. — Медицина, 2005. — Вып. 4, сер. 11. — С. 204–209.
4. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте / З.А. Суслина [и др.] // Журнал невро-

логии и психиатрии. — 2000. — Т. 100, № 10. — С. 34–38.

5. Архипиенко Ю.В. Модификация ферментной системы транспорта ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов, молекулярные механизмы изменений активности кальций-АТФазы / Ю.В. Архипиенко, В.Е. Каган, Ю.П. Козлов // Биохимия. — 1983. — Т. 48, № 3. — С. 433–441.

6. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии / А.Д. Багмет // Кардиология. — 2002. — № 3. — С. 83–86.

7. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. — М., 1989. — 368 с.

8. Биохимический статус человека и его связь с устойчивостью организма к воздействию острой гипоксической гипоксии / М.В. Васин [и др.] // Космич. биология и авиокосмич. медицина. — 1992. — № 5–6. — С. 43–47.

9. Боброницкий И.П. Биохимические механизмы и метаболическая коррекция постгипоксических нарушений функционального состояния человека / И.П. Боброницкий, С.Н. Нагорнев. — М., 2004. — 156 с.

10. Болдырев А.Л. Окислительный стресс и мозг / А.Л. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21–28.

11. Борисов Э.Б. Результаты применения вихревого магнитного поля в лечении начальной дисциркуляторной энцефалопатии / Э.Б. Борисов, И.Ф. Спрейс, А.И. Горелов // Вестник БГУ. — 2005. — Вып. 4, серия 11. — С. 198–204.

12. Бритов А.Н. Профилактика инсульта — реальная задача в практике кардиологов и терапевтов / А.Н. Бритов, М.М. Быстрова, А.А. Орлов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — № 1. — С. 53–61.

13. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. — М., 1991. — 400 с.

14. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная энцефалопатия (эпидемиология, варианты клинического течения, классификация, лечение) / Е.М. Бурцев // Проблемы неврологии и нейрохирургии. — Иваново, 1994. — С. 93–102.

15. Верещагин Н.В. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность / Н.В. Верещагин, Ю.Я. Варакин // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 1996. — №5. — С. 5–9.

16. Виктор М. Руководство по неврологии по Адамсу и Виктору / М. Виктор, А.Х. Роппер. — М.: МИА, 2006. — 680 с.

17. Виленский Б.С. Препараты нейротрофического действия в лечении инсульта / Б.С. Виленский // Качество жизни. — Медицина. — Болезни сердечно-сосудистой системы. — 2003. — № 2. — С. 53–56.

18. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. — М., 1972. — 252 с.

