

НОВЫЕ АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРА
МЕКСИКОР® В НЕВРОЛОГИИ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) остаются важнейшими медико-социальными проблемами. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что острые нарушения мозгового кровообращения продолжают доминировать в структуре всех цереброваскулярных расстройств, а инфаркт мозга по-прежнему развивается примерно в 4 раза чаще, чем кровоизлияние в мозг [Яхно Н.Н. с соавт., 2005]. Несмотря на некоторую стабилизацию, а в некоторых странах и снижение заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ), данная патология продолжает занимать верхние строки среди причин инвалидизации и смертности населения, оставаясь одной из актуальнейших проблем современной ангионеврологии [Скоромец А.А. с соавт., 2007]. Только в России ежегодно регистрируются более 430 тыс. случаев церебрального инсульта, со значительным доминированием ишемического варианта над геморрагическим (5,5:1), при этом смертность составляет более 35%, а инвалидизация достигает 76%.

Цереброваскулярные нарушения так же остаются одной из актуальных проблем неврологии. Особую важность они приобретают у пациентов пожилого и старческого возраста. Значительная распространённость хронических форм сосудистой мозговой недостаточности, или в соответствии с существующей классификацией, дисциркуляторной энцефалопатии, особенно у пациентов старших возрастных групп, обуславливает практическую значимость данной проблемы. В настоящее время примерно до 15% населения составляют лица старше 65 лет, причем к 2020 г. их численность возрастет, по меньшей мере в два раза [Дамулин И.В. С соавт., 2005].

Современные подходы к терапии ИИ базируются на концепции его гетерогенности и направлены на максимальное ограничение зоны формирующегося инфаркта мозга, реперфузию и поддержание метаболизма вещества головного мозга на уровне, обеспечивающем его защиту от структурных повреждений, то есть нейропротекцию [Верещагин Н.В. с соавт., 2002]. Одной из групп лекарственных средств, применяющихся для нейропротекции у больных с ИИ являются антиоксиданты [Одинак М.М. с соавт., 2005]. Использование антиоксидантов способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [Поварова О.В. с соавт., 2003].

Решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие ишемического инсульта принадлежит первичной профилактике, однако адекватная терапия и профилактика повторных инсультов и дисциркуляторной энцефалопатии также играют немаловажную роль в решении этих проблем и улучшении качества жизни больных.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИКОР®

Открытые, рандомизированные в параллельных группах исследования переносимости, безопасности и эффективности инъекционной и капсулированной форм препарата Мексикор® у больных с ишемическим инсультом и у больных с дисциркуляторной энцефалопатией были проведены на базе неврологического отделения Городской больницы скорой медицинской помощи г. Курска, 61-ой клинической больницы г. Москвы и клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ММА им. И.М. Сеченова.

1. Применение препарата Мексикор® при ишемическом инсульте

Согласно современным представлениям наибольшее значение в развитии церебральных нарушений имеют артериосклеротическая, гипертоническая макро- и микроангиопатии, кардиальная эмболия, нарушение коагуляционных свойств крови. Развитие гипоксии мозга сопровождается нарушением энергетического обмена, которое ведет к понижению или утрате функции нейронов. Основную опасность для нервных клеток при [очаговой ишемии мозга](#) представляют три процесса - истощение энергетических ресурсов, избыточное накопление [возбуждающих аминокислот](#), оказывающих нейротоксическое действие, и образование активных форм кислорода, связанное с утечкой электронов, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи.

Изученные патогенетические механизмы со всей очевидностью свидетельствуют о важности и перспективности антиоксидантной терапии при гипоксических и ишемических состояниях, однако до сих пор сохраняется дефицит доступных для широкой клинической практики антиоксидантных средств. Поэтому обнадеживающим представляется применение при остром ИИ отечественного препарата Мексикор®, обладающего многокомпонентным антигипоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием.

В основе эффекта Мексикора[®] лежит его способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на более кислородосберегающее направление энергообмена. Вместе с тем Мексикор[®] обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидантного стресса при острой ишемии.

В исследование были включены 92 больных с типичной клинической картиной острого ишемического инсульта и типичными изменениями при спиральной компьютерной томографии (СКТ).

В основную группу вошли 52 больных: 24 мужчин (45%), 28 женщины (55%). Средний возраст больных составил $65,5 \pm 1,9$ лет. Ишемический инсульт локализовался в бассейне внутренних сонных артерий у 40 больных (77%), у 12 больных (23%) наблюдались очаги ишемии в вертебробазилярном бассейне. У всех больных развитие очаговых неврологических расстройств сопровождалось общемозговой симптоматикой в виде умеренных головных болей, несистемных головокружений. Признаков выраженных расстройств сознания до уровня комы или глубокого сопора, обусловленных отеком и транстенториальной дислокацией головного мозга, оболочечных симптомов не отмечалось.

