

ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА (ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ) И КОРРЕКЦИЯ ЕГО НАРУШЕНИЙ

© *Воронина Е.Ю., Ласков В.Б., Шульгинова А.А., Конопля А.И.*

Курский государственный медицинский университет, Курск

E-mail: snaky292@yandex.ru

Целью исследования явилось установление нарушений спектра цитокинов и выявление эффективности использования различных схем фармакотерапии, включающей несколько комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. У больных с данной патологией, проходивших стационарное лечение в ОБУЗ «Курская областная клиническая больница», установлены значительные изменения уровня широкого спектра цитокинов. Использование комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией оказывает нормализующее и корригирующее действие на уровень цитокинов в плазме крови, при этом максимальной эффективностью обладает сочетание актовегин и церетон.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь, цитокины, фармакотерапия, иммунореабилитация.

CYTOKINE SPECTRUM IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISHEMIA (DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY) AND CORRECTION OF ITS DISTURBANCES

Voronina E.Ju., Laskov V.B., Shulginova A.A., Konoplya A.I.

Kursk State Medical University, Kursk

The aims of the study were to establish the cytokines spectrum disturbances and to determine the efficient use of different pharmacotherapies consisting of multiple drug combinations with nootropic and antioxidant activity in patients with discirculatory encephalopathy. In patients with this pathology, who were treated in "Kursk Regional Clinical Hospital", the significant changes in the level of cytokines spectrum were established. Using the drug combinations with nootropic and antioxidant activity in patients with discirculatory encephalopathy enabled to normalize cytokine levels in blood plasma, and maximum efficiency was revealed in combining Actovegin and Cereton.

Keywords: encephalopathy, hypertension, cytokines, pharmacotherapy, immune rehabilitation.

Одной из наиболее распространенных форм сосудистого поражения головного мозга у лиц среднего и особенно пожилого возраста является хроническая ишемия мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) [7]. Диагноз ДЭП имеется у значительной части пациентов преклонного возраста; их основные жалобы связаны со снижением памяти, цефалгиями, головокружением.

Клинические симптомы ДЭП в основном обусловлены статолокомоторными и когнитивными нарушениями [7, 8], но на начальной стадии мало специфичны, нерезко выражены и не всегда поддаются объективному подтверждению. Поэтому структурные патологические процессы, лежащие в основе развития ДЭП, длительное время могут протекать в скрытой форме, что негативно сказывается на сроках начала и эффективности лечения пациентов.

Характерными и ранними симптомами хронической ишемии мозга являются когнитивная дисфункция, представленная мнестическими расстройствами, а также астения [7, 9, 10]. Однако современные диагностические критерии ДЭП опираются на наличие очаговой мозговой симптоматики и диффузных и/или многоочаговых из-

менений вещества головного мозга по данным нейровизуализации [7]. Это обстоятельство нередко приводит к отсроченному подтверждению ДЭП вследствие игнорирования мнестических и астенических нарушений в случаях отсутствия четких изменений в неврологическом статусе и данных компьютерной рентгеновской и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга (КТ, МРТ).

Косвенным, иногда и прямым указанием на наличие ДЭП являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), которые у ряда пациентов создают сосудистый фон как для появления, так и для прогрессирования хронической недостаточности мозгового кровообращения [2]. Однако в диагностическом плане для обоснования диагноза ДЭП фактом ОНМК можно воспользоваться далеко не всегда, так как хроническая ишемия мозга представляет собой синдром с весьма гетерогенным этиопатогенезом [8]. Так, при медленном прогрессировании дисфункции мозга, развивающейся при хронической недостаточности мозгового кровообращения, патологические процессы разворачиваются прежде всего на уровне мелких мозговых артерий с формированием церебральной микроангиопатии. Распро-

страненное поражение мелких артерий вызывает диффузное двустороннее гипоксически-ишемическое поражение белого вещества мозга и множественные лакунарные инфаркты его глубинных отделов [7]. Это приводит к нейродинамическим нарушениям, а затем и грубой очаговой мозговой дисфункции и развитию неспецифических клинических проявлений энцефалопатии.

Таким образом, актуальна проблема ранней диагностики ДЭП, однако подтверждение ее наличия на ранней стадии с помощью общепризнанных клинико-нейровизуализационных методов обследования сопряжено с большими затруднениями.