19. Воронина Т.А. Экспериментальное изучение препаратов с ноотропным типом действия / Т.А. Воронина, Р.У. Островский // Ведомости фармакологического комитета. — 1998. — № 2. — С. 21 — 38.
20. Гречко А.Т. Физиологические механизмы адаптации и ее фармакологическая коррекция, «быстродействующими» адаптогенами / А.Т. Гречко // Междунар. мед. обзоры. — 1994. — № 5. — С. 330 — 333.
21. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М., 2001. — 327 с.
22. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Дамулин. — М., 1997. — 40 с.
23. Дзизинский А.А. Артериальная гипертония / А.А. Дзизинский. — Иркутск, 2002. — 40 с.
24. Дымшнеева Л.Д. Ноотропное действие комплексного растительного средства «Полинофит» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Д. Дымшнеева; БГУ. — Улан-Удэ, 2006. — 19 с.
25. Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания и современные возможности профилактики инсульта / О.М. Елисеев, Е.В. Ощепкова // Терапевт. архив. — 2002. — Т. 72, № 8. — С. 39 — 53.
26. Закиров И.Р. Оценка ишемии головного мозга в хирургии сонных артерий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Р. Закиров. — Новосибирск, 2007. — 23 с.
27. Казакова С.Б. Сравнительный анализ эффектов эстрогенов и тамоксифена на высшие функции мозга / С.Б. Казакова, Н.С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакология. — 2008. — Т. 71, № 6. — С. 49 — 53.
28. Кобалава Ж.Д. Прогресс во вторичной профилактике инсультов (основные результаты исследования PROGRESS) / Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. — 2001. — № 4. — С. 39 — 42.
29. Краснова Э.И. Изменение активности креатининкиназы и ее изоферментов МВ при частой и полной окклюзии коронарной артерии у крыс / Э.И. Краснова, П.П. Минин, Н.С. Заводская // Бюллетень эксперим. биологии. — 1986. — Т. 102, № 11. — С. 554 — 556.
30. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертония / М.С. Кушаковский. — СПб., 2002. — 415 с.
31. Лаврик С.Ю. Возрастные нормативы и особенности развития когнитивных, сенсомоторных и речевых процессов у детей дошкольного и раннего школьного возраста по данным компьютерного нейропсихологического тестирования / С.Ю. Лаврик, А.В. Стародубцев, В.В. Шпрах // Сиб. мед. журнал. — 2005. — № 4. — С. 72 — 76.
32. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансотомографические исследования дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Левин. — М., 1996. — 23 с.
33. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 3 — 12.
34. Людковская И.Г. Атеросклеротическая ангиопатия. Очерки из патологии нервной системы / И.Г. Людковская, В.А. Моргунов. — СПб., 1996. — 437 с.
35. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. — М., 1988. — 256 с.
36. Нейровизуализация исследования у больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / М.Ю. Мартынов [и др.] // Неврологический журнал. — 1998. — № 5. — С. 3 — 13.
37. Никитин Ю.П. Резистентность к окислению субфракций липопротеидов низкой плотности у больных с ИБС / Ю.П. Никитин, М.И. Душкин, Ю.И. Рогино // Кардиология. — 1998. — № 10. — С. 48 — 52.
38. Николаев С.М. Тибетская медицина / С.М. Николаев. — Улан-Удэ : изд-во БГУ, 1998. — 94 с.
39. Новожилова Е.Б. Современные методы фармакоэкономического анализа / Е.Б. Новожилова, О.А. Васнецова // Фармация. — 2003. — Т. 51, № 1. — С. 44 — 46.
40. Окладников В.И. Гипотеза «общего конечного пути» действия ноотропного препарата «Танакан» / В.И. Окладников // Сиб. мед. журнал. — 2008. — № 4. — С. 92 — 95.
41. От артериальной гипертонии к транзиторным ишемическим отекам головного мозга / А.П. Кондрахин [и др.] // Медицина критических состояний. — 2004. — № 5. — С. 40 — 43.
42. Петухов Е.Б. Изменения вязкости цельной крови, плазмы и показателей гематокрита в течение суток у больных с острой ишемией головного мозга / Е.Б. Петухов, В.П. Березов, М.Ю. Мартынов // Матер. научн.-практ. конф. — Уфа, 1998. — С. 173 — 174.
43. Поздеева Е.А. Гипотеза аффективных расстройств, основанная на нейропластичности. Новый взгляд на терапию депрессии / Е.А. Поздеева // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 1 — 10.
44. Репин В.С. Атеросклероз / В.С. Репин // Болезни сердца и сосудов. — 1992. — Т. 2. — С. 136 — 155.
45. Румянцева С.А. Место актовегина и инстенона в лечении энцефалопатий различного генеза / С.А. Румянцева, И.Е. Гридчик, О.А. Врублевский // Клин. геронтология. — 1996. — № 2. — С. 37 — 40.
46. Сакс В.А. Внутриклеточный транспорт энергии: фосфокреатининовый путь / В.А. Сакс // Успехи биологической химии. — 1983. — Т. 24. — С. 40 — 64.
47. Симоненко В.Б. Основы кардионеврологии : рук. для врачей / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. — М. : Медицина, 2001. — 240 с.
48. Смирнов А.В. Коррекция гипоксических и ишемических состояний с помощью антигипоксантов / А.В. Смирнов, И.В. Аксенов, К.И. Зайцева // Воен. мед. журнал. — 1992. — № 10. — С. 36 — 40.

49. Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса / В.Д. Слепушкин [и др.] // *Успехи физиологических наук.* — 1985. — Т. 16, № 4. — С. 106–118.
50. Стрюк Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р.И. Стрюк, И.Г. Длуская. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.
51. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике / Л.Г. Ратова [и др.] // *Consilium medicum* (приложение). — 2001. — № 2. — С. 13–14.
52. Ферменты детоксикации активных форм кислорода и липоперекисей при экспериментальной ишемии и инфаркте миокарда / В.З. Ланкин [и др.] // *Кардиология.* — 1991. — Т. 31, № 6. — С. 87–90.
53. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М., 2004. — 352 с.
54. Фомина И.Г. «PROGRESS» во вторичной профилактике инсульта / И.Г. Фомина, В.А. Парфенов, Р.Г. Оганов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2002. — № 11. — С. 61–67.
55. Фритас Г.Р. Первичная профилактика инсульта / Г.Р. Фритас, Дж. Богуславский // *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова.* — Приложение «Инсульт». — 2001. — Вып. 1. — С. 7–71.
56. Хазанов В.А. Церебропротекторные свойства флавоноидсодержащих препаратов растительного происхождения / В.А. Хазанов, Н.Б. Смирнов, Р.Р. Сайфутдинов // *Акт. проблемы фармакологии и поиск новых лекарственных препаратов.* — Томск, 1999. — Т. 10. — С. 77–83.
57. Цагарешвили Е.А. Давления бьет по сосудам или что такое транзиторная ишемическая атака / Е.А. Цагарешвили // *Легкое сердце.* — 2000. — № 2. — С. 6–7.
58. Чайковский Ю.Н. Фенотропил в системе лекарственной реабилитации больных с гемипарезом после перенесенного ишемического инсульта / Ю.Н. Чайковский, А.П. Ельчанинов // *Атмосфера.* — *Нервные болезни.* — 2007. — № 1. — С. 35–38.
59. Шпрах В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. Факторы риска. Варианты клинического течения. Дифференцированное лечение. Профилактика / В.В. Шпрах. — Иркутск: изд-во Иркут. ун-та, 1997. — 144 с.
60. Эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации / Ю.Б. Лишманов [и др.] // *Бюллетень эксперим. биологии.* — 1987. — № 4. — С. 422–424.
61. Эффективность препарата танакан в лечении больных с начальными формами дисциркуляторной энцефалопатии. Открытое мультицентровое исследование / Н.Н. Яхно [и др.] // *Науч.-практич. симпозиум «Танакан».* — М., 1996. — С. 2.
62. An updated coronary risk profile / K.M. Anderson [et al.] // *Circulation.* — 1991. — N 83. — P. 356–362.
63. Asimakis Q.K. Myocardial ischemia: correlation of mitochondrial adenine nucleotide and respiratory function / Q.K. Asimakis, V.R. Conti // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1984. — Vol. 16, N 5. — P. 439–444.
64. Bauer R. Echinacea: Handbuch fur Artze, Apotheker und andere Natur Wissen — schaftler / R. Bauer, H. Wagner // *Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags — gesellschaft.* — 1990. — Vol. 7. — P. 247–301.
65. Blood pressure: stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies for the regression dilution bias / S. Mac Mahon [et al.] // *Lancet.* — 1990. — Vol. 33, N 5. — P. 765–774.
66. Bogousslavsky J. On behalf of the European stroke initiative stroke prevention by the practitioner / J. Bogousslavsky // *Cerebrovas. Dis.* — 1999. — Vol. 9 (suppl). — P. 411–468.
67. Brunello N. Recent advances in the treatment of neurodegenerative disorders and cognitive dysfunction / N. Brunello, S.I. Langer // *International Academy for biomedical and drug research. Basel. Varger.* — 1994. — N 7. — P. 166–173.
68. Calcium Influx and Neurodegeneration In: Markers of Neuronal Injury and Degeneration (ed. Johannessen J.N.) / S.J. Qibbons [et al.] // *N.Y., N.Y. Academy of Sciences.* — 1993. — Vol. 679. — P. 22–33.
69. Clarke P.Q.H. Developmental cell death, morphological diversity and multiple mechanisms / P.Q.H. Clarke // *Anat. Embryol.* — 1990. — Vol. 181. — P. 195–213.
70. Clinton S.K. Cytokines growth factors in atherogenesis / S.K. Clinton, P. Libby // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 1292–1300.
71. Dirnagl U. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, M.A. Moskowitz // *Trends Neurosci.* — 1999. — Vol. 22. — P. 391–397.
72. Dubinsky J.M. Examination of the Role of Calcium in Neuronal Death: Markers of Neuronal Injury and Degeneration / J.M. Dubinsky / ed.: J.N. Johannessen // *N.Y., N.Y. Academy of Sciences.* — 1993. — Vol. 679. — P. 34–42.
73. Effect of hypothermia on changes in high-energy phosphate production and utilization in total ischemic / R.N. Jones [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1982. — Vol. 14., supp. 3. — P. 123–130.
74. Evidence for endothelin-1 release from resistance vessels of rats in response to hypoxia / H. Rakugi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 29, N 3. — P. 973–977.
75. Halama P. Hirbbestimmungstorungen vascularer. Qenese Randomisierte Doppelblind zur wirksamkeit von Qinkgo — biloba — Extract / P. Halama, Q. Bartsch, C. Meng // *Fortsch. Med.* — 1988. — N 106. — P. 402–412.
76. Halliwell B. Free Radicals in Biology and Medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge // *Oxford University Press.* — 1999. — N 46. — P. 281–309.
77. Hoff H.F. Structure of cholesterol — containing particles accumulating in the atherosclerosis