В контрольную группу вошли 20 больных с ИИ, средний возраст $61,6 \pm 2,0$ год, 11 мужчин (55%), 9 женщин (45%). У 17 пациентов (85%) очаг локализовался в бассейне внутренних сонных артерий (у 9 – в бассейне правой средней мозговой артерии, у 7 – в бассейне левой средней мозговой артерии, у 1 больного – в бассейне правой передней мозговой артерии); у 3 пациентов (15%) – в вертебрально-базилярной системе.

Больные основной группы на фоне традиционной терапии, включающей

- кардиоаспирин (ацетилсалициловая кислота) 300 мг в сутки;
- антигипертензивные средства (престариум по 2-4 мг/сут и арифон по 1,5-2,5 мг/сут);
- трентал по 100 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора в течение первых семи дней заболевания,

получали Мексикор[®] в суточной дозе 6-9 мг/кг/сут (в среднем 7,5 мг/кг/сут).

Продолжительность парентерального введения Мексикора[®], начиная с первых суток ИИ, составляла 14 суток. Препарат вводился в первые 7 дней по 2,0 мл (100 мг) в/в капельно (40-60 капель в минуту) на 100 мл физиологического раствора и внутрь по 0,1 г.

два раза в сутки. В следующие 7 дней препарат вводился по 2,0 мл в/м и внутрь по 0,1 г два раза в сутки. После окончания курса парентеральной терапии Мексикором[®], препарат вводился перорально, по 1 капсуле три раза в день (0,3 г/сут) на протяжении 7 дней, с целью закрепления достигнутого эффекта.

Больные контрольной группы получали только традиционную вышеуказанную фоновую терапию.

Для обследования пациентов обеих групп были применены следующие методы:

- клиническое обследование с использованием опроса и осмотра,
- инструментальные методы - спиральная компьютерная томография головного мозга и магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на 2-3 сутки заболевания,
- оценочные методики определения тяжести инсульта и степени инвалидности на 1 и 21 сутки заболевания.

Параметры оценки безопасности применения исследуемого препарата включали функциональные, лабораторные данные и все возникающие побочные явления как со стороны субъективного и клинического статуса больного, так и параклинических параметров. Регистрировались все нежелательные явления, оценивались показатели жизненных функций.

Клинико-неврологическое исследование в первые сутки ИИ и оценка Американской шкалы степени тяжести инсульта свидетельствовали об умеренном характере очаговых нарушений в двух группах больных. Исходный уровень неврологического дефицита был равен $15,3 \pm 0,7$ баллов в основной и $14,5 \pm 1,1$ баллов в контрольной группах. Изменение показателей Американской шкалы степени тяжести инсульта под влиянием Мексикора[®] и в контрольной группе представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Показатели Американской шкалы степени тяжести инсульта
у больных с ИИ на фоне лечения Мексикором[®] и в контрольной группе**

Группы	1 сутки	21 сутки
Мексикор [®]	$13,9 \pm 1,5$	$5,8 \pm 0,9^*$
Контроль	$14,5 \pm 1,1$	$8,5 \pm 0,8^*$

* - $P < 0,001$

Сравнительный анализ динамики изменений неврологического статуса показал, что в основной группе наблюдался более значительный регресс общемозговых (головные боли, головокружения) и отдельных параметров очагового неврологического дефицита у пациентов на фоне приема Мексикора®. При этом четко прослеживался быстрый регресс пирамидных, мозжечково-атактических расстройств, пареза взора (на 3 - 5 сутки).

В основной группе наблюдалось уменьшение пирамидных и атактических нарушений, глазодвигательных расстройств, сенсорного дефицита. Более выраженный, по сравнению с контролем, регресс очаговых и общемозговых симптомов при терапии Мексикором® отмечался как при полушарной, так и при стволовой локализации церебрального ИИ.

У всех пациентов в первые сутки развития инсульта выявлялись различной степени выраженности когнитивные нарушения.

По окончании курса терапии у всех пациентов отмечалось улучшение концептуализации и ментальной гибкости, однако беглость и синонимичность речи с применением сложных оборотов, иносказательных и образных выражений восстанавливалась более существенно в основной группе. Функция концептуализации, моторные тесты, чувствительность к интерференции, контроль торможения нормализовались или в значительной степени восстанавливались на фоне лечения мексикором. Сравнение прироста функций в основной и контрольной группах показало статистически значимое ($p < 0,01$) улучшение показателей когнитивных функций в группе, где в схему лечения ИИ был добавлен Мексикор® и группой контроля, где антиоксидантная терапия не проводилась.

В основной группе больных улучшение двигательных, чувствительных, координаторных и тазовых нарушений сопровождалось улучшением функции самообслуживания и ходьбы. Пациенты могли себя обслуживать, самостоятельно передвигаться в пределах палаты. У всех пациентов нормализовались нарушения тазовых функций.

В контрольной группе динамика показателей была менее значительной. Выраженные нарушения функции самообслуживания у пациентов этой группы сменились умеренными расстройствами, что сопровождалось затруднением в приеме пищи, купании, спуске по лестнице, персональной гигиене.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что к выписке более значительное улучшение произошло в основной группе.