В связи с этим научно-практический интерес представляет анализ проблемы хронической ишемии мозга с иммунологических позиций. Так, повреждение нервной ткани развивается вследствие хронической ишемии или повторных ОНМК, поэтому ведущая роль в патогенезе ДЭП принадлежит церебральной микроангиопатии. В этиологии последней главенствующую роль играют артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и старение [8, 10, 12, 13, 14]. В их основе лежит дисфункция эндотелия, усиление генерации активных форм кислорода, иммунные нарушения, развитие воспаления [1, 3, 5, 11]. В свою очередь цитокины являются наиболее важной и универсальной в функциональном отношении группой гуморальных факторов системы иммунитета, играют важную роль в опосредовании функций эндотелия, реализующих межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях [15].

В этой связи актуальными являются исследования по изучению состояния цитокинового статуса при ДЭП и эффективности коррекции нарушений с использованием различных схем фармакотерапии.

Целью исследования явилось установление нарушений спектра цитокинов и выявление эффективности использования различных схем фармакотерапии, включающей несколько комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с ДЭП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 48 пациентов неврологического отделения БМУ «Курская областная клиническая больница» со II стадией ДЭП на фоне гипертонической болезни (ГБ) II стадии (основная группа) и 12 практически здоровых людей (контрольная группа).

Возраст пациентов с ДЭП составлял от 40 до 60 лет (в среднем 50 ± 5 лет), представителей контрольной группы – 52 ± 2 года ($p > 0,05$). Во всех случаях диагноз ДЭП был верифицирован данными комплекса клинико-инструментальных методов обследования, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999) длительность анамнеза ДЭП была не менее 5 лет.

Критерии включения пациентов с ДЭП в исследование – наличие:

1) жалоб на головную боль, снижение памяти, головокружение, нарушение работоспособности, психоэмоциональные расстройства;

2) гипертонической болезни, диагноз которой был подтвержден кардиологом; стойкой ночной гипертензией и «non-dipper» типа суточной кривой при двойном суточном мониторинге артериального давления для исключения влияния случайных факторов;

3) органической симптоматики в неврологическом статусе;

4) данных клинических и инструментальных методов обследования, в том числе МРТ-соответствия картине ДЭП;

5) информированного согласия больного на участие в исследовании и разрешения Регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете.

Критерии исключения: наличие выраженного атеросклероза как ведущей причины ДЭП; сахарного диабета; ишемической болезни сердца, черепно-мозговых травм в анамнезе.

Пациенты с ДЭП методом случайной рандомизации были поделены на 3 группы по 19 человек и получали комплексную базовую и дополнительную терапию парными сочетаниями ноотропных и антиоксидантных препаратов. В контрольной группе лечение не проводилось.

Комплекс обследования включал, помимо общеклинического, оценку нейропсихической деятельности по шкале «SCAG» когнитивных и вегетативных функций. Для подтверждения сосудистого характера ДЭП и определения степени его повреждения головного мозга использовали МРТ (аппарат фирмы Philips, напряжение магнитного поля 1Тесла).

Все больные были консультированы офтальмологом и кардиологом.

Лабораторные методы исследования крови пациентов основной группы осуществлялись по общепринятой методике при их поступлении в стационар [15]. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях. Определение уровня ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10,

рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), ИНФ γ , ИЛ-2 и ИЛ-17 проводилось с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Анализ клинико-инструментальных и лабораторных данных проводили до начала и в динамике через 2 недели после комплексного лечения пациентов перед их выпиской из отделения.

Результаты клинических, нейропсихологических и лабораторных иммунных тестов сопоставлялись в динамике лечения и с аналогичными данными контрольной группы.

Базовая терапия включала ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприл и вазоактивный препарат винпоцетин (кавинтон по 2,0 на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида внутривенно капельно).

Дополнительная терапия включала в себя препараты, входящие в стандарты лечения больных ДЭП. При этом пациенты 1-й группы 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 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 группе также 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.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения в плазме крови больных ДЭП установлено значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО – в 40,5 раз, ИЛ-1 β в 7,4 раза, ИЛ-6 в 9,1, ИЛ-8 в 13,2, ИЛ-18 в 30,7 раза с одновременным повышением противовоспалительных: ИЛ-4 в 25,1 раза, ИЛ-10 в 1,2 раза при неизменном содержании РАИЛ. Кроме этого, выявлено существенное увеличение уровня ИНФ γ в 963,1 раза, ИЛ-2 в 62,7 и ИЛ-17 в 3,9 раза (табл. 1).

