

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.272.03:616.8-02:616.133-089.844

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕКОНСТРУКЦИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕПЕРFUЗИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И УХУДШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ РИСКА*Шестакова М.В., Алехин Д.И., Кокоришвили М.А., Синицкий А.И., Евсеева Ю.Д.*

Клиника ГБОУ ВПО ЮУГМУ, Челябинск, Россия

Проведена оценка биохимических показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и когнитивного статуса у 40 пациентов с атеросклеротическим поражением прецеребральных артерий, получавших до операции реконструкции сонных артерий и в течение последующих 5 дней цитиколин, и 12 пациентов группы контроля. У пациентов основной группы показатели активности перекисного окисления липидов были ниже, чем в группе контроля. Через 6 мес была оценена динамика когнитивных функций в обеих группах. В группе, получавшей цитиколин, реже отмечалась отрицательная динамика, чаще выявлялись улучшения когнитивных функций. Ухудшение высших психических функций коррелировало с тяжестью сердечной недостаточности. Отрицательная динамика была выявлена у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, сахарным диабетом, трудно корригируемой артериальной гипертензией в обеих группах.

Ключевые слова: операции реконструкции сонных артерий, цитиколин

CITICOLINE TREATMENT IN RECONSTRUCTIVE OPERATIONS OF CAROTID ARTERIES FOR PREVENTION OF REPERFUSION COMPLICATIONS AND COGNITIVE DISTURBANCES IN PATIENTS AT RISK*Shestakova M.V., Alekhin D.I., Kokorishvili M.A., Sinitskiy A.I., Evseeva Yu.D.*

The clinic of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The assessment of biochemical outcomes of lipid peroxidation, antioxidant system and cognitive functions was conducted in 40 patients with atheromatous plaques of precerebral arteries who received citicoline treatment before and during 5 days after operation. Twelve (12) patients composed a control group. In basic group the outcomes of lipid peroxidation were worse than in control group. We assessed the cognitive functions in both groups in 6 months. In citicoline group the cognitive functions were better and negative trend was seen more rarely. The decrease of cognitive functions correlated to severance of heart failure. Negative trend was revealed in both groups, in patients with stroke in anamnesis, diabetes mellitus and untreated arterial hypertension.

Key words: carotid arteries reconstructive operations, citicoline

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смертности и инвалидизации в большинстве развитых стран. Риск развития инсульта и заболеваний сердца увеличивается с возрастом. После 55 лет угроза острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) возрастает вдвое каждые 10 лет. Большинство инсультов – 80–85% – являются ишемическими, из них кардиоэмболические инфаркты составляют 15–30%, атеросклеротические 15–40%, лакунарные 15–30% [16]. Опубликованные в 1991 г. данные многоцентрового исследования, посвященного сравнительной оценке консервативного и оперативного лечения больных со стенозом сонной артерии (СА) более 70%, показали, что при медикаментозном лечении подобных пациентов через 2 года у 24% из них наблюдается инсульт, в то время как после каротидной эндартерэктомии инсульт возникал только у 7% больных (включая интраоперационные осложнения) [25]. Среди возможных мероприятий по предотвращению ОНМК хирургическое лечение у пациентов с патологией экстракраниальных артерий в сочетании с коррекцией артериальной гипертензии, приемом антиагрегантов и статинов существенно снижает риск развития инсульта [13, 16]. Увеличение

доли пациентов с сочетанным поражением сердца (ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая сердечная недостаточность – ХСН) и экстракраниальных артерий, особенно в старших возрастных группах, требует оптимизации медицинской помощи данной категории больных [2, 9, 20, 21].