rotic lesions and the mechanisms of their derivation / H.F. Hoff, Q. Hoppe // *Curr. Opin – Lipidol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 317–325.

78. Khalifa A.E. Hypericum perforatum as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice / A.E. Khalifa // *J. Ethnopharmacol.* – 2001. – Vol. 76 (1). – P. 49-57.

79. Kurkin V.A. Phenylpropanoids from Medicinal Plants: Distribution, Classification, Structural Analysis and Biological Activity / V.A. Kurkin // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2003. – Vol. 39, N 2. – P. 123–153.

80. Laragh I. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management / I. Laragh, B. Brenner. – 1990. – 2360 p.

81. Libly P. The role of macrofages in atherosclerosis / P. Libly, S. Clinton // *Curr. Opin Lipid.* – 1993. – Vol. 4, N 5. – P. 335–338.

82. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community stroke Project / J. Burn [et al.] // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – P. 333–337.

83. Maxwell S.R.J. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease / S.R.J. Maxwell, L.I.H. Qregory // *Brit. J. elm. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 44, N 4. – P. 307–317.

84. Morklund S.L. Oxygen toxicity and protective systems / S.L. Morklund // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1985. – Vol. 23, N 4–6. – P. 289–298.

85. Neurogeneration in baeroroxity, global cerebral ischemia and target deprivation: a perspective on the contribution of apoptosis and necrosis / L.T. Martin [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 1998. – Vol. 46. – P. 281–309.

86. Plasma vasopressin, rennin activity and aldosterone: effect of exercise and training / A. Qeysant [et al.] // *Europ. J. Appl. Physiol.* – 1981. – Vol. 46. – P. 21–30.

87. Rapin I.D. Neuropsychology of Language. Reading and Spelling / L.D. Rapin, D.A. Alien // New-York. – 1982. – P. 157–186.

88. Sreejayan Nair. Free radical scavenging activity of curcuminoids / Nair. Sreejayan, N.A. Rao Mysore // *Azzneim-Forsch.* – 1996. – Vol. 46, N 2. – P. 169–171.

89. Stemme S. Immune mechanisms in atherogenesis / S. Stemme, Q.K. Hansson // *Ann. Med.* – 1994. – Vol. 26. – P. 141–146.

90. Suppression of aortic atherosclerosis in cholesterol – fed rabbis by purified interferon / A.C. Wilson [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1990. – Vol. 10. – P. 208–214.

91. The inhibition of Na⁺ and K⁺ stimulated ATPase activity of rabbit and dog heart sarcolemma by lysophosphatidyl choline / J. Karli [et al.] // *Life Sci.* – 1979. – Vol. 24, N 20. – P. 1869–1875.

92. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL / H. Esterbauer [et al.] // *Frec. radic Boil. Med.* – 1992. – Vol. 13. – P. 341–390.

93. Volpe J.J. Neurology of the Newborn / J.J. Volpe // Philadelphia Saunders. – 1995. – Vol. 34. – P. 1005–1028.

94. Wagner H. Pharmazeutische Biologie Drogen und ihre Inhaltsstoffe / H. Wagner. – Stuttgart – New-York: Qustav Fischer Verlag, 1993. – 522 p.

95. Yamada N. Plaque stabilization and treatment of hyperlipidemia / N. Yamada // *Asian. Med. J.* – 1997. – Vol. 40, N 12. – P. 598–604.

Сведения об авторах:

Жигаев Геннадий Федорович – д.м.н., профессор. 670047, г. Улан-Удэ, ул. Павлова 12, Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, тел. 8 (3012) 23-36-24

Лудупова Евгения Юрьевна – к.м.н., главный врач РКБ им. Н.А.Семашко, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12. Тел. 8 (3012) 43-76-13, 43,67-42