Столь значительное изменение концентрации цитокинов в плазме крови больных ДЭП можно объяснить существенной ролью в ее патогенезе артериальной гипертензии, возрастных и атеросклеротических изменений.

Введение в схему лечения церебролизина и мексидола не привело к нормализации ни одного из показателей цитокинового спектра а вместе с тем понизило концентрацию ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИФ- γ , ИЛ-2 и ИЛ-17 (но не до уровня нормы, зафиксированного в контрольной группе), а также повысило по сравнению с моментом поступления в клинику содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-10 и РАИЛ.

Таблица 1

Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с ДЭП II стадии (пкг/мл, $M \pm m$)

Показатели	1	2	3	4	5
	Здоровые	Пациенты ДЭП			
		До лечения	Церебролизин + мексидол	Эмоксипин + пирацетам	Актовегин + церетон
ФНО α	0,5 \pm 0,07	20,23 \pm 0,91 ^{*1}	10,12 \pm 1,05 ^{*1,2}	9,07 \pm 0,46 ^{*1,2}	9,1 \pm 0,53 ^{*1,2}
ИЛ-1 β	1,6 \pm 0,09	11,79 \pm 0,84 ^{*1}	6,22 \pm 0,43 ^{*1,2}	6,26 \pm 0,48 ^{*1,2}	1,29 \pm 0,14 ^{*2,4}
ИЛ-6	1,9 \pm 0,05	17,2 \pm 1,08 ^{*1}	5,32 \pm 0,51 ^{*1,2}	4,06 \pm 0,41 ^{*1-3}	2,34 \pm 0,42 ^{*2,4}
ИЛ-8	2,0 \pm 0,11	26,38 \pm 1,88 ^{*1}	6,39 \pm 0,58 ^{*1,2}	5,76 \pm 0,94 ^{*1,2}	7,0 \pm 0,55 ^{*1,2}
ИЛ-18	50,1 \pm 2,3	1539,4 \pm 137,1 ^{*1}	677,5 \pm 38,4 ^{*1,2}	288,1 \pm 20,1 ^{*1-3}	610,4 \pm 66,3 ^{*1,2,4}
ИЛ-4	0,3 \pm 0,02	7,53 \pm 0,67 ^{*1}	6,4 \pm 0,41 ^{*1}	11,76 \pm 0,62 ^{*1-3}	11,18 \pm 0,68 ^{*1-3}
ИЛ-10	2,5 \pm 0,08	3,07 \pm 0,2 ^{*1}	11,56 \pm 0,54 ^{*1,2}	12,98 \pm 0,51 ^{*1,2}	13,47 \pm 0,41 ^{*1,2}
РАИЛ	131,4 \pm 12,7	142,7 \pm 17,5	156,2 \pm 14,1 ^{*1}	200,3 \pm 21,8 ^{*1-3}	197,2 \pm 10,7 ^{*1-3}
ИНФ γ	0,3 \pm 0,01	288,94 \pm 1,54 ^{*1}	65,12 \pm 3,76 ^{*1,2}	45,65 \pm 3,57 ^{*1-3}	68,84 \pm 8,5 ^{*1,2,4}
ИЛ-2	0,2 \pm 0,03	12,54 \pm 0,31 ^{*1}	6,64 \pm 0,43 ^{*1,2}	1,5 \pm 0,2 ^{*1-3}	1,81 \pm 0,2 ^{*1-3}
ИЛ-17	6,31 \pm 0,8	24,65 \pm 1,95 ^{*1}	10,75 \pm 1,25 ^{*1,2}	5,58 \pm 0,42 ^{*1-3}	5,54 \pm 0,5 ^{*1-3}

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

При использовании эмоксипина и пирасетама отмечены нормализация уровня ИЛ-17, снижение (не достигшее нормативных показателей) концентрации ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИНФ γ и ИЛ-2, а также повышение содержания противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и РАИЛ по сравнению с исходными данными.

Дополнительное назначение актовегина и церегона сопровождалось нормализацией концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17, а также некоторым снижением уровней ФНО, ИЛ-8, ИЛ-18, ИФ- γ и ИЛ-2 (не до нормального) и повышением содержания противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и РАИЛ по сравнению с исходными данными.