В настоящее время в качестве причины развития неврологических осложнений, возникающих при реконструктивных операциях на СА, рассматриваются микроэмболия дистального мозгового русла, наличие интракраниальных стенозов, анатомические особенности виллизиева круга сосудов головного мозга, длительность пережатия сосуда в ходе операции [12]. Между тем у части больных появление в послеоперационном периоде неврологического дефицита может быть обусловлено синдромом церебральной гиперперфузии, т.е. значительным повышением кровотока в бассейне стенозированной артерии, развивающимся после каротидной эндартерэктомии и превышающим метаболические потребности мозга [26, 28]. Частота развития этого синдрома, по данным разных авторов, составляет 0,2–18,9%, а геморрагические осложнения отмечаются в 0,4–1,8% случаев [28]. Ишемические осложнения в группе пациентов, перенесших эпизод

гиперперфузии, в 10 раз выше, чем среди больных, послеоперационный период которых протекал без гемодинамических нарушений подобного рода [28]. Помимо появления очаговой неврологической симптоматики в ранний послеоперационный период, перфузионные нарушения могут приводить к появлению «отсроченных осложнений». В последние годы большой интерес вызывает влияние хирургического лечения патологии СА на когнитивные функции. При этом отмечается как улучшение, так и ухудшение исследуемых показателей [19, 26].

Оценка метаболического компонента синдрома гиперперфузии возможна с помощью исследования ряда биохимических показателей крови. Каскад патобиохимических изменений, запускаемых при локальной ишемии головного мозга, приводит к распаду фосфолипидов клеточных мембран, усиливает перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов, оказывающих нейротоксическое действие и вызывающих некроз нервной ткани [18]. Эти изменения достаточно детально изучены в рамках патогенеза развития ишемического инсульта и в процессе хирургического лечения патологии сонных артерий [1].

Окисление – универсальный механизм патологии клеточных мембран и многих компонентов клетки [4]. Усиление активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) наступает в ответ на действие патогенных факторов внешней и внутренней среды [11]. Процесс липопероксидации (ПОЛ) представляет собой реакции свободно-радикального окисления в липидном слое биологических мембран. Продукты ПОЛ рассматриваются как биодеструктивные факторы, накопление которых в организме инициирует развитие оксидативного (окислительного) стресса, оказывающего влияние на все адаптационные механизмы [3]. Под оксидативным стрессом понимают состояние тканей с избыточным образованием в них свободных радикалов (активных форм кислорода). Сегодня известны следующие основные категории продуктов ПОЛ: диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены, шиффовы основания. Диеновые конъюгаты являются первичным продуктом ПОЛ. Поскольку они нестойки и могут подвергаться дальнейшей окислительной деструкции, в процессе ПОЛ накапливается большое количество вторичных продуктов, таких как ненасыщенные альдегиды, флюоресцирующие шиффовы основания (ШО) и др. Конечные продукты ПОЛ – довольно плотные структуры, обладающие высокой реакционной способностью, вызывающие полимеризацию и поликонденсацию молекул, образование межмолекулярных сшивок. Все перечисленные вещества являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью [8].

В физиологических условиях активность ПОЛ контролируется системой антиоксидантной защиты – антиоксидантной системой (АОС), которая защищает целостность клеточных мембран от разрушительного действия окислительных реакций и поддерживает механизм свободнорадикального окисления

на уровне, необходимом для нормального течения окислительных процессов [11]. Еще одним из механизмов повреждения клетки является окислительная модификация белков (ОМБ) – процесс свободнорадикального повреждения белков. Физиологическое значение процесса ОМБ заключается в обеспечении элиминации полипептидных цепочек накопивших «ошибки» трансляции, а также денатурированных белков. Негативное значение ОМБ проявляется при их высоком внутри- и внеклеточном уровне. Доказано участие ОМБ в развитии нейродегенеративных заболеваний [3]. В последнее время появились данные о том, что ОМБ является атрибутивным признаком гипоксии.

В настоящее время применяются различные варианты профилактики осложнений при операциях на сосудах шеи (использование общей и регионарной анестезии, установка интраоперационного шунта) [12]. Однако ни один из них не позволяет в полной мере провести профилактику реперфузионного синдрома. Неоднократно исследовались различные методы по предотвращению и лечению неврологических осложнений, в том числе развитию когнитивных нарушений (КН) при операциях на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения. Предложены варианты медикаментозной поддержки и защиты головного мозга [17]. При выборе лекарственных препаратов при реконструкции СА должны быть учтены патогенетические механизмы реперфузионного синдрома, наличие показаний терапии КН.