На фоне лечения Мексикором® отмечалась более значительная положительная динамика активности в повседневной жизни (в сравнении с группой контроля): больные практически не нуждались в посторонней помощи. Число пациентов, независимых в повседневной жизни, по окончании курса лечения в основной группе составило 46,2%, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 32%. Эти данные свидетельствуют о клинической эффективности Мексикора® в комплексном лечении больных с ИИ.

Анализ результатов клинических исследований также позволяет заключить, что у больных ишемическим инсультом Мексикор® не вызывал каких либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных. Выявленные побочные эффекты носили легкий характер и не приводили к отмене препарата.

Проведенное исследование свидетельствует об антиоксидантном и противоишемическом действии Мексикора® при ишемическом инсульте. В основе противоишемического действия препарата лежит его способность ингибировать активность свободнорадикального окисления липидов и белков, стабилизировать мембраны, препятствовать развитию апоптоза, воздействуя на этапы биохимического каскада ишемического инсульта, уменьшая зону морфологических и функциональных нарушений.

Таким образом, применение препарата Мексикор® у больных ИИ повышает эффективность проводимой терапии, улучшает клиническое течение заболевания и социальную адаптацию больных.

Рекомендуемая схема применения препарата Мексикор®

Патология	Ампулы 100 мг — 2 мл	Капсулы 100 мг
Острые нарушения мозгового кровообращения	По 200 - 300 мг в/в капельно 1 раз в день, либо в/м по 100 мг 3 раза в день в течение 5 дней, затем в/м 2 раза в день в течение 5 - 9 дней, далее капсулы	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2 месяцев

2. Применение препарата Мексикор® при дисциркуляторной энцефалопатии

Согласно современной классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга, под ДЭ подразумевается медленно прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения, ведущее к постепенно нарастающим диффузным структурным изменениям с расстройством мозговых функций. Ведущую роль в патогенезе ДЭ играет ухудшение реологических свойств крови, внутрисосудистая

активация гемостатического потенциала, изменение атромбогенных свойств эндотелия, факторов гуморального и клеточного аутоиммунитета, липидного обмена.

Прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием пирамидной недостаточности, атаксии, экстрапирамидных нарушений и когнитивных расстройств. Нарушения ходьбы и равновесия у пациентов с поражениями головного мозга сосудистого происхождения могут быть обусловлены не только, а в ряде случаев - и не столько патологией исполнительного звена статолокомоторной системы (парезы, мозжечковая атаксия, экстрапирамидные расстройства), но и дефектом центральных механизмов управления произвольными движениями. Наиболее часто эти дефекты возникают вследствие хронического сосудистого заболевания.

В настоящее время с целью коррекции поструральных нарушений и когнитивного дефицита при цереброваскулярной патологии используются препараты, улучшающие мозговое кровообращение. Однако поражение мелких перфорирующих сосудов, вызванное стойкой артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом, характеризуется как стенозом, так и изменением сосудистой стенки. Эти изменения приводят к утрате мелкими сосудами способности к вазодилатации в ответ на действие препаратов, в норме вызывающих их расширение. Поэтому на фоне применения вазоактивных средств возможен эффект обкрадывания в пользу интактных церебральных участков с сохраненными системами регуляции кровотока и усугубление ишемии в пораженных участках головного мозга.

При ишемических и гипоксических поражениях мозга происходят комплексные функционально-метаболические нарушения. Нарушается процесс окислительного фосфорилирования, в то же время активируются компенсаторные метаболические потоки и гликолиз. Однако гликолиз удовлетворяет потребности обмена клеток лишь на одну треть. Наряду с угнетением синтеза АТФ при ишемии мозга нарушается её транспорт и утилизация. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов. Кроме того, развивающийся окислительный стресс оказывает выраженное повреждающее действие на нейрональные структуры. Поэтому и в случае ДЭ не вызывает сомнения необходимость включения в схему лечения хронической цереброваскулярной недостаточности таких препаратов как Мексикор.

В клиническое исследование были включены 43 пациента в возрасте 50-75 лет с ДЭ II стадии гипертонического, атеросклеротического и смешанного генеза. Группу сравнения составили 20 сопоставимых по полу, возрасту и диагнозу пациентов.

В неврологическом статусе у всех обследованных пациентов отмечались рефлексы орального автоматизма, пирамидная недостаточность, дискоординаторные расстройства, нарушения равновесия и ходьбы высшего уровня, когнитивные нарушения различной выраженности, не достигавшие степени деменции.

Диагноз ДЭ ставился в соответствии со следующими критериями:

- жалобы на головные боли, шум в голове, головокружение системного или несистемного характера, нарушение сна, повышенную утомляемость, снижение памяти, эмоциональную лабильность;
- наличие очаговой неврологической симптоматики, обусловленной сосудистой мозговой недостаточностью (повышение сухожильных рефлексов, анизорефлексия, патологические пирамидные рефлексы, псевдобульбарный синдром, туловищная атаксия, дискоординация в конечностях, экстрапирамидный синдром, нистагм, снижение слуха, расстройства чувствительности