При оценке сравнительной эффективности коррекции содержания цитокинов в плазме пациентов с ДЭП различными парными сочетаниями ноотропных и антиоксидантных препаратов следует отметить, что каждая пара использованных препаратов в той или иной степени положительно изменяла цитокиновый спектр в сторону результатов, полученных при исследовании плазмы здоровых доноров. При этом наименее существенные позитивные сдвиги достигнуты при использовании церебролизина и мексидола: ни один показатель цитокинового профиля не пришел в норму, снижение уровня цитокинов с провоспалительным направлением действия снизилось от 47% (ИЛ-2) до 77,5% (ИНФ γ) с повышением концентрации на 73,4% только одного из трех противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10).

Наибольшей эффективностью, судя по полученным нами данным, обладают актовегин и церегон. При введении этих препаратов нормализовалось содержание 3 из 8 исследованных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17), а уровень еще 3 цитокинов (ИЛ-18, ИЛ-2, ИНФ γ) понизился. При этом концентрация противовоспалительных цитокинов увеличилась в большей степени, чем при применении церебролизина и мексидола, а также эмоксипина и пирасетама.

Далее нами проводился анализ клинического течения заболевания на фоне провидимого лечения. Первоначально на основе данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов с аналогичным диагнозом, находившихся на стационарном лечении в течение 2009-2012 гг., была использована методика последовательной диагностической процедуры, в основе которой лежит метод секвенциального анализа, предложенного А. Вальдом.

Метод основан на вычислении диагностических коэффициентов для каждого симптома для отдельного больного, причем независимо от того, какой это симптом и какая это патология. Расчеты

базируются на теории вероятности и были выполнены по следующей формуле (1):

$$DK(x_1) = 10 \lg \frac{P(x_1/A)}{P(x_1/B)},$$

где $DK(x_1)$ – диагностический коэффициент, $P(x_1/A)$ – вероятность признака в подгруппе А; $P(x_1/B)$ – вероятность признака в подгруппе В. В данном случае подгруппа А – это пациенты с легким течением верхнечелюстного синусита, а В – с тяжелым.

Для определения ширины диапазона значений диагностических коэффициентов производили расчет пороговых значений диагностических коэффициентов по следующим формулам (2, 3):

$$\text{Порог А} = 10 \lg \frac{1-\alpha}{\beta}, \quad \text{Порог В} = 10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta},$$

где порог А представляет собой положительную величину, при ее достижении принимают гипотезу А (легкое течение ВЗВП). Порог В является отрицательной величиной, при достижении которой принимают гипотезу В (тяжелое течение). α – допустимый процент ошибок первого рода, когда гипотеза А принимается за гипотезу В. β – допустимый процент ошибок первого рода, когда гипотеза В принимается за гипотезу А.

Информативность каждого симптома рассчитывалась по нижеприведенной формуле (4):

$$I(x_1) = K \cdot (P(x_1/A) + P(x_1/B)),$$

где $K = \frac{1}{2} DK(x_1) \cdot (1 - (2/(1 + 10^{0,1DK}))$)

В связи с этим мы предлагаем для использования оценочную систему, которая была бы проста в исполнении, легко воспроизводима в кратчайшие промежутки времени, а самое главное, не требовала использования сложной аппаратуры.

При помощи метода последовательной диагностической процедуры, основанного на методике секвенциального анализа, предложенного А. Вальдом, нами были отобраны клинические признаки для построения прогностической таблицы. Затем для каждого критерия были вычислены вероятности встречаемости, после чего рассчитали сглаженные частности каждого из признаков, в исследуемой выборочной совокупности [4]. Полученные значения позволили вычислить для каждого признака диагностические коэффициенты и рассчитать информативность каждого из признаков. Закономерно произошел еще один отсев неинформативных признаков. Кроме этого, для каждого информативного признака подбирались градации того или иного показателя на три