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы стало изучение эффективности цитиколина в профилактике реперфузионных осложнений и послеоперационных когнитивных расстройств при операциях реконструкции сонных артерий у пациентов групп риска.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 52 пациента с атеросклеротической патологией СА, средний возраст которых составил $62,3 \pm 8,2$ года, из них 33 мужчины и 19 женщин, прооперированных в Клинике ЮУГМУ за 2012–2013 гг. Показания к операции выставлялись в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению заболеваний экстракраниальных артерий [28]. Все операции были проведены с помощью регионарной анестезии. Критериями невключения в исследование были: ОНМК с оценкой по NIHSS > 8 баллов, черепно-мозговые травмы в анамнезе, данные о злоупотреблении алкоголем, постоянном приеме психотропных препаратов, наличие эпилепсии. Методом свободной выборки пациенты были разделены на 2 группы: исследуемая группа (А) – 40 пациентов, которым вводили лекарственное средство с действующим веществом цитиколин (цераксон) до кроссклампинга (за 10 мин до проведения гиперкапнической пробы внутривенно капельно вводили раствор цераксона 2000 мг на 20 мл физиологического раствора (максимальная суточная доза в соответствии с

аннотацией). Группа сравнения (В) – 12 пациентов, которым цитиколин не вводили. В дальнейшем в течение 5 сут послеоперационного периода пациенты группы А получали 1000 мг цитиколина внутривенно капельно на 200 физиологического раствора). Критерии исключения: развитие осложнений (ОНМК, инфаркт миокарда) во время операции или в течение 6 мес, потеря связи с пациентом после выписки из стационара. Перед операцией и через 6 мес всем пациентам проводилось исследование неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование по методике О.С. Левина: тест семантической беглости (ТСБ), тест рисования часов, тест запоминания 5 слов, серийный счет из шкалы Матисса, написание цифр, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB) [6]. КН определялись в соответствии с критериями R.C. Petersen [6,10].

Для оценки процессов ПОЛ и состояния АОС использовались спектрофотометрические методы: 1) в плазме крови по методике И.А. Волчегорского и соавт. (1989, 2000) определялось содержание первичных (диеновые конъюгаты – ДК) и вторичных (кетодиены и сопряженные триены – КДиСТ) молекулярных продуктов ПОЛ [3,14]; 2) содержание конечных продуктов ПОЛ – ШО и уровень Fe^{+2} /аскорбатиндуцированного ПОЛ определяли с использованием методик Е.И. Львовской и соавт. Уровень первичных (ДК, E_{232}/E_{220}), вторичных (кетодиенов и сопряженных триенов, E_{278}/E_{220}) и конечных (ШО, E_{400}/E_{220}) продуктов ПОЛ выражали в единицах индекса окисления (е.и.о) [8,15]; 3) по методике Е.Е. Дубининой и соавт. (1995) в плазме крови определяли содержание карбонилированных белков [4]; 4) суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота определялось фотометрическим методом, описанным П.П. Голиковым, М.Ю. Николаевой и др. [6]; 5) Определение активности ксантиноксидазы в сыворотке крови производилось по методу Hashimoto [22].

В обеих группах за исходные данные были взяты показатели до проведения гиперкапнической пробы.

В последующем показатели ПОЛ АОС определялись после проведения кросс-клампинга, через сутки и через трое.

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SPSS, v. 15.0.

Результаты

Результаты клинического наблюдения в группах представлены в табл.1. В обеих группах отмечалось развитие реперфузионного синдрома. Появление очаговой неврологической симптоматики и жалобы на головную боль чаще встречались в группе пациентов, которым не вводили цитиколин. У одного пациента развилось осложнение в виде ОНМК по типу ишемического инсульта.

В обеих группах проведено исследование биохимических показателей (ПОЛ, АОС) периферической крови. Показатели приведены в табл. 2 и 3.

Исходно биохимические показатели ПОЛ и АОС существенно не отличались в группах. После проведения гиперкапнической пробы с целью активации системы антиоксидантной защиты было получено значимое увеличение первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ и АОС в крови пациентов основной и контрольной групп, по сравнению с исходными. При этом у пациентов группы А после введения препарата цераксона увеличение исследуемых показателей было достоверно меньше, чем в группе В. В дальнейшем сохранялось значимое увеличение продуктов ПОЛ у пациентов группы В в сравнении с

Таблица 1

Результаты клинического наблюдения в группах

Показатель	Группа А (n=40)	Группа В (n=12)
Использование внутрипросветного шунта	1	1
Развитие синдрома после операционной реперфузии	2	4
Ишемические нарушения (ОНМК)	0	1

Таблица 2

Показатели ПОЛ, АОС в группе исследования А

Показатель	Исходный показатель	После проведения гиперкапнической пробы	1-е сутки	3-и сутки
ДК, гептановая фаза	1,05	1,08***	1,09**	1,18**
Кетодиены и сопряженные триены, гептановая фаза	0,24	0,19***	0,20**	0,20**
ШО, гептановая фаза	0,08	0,05***	0,07**	0,03**
ДК, изопропанольная фаза	0,80	0,85***	0,88**	0,81**
Кетодиены и сопряженные триены, изопропанольная фаза	0,22	0,20***	0,24	0,17**
ШО, изопропанольная фаза	0,03	0,02*	0,05 **	0,03**
ДК, изопропанольная фаза, индукция ПОЛ Fe^{2+}	146,32	127,90*	122,30 **	138,66**
Кетодиены и сопряженные триены, изопропанольная фаза, индукция ПОЛ Fe^{2+}	518,39	543,87***	411,42 **	649,75**
Серотонин	0,56	0,54***	0,99	0,45
Активность ксантиноксидазы	1,83	2,34***	0,76	1,56

Примечание. Достоверность различий показателей * – в группе (исходно и после гиперкапнической пробы), ** – между группами (после введения цераксона) $P > 0,05$

Показатели ПОЛ АОС в группе сравнения (В)

Показатель	Исходный показатель	После проведения гиперкапнической пробы	1-е сутки	3-и сутки
ДК, гептановая фаза	1,06	1,46*	1,89	1,62
Кетодиены и сопряженные триены, гептановая фаза	0,26	0,50*	0,57	0,89
ШО, гептановая фаза	0,08	0,20*	0,57	0,57
ДК, изопропанольная фаза	0,81	1,78*	1,0	0,61
Кетодиены и сопряженные триены, изопропанольная фаза	0,22	0,40*	0,26	0,56
ШО, изопропанольная фаза	0,03	0,26*	0,13	0,05
ДК, изопропанольная фаза, индукция ПОЛ Fe ²⁺	146,32	156,90*	138,32	147,66
Кетодиены и сопряженные триены, изопропанольная фаза, индукция ПОЛ Fe ²⁺	518,40	781,81*	546,16	659,13
Серотонин	0,56	0,87*	1,0	0,89
Активность ксантинооксидазы	1,84	3,49*	0,9	1,78

Примечание. Достоверность различий в группе (исходно и после гиперкапнической пробы) $p > 0,05$.

пациентами, получающими цераксон: ДК (гептановая, изопропольная фазы), кетодиенов и сопряженных триенов (гептановая фаза), ШО (гептановая, изопропольная фазы), индукции ПОЛ Fe²⁺. Активность ксантинооксидазы и содержание серотонина значительно отличались в первые сутки, в дальнейшем различия были недостоверны.

Исходно нарушение высших психических функций было выявлено у 27 из 40 пациентов в группе А и у 7 из 12 пациентов в группе В. Все выявленные КН соответствовали критериям умеренных когнитивных нарушений (УКН).

Выявленные КН чаще встречались у пациентов с ОНМК, ИБС, сахарным диабетом в анамнезе. Тяжесть нарушений высших психических функций ассоциировалась со степенью выраженности ХСН (худшие показатели продемонстрировали больные с ХСН IIb – III ст.), нарушением диастолической дисфункцией в виде нарушения расслабления левого желудочка по псевдонормальному и рестриктивному типу (в работу были включены пациенты, участвовавшие в исследовании оценки церебральной гемодинамики при ХСН, проводящемся на базе КЮУГМУ с 2010 г.) [8]. Выраженность КН положительно коррелировала с возрастом – пациенты старше 65 лет хуже справлялись с предложенными заданиями.

Через 6 мес после операции у 16 пациентов группы А и у 7 группы В динамика когнитивных функций не отмечалась. У 12 человек имелась положительная динамика при выполнении заданий на оценку процессов активации, вхождения в задание, улучшился контроль за протеканием деятельности, в меньшей степени имелась динамика в заданиях на оценку памяти (отсроченное и непосредственное воспроизведение). У 5 человек имелась отрицательная динамика – у 2 пациентов по отдельным тестам, у 3 по двум заданиям и более. В группе В, помимо развития ишемического инсульта (1 человек), у 4 пациентов с клиникой реперфузионного синдрома име-

лось ухудшение при выполнении тестов, направленных на зрительно-пространственную оценку, праксис, оперативную память. Улучшение исследуемых функций имелось у 2 пациентов, без динамики – у 6 пациентов. Данные динамики выполнения тестов представлены в табл. 4.

У пациентов, продемонстрировавших отрицательную динамику когнитивных функций, в анамнезе отмечены ОНМК, ИБС. У большинства больных с ухудшением когнитивных функций отмечены трудно корригируемая гипертоническая болезнь, сахарный диабет был у 3 пациентов из группы А, все пациенты с отрицательной динамикой из группы получавших лечение цитиколином имели кризовое течение артериальной гипертензии (всего 4 человека) и 2 пациента из группы не получавшей препарат. Среди пациентов с отрицательной динамикой было 3 больных с ОНМК в анамнезе в группе А и 2 в группе В. У всех пациентов с отрицательной динамикой имелась ХСН IIb-III ст.

Обсуждение

На предоперационном этапе у части больных выявлены КН, которые чаще встречались у пациентов с ОНМК, ИБС, сахарным диабетом в анамнезе. Улучшение перфузии головного мозга после реконструктивных операций на СА предполагает дальнейшее улучшение когнитивных функций. Однако у некоторых пациентов получена отрицательная динамика, что подтверждается данными других авторов [19, 21, 26]. При наличии в анамнезе инсульта, ИБС, ХСН IIb-III ст., нарушений ритма сердца, сахарного диабета ухудшение КН выявлялось чаще в обеих группах.

В проводимых ранее исследованиях отрицательную динамику когнитивных функций после реконструкции СА связывали с явлениями гипоперфузии во время пережатия, микроэмболией, действием общего наркоза [19]. В последние годы большой интерес вызывают изменения в системе ПОЛ и АОС [1].

Таблица 4.

Исследование когнитивных функций до операции и через 6 мес после операции

Тест	Группа А (n=40)		Группа В (n=12)	
	до операции	через 6 мес	до операции	через 6 мес
Тест семантической беглости речи	14,32 ± 4,17	17,42 ± 3,27*	16,02 ± 5,11	15,22 ± 3,15
Тест 5 слов: непосредственное воспроизведение	4,85 ± 3,28	4,86 ± 4,18	3,98 ± 2,28	3,99 ± 3,29
Тест 5 слов: отсроченное воспроизведение	3,66 ± 3,36	3,56 ± 3,28	4,67 ± 4,36	4,28 ± 3,96
Серийный счет Матисса	4,80 ± 2,71	4,90 ± 3,81	4,66 ± 1,45	4,67 ± 1,47
Тест рисования часов	8,22 ± 2,12	9,82 ± 1,66*	8,84 ± 3,11	8,22 ± 3,12
MMSE	25,06 ± 2,10	27,96 ± 3,11*	26,6 ± 1,10	26,5 ± 3,12
FAB	16,02 ± 1,20	17,92 ± 2,21*	17,12 ± 1,28	16,32 ± 2,24

Примечание. * – достоверность различий (до и после операции) $p > 0,05$.

Процессы ПОЛ, протекая в липидном слое биологических мембран, приводят как к увеличению вязкости мембран, так и к частичной утрате барьерных функций. При избыточном появлении свободнорадикальных форм кислорода самоускоряющееся ПОЛ приводит к полному разрушению ненасыщенных липидов, нарушению структуры и функции белков и, как правило, к гибели клетки [4, 8, 11]. Увеличение проницаемости биомембран и подавление ионных насосов под действием продуктов липидной перекисидации приводят к повышению концентрации натрия и кальция в цитоплазме, гидролизу фосфолипидов фосфолипазой и, в конечном итоге, к апоптозу клетки [3]. Полученные нами данные свидетельствуют о повышении продуктов ПОЛ и увеличении окислительной модификации белков при операции реконструкции СА, что соотносится с предыдущими исследованиями и позволяет рассматривать их как один из патогенетических механизмов развития осложнений при реконструктивных операциях на СА, в том числе и ухудшение КФ [1].

По современным представлениям, основной вклад в патогенез сосудистых КН вносит патология микроциркуляторного русла. Поражение мелких пенетрирующих сосудов характеризуется не только стенозом, но и их ареактивностью, в основе которой может лежать дисфункция эндотелия. Это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, обеднению гемодинамического резерва и сужению «коридора» допустимых изменений перфузии [6, 7, 10, 24]. Становится невозможным перераспределение кровотока в новых условиях после операций на магистральных сосудах. Таким образом, запускаются патогенетические механизмы, лежащие в основе синдрома гиперреперфузии. Выявленные биохимические изменения в крови пациентов делают возможным применение фармакологических средств защиты мозга в ходе хирургического лечения патологии СА. Нами применялся цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, цераксон) – эндогенный мононуклеотид, являющийся незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), — основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные. Цитиколин

также улучшает холинергическую передачу, обладает модулирующим эффектом на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы. В ряде экспериментальных работ на моделях острой церебральной ишемии и когнитивного дефицита показано, что цитиколин уменьшал объем инфаркта, улучшал функциональное восстановление и способности к обучению у экспериментальных животных. В клинических исследованиях цитиколин продемонстрировал свою эффективность у больных с ишемическим инсультом, черепно-мозговой травмой, когнитивными расстройствами различного генеза, тем самым убедительно показывая свои нейропротективные и нейрорепаративные свойства [27].

Сопоставление результатов, полученных в группах А и В, свидетельствует о снижении продуктов ПОЛ в крови при операции реконструкции СА на фоне введения цитиколина в дозе 2000 мг на раннем этапе и дальнейшем введении лекарственного препарата в дозе 1000 мг в течение 5 дней. Динамическое наблюдение за пациентами показало уменьшение частоты возникновения и выраженности клинических проявлений гиперреперфузионного синдрома на фоне введения цитиколина. По результатам контрольной оценки когнитивного статуса через 6 мес пациенты, получавшие перед операцией реконструкции СА и в раннем послеоперационном периоде цераксон, лучше справились с большинством предложенных тестов.

Таким образом, у части пациентов после реконструктивных операций на сонных артериях наблюдается отрицательная динамика высших психических функций. Применение цитиколина (цераксон) способствует уменьшению частоты появлений и выраженности реперфузионного синдрома в раннем послеоперационном периоде, оказывает положительное влияние на когнитивные функции после хирургического лечения патологии сонных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм последовательности реконструктивных операций на сонных артериях у пациентов старшей возрастной группы. Кудрина А.В., Алехин Д.И., Кокоришвили М.А.// Известия высших учебных заведений. 2012. № 4. С.188-196.

2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. М.: Медицина, 2006. 424 с.
3. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма. Челябинск: 2000. 167 с.
4. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. 5-е изд. Минск: 2009. 343 с.
5. Клинические особенности дисциркуляторной энцефалопатии при хронической сердечной недостаточности. Шестакова М.В., Василенко А.Ф., Григоричева Е.А. // В мире научных открытий. 2012. № 9.1 (33). С. 119-130.
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: 2010, 255 с.
7. Лелюк В.Г., Лелюк В.А. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время. 2003. 321 с.
8. Львовская Е.И. Зависимость функциональных эффектов продуктов ПОЛ от их содержания в организме. Е.И. Львовская. Д.А.Дятлов, Н.М. Григорьева, Е.Д. Пушкарёв. Челябинск: 2005. 170 с.
9. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). // Сердечная недостаточность. 2010. № 1(57). С. 5-62.
10. Обзорение материалов неврологического конгресса по сосудистой деменции (Будапешт 2008). Вахнина И.В. // Неврологический журнал. 2008. №4. с.54-59.
11. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. П.П. Голиков, М.Ю.Николаева И.А.Гавриленко, С.Б.Матвеев, Б.В.Давыдов, В.В.Марченко, С.В.Смирнов, В.В.Лебедев, А.П.Голиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.-2000.-№2.С.6-9.
12. Покровский А.В. Клиническая ангиология М.: Медицина. 1979 . 325 с.
13. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Европейская организация по борьбе с инсультом. М.: Бионика. 2008. 104 с.
14. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. И.А. Волчегорский, А.Г.Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И.Лифшиц // Вопросы мед. химии. 1989. № 1. С.127-131.
15. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // Вопросы мед. химии. 1991. №4. С.92-94.
16. Хеннерциб М. Дж., Богуславски Ж., Сакко Р.Л.. Инсульт. Клиническое руководство. М: 2008. 215 с.
17. Шамуров Ю.С. Состояние центральной нервной системы у больных с приобретенными пороками сердца до и после реконструктивных клапанных операций в условиях искусственного кровообращения. Автореферат... д-ра мед. наук. СПб. 1993. 33с.
18. Яхно Н.Н. и соавт. Болезни нервной системы. М. 2003. Т.1.743 с.
19. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. Heyer E.J., Sharma R., Rampersad A., Winfree C.J., Mack W.J., Solomon R.A., Todd G.J., Mc Cormick P.C., McMurtry J.G., Quest D.O., Stern Y., Lazar R.M., Connolly E.S. // Arch Neurol 2002 № 59. 217–227.
20. Assessment of cognitive function in heart failure patients. Wolfe R., Qorrall-Carter L., Foister K., Heyer E. J. // Cardiovasc Nurs. 2006 № 5. 158–164.
21. Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. // Stroke. 1998. № 46. P. 1343–1348.
22. Hashimoto, S. A new spectrophotometric Assay Method of Xantineoxidase in Grude Tissue Homogenate / S. Hashimoto // Analytical biochemistry. – 1974. – Vol. 62. – P. 426 – 435.
23. Lamar M.P.C., Davis K.L., Kaplan E. Capacity mental set in demencia. // Neuropsychologia. 2002. Volume 40. P. 435– 445.
24. National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. Vladimir Hachinski, Costantino Iadecola, Ron C. Petersen, Monique M. Breteler, David L. Nyenhuis, Sandra E. Black, William J. Powers, Charles DeCarli, Jose G. // Stroke. 2006. № 37. 2220-2241.
25. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Thial Collaborators. Benefical Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-grade Carotid Stenosis. N Engl J Med 1991. 325 P. 445-453.
26. The Role of Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Cognitive Performance. A Systematic Review. Paola De Rango, Valeria Caso, Didier Leys, Maurizio Paciaroni, Massimo Lenti, Piergiorgio Cao. // Stroke. 2008 № 39. 3116-3127. 2
27. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. A. Davalos, J. Secades. // Stroke 2011 № 42. P. 36-39.
28. Беляев А.Ю. Синдром церебральной гиперперфузии после каротидной эндаректомии. М. 2011. 176 с. Научная библиотека диссертаций и авторефератов. <http://www.dissercat.com/content/sindrom-tserebralnoi-giperperfuzii-posle-karotidnoi-end-arterektomii#ixzz2poYkEpmc>.
29. Материалы 22-й (XXVI) международной конференции «Нерешенные вопросы сосудистой хирургии» 22-24 ноября 2010 г., Москва. Национальные рекомендации по лечению заболеваний экстракраниальных артерий. URL: <http://www.angiolsurgery.org/konference/2010/11/22/stenosis.pdf>