Карта оценки клинической картины у больных с ДЭП

№ п/п	Жалобы больных	Оценка в баллах		
		3 балла	2 балла	1 балл
1	Головная боль	интенсивная, постоянная	интенсивная, периодическая	не интенсивная, периодическая
2	Головокружение	постоянное	периодическое	редко возникающие
3	Шаткость при ходьбе	постоянная	периодическая	редко возникающая
4	Вестибулоатактический синдром	выраженный	умеренно выраженный	не выраженный
5	Рефлексы	повышение рефлексов, анизорефлексия, патологические знаки, рефлексы орального автоматизма	анизорефлексия, рефлексы орального автоматизма	анизорефлексия
6	Мышечный тонус	выраженное повышение мышечного тонуса	умеренное повышение мышечного тонуса	не изменен
7	Мышечная сила	снижена до 3-4 баллов	снижена до 1-2 баллов	сохранена
8	Проба Ромберга	выраженная атаксия	умеренно выраженная атаксия	легкая атаксия
9	Динамические пробы	нечетко, с выраженной интенцией	нечетко, с легкой интенцией	нечетко
10	Нистагм	выраженный	определяется	отсутствует

группы с таким расчетом, чтобы уравнивать диагностическую ценность каждого из показателей. Конечный вид прогностической таблицы, предназначенной для оценки тяжести состояния больных ДЭП, представлен в табл. 2.

При использовании данного метода установлено, что иммунологическая эффективность использованных схем лечения у больных ДЭП коррелирует с их клинической эффективностью. Так, использование церебролизина и мексидола позволило снизить количество баллов с $26,2 \pm 2,1$ до $23,3 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), а применение эмоксипима и пирацетама позволило снизить количество баллов до $19,1 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Максимальной же клинической эффективностью обладал комплекс актовегин + церетон, обеспечивший уменьшение балльной оценки до $14,8 \pm 1,9$ балла ($p < 0,01$).

Поскольку гипертоническая форма ДЭП имеет прогрессирующее течение и опасна развитием сосудистой деменции и инсульта, возможность ее ранней диагностики на основании изменений цитокинового статуса весьма важна в клинической практике. Своевременное выявление ДЭП с учетом данных о цитокиновом статусе пациентов и терапия начального этапа развития синдрома может на долгие годы сохранить профессиональную, социальную и бытовую адаптацию больного, улучшить прогноз в отношении продолжительности жизни больного. Принцип лечения ги-

пертонической энцефалопатии заключается в ликвидации внешних факторов, влияющих на повышение артериального давления, постоянной антигипертензивной терапии и применении препаратов, улучшающих мозговой кровоток, метаболизм нервной ткани и обладающих нейропротекторным эффектом. Учитывая результаты оценки уровня цитокинов у данной категории пациентов, можно сделать вывод о наличии иммунного асептического воспаления на системном уровне, которое играет негативную роль в прогрессировании заболевания.

Полученные данные позволяют рекомендовать дополнить схему лечения больных с ДЭП на фоне артериальной гипертонии включением препаратов актовегин и церетон. Эти препараты не только снижают выраженность когнитивного дефекта, но и оказывают нормализующее влияние на уровень про- и противовоспалительных цитокинов плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова А.А. Состояние органов-мишеней у больных, перенесших острую гипертоническую энцефалопатию // Врач-аспирант. – 2009. – № 1. – С. 29-33.
2. Бойко А.Н., Гусева Е.И., Завалишина И.А. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М. : Миклош, 2004. – 540 с.

3. Будяков С.В., Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Ликов В.Ф., Конопля Н.А., Караулов А.В. Использование иммуномодуляторов в комплексном лечении воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух // Иммунология. – 2009. – № 4. – С. 213-216.
4. Будяков С.В., Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Конопля Н.А. Шкала оценки тяжести состояния у больных воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 589-594.
5. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Михин В.П. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острым инфарктом миокарда и их коррекция мексикором // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 4. – С. 54-60.
6. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л. : Медицина, 1973. – 141 с.
7. 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.
8. Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: метод. рекоменд. – М., 2000. – 31 с.
9. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного и мозга и возможности их коррекции // Нервные болезни. – 2012. – № 1. – С. 24-28.
10. 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.
11. Любавина Н.А., Варавирова Г.Н., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень молекул sCD38, sCD25, sCD95 у больных бронхиальной астмой смешанного генеза // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 267-269.
12. Овчаренко Д.В. Ангиографическое исследование анатомической варибельности артерий голени и стопы // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 1. – С. 57-60.
13. 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.
14. Пёхова К.А., Михин В.П., Гаврилюк Е.В., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 172-173.
15. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 727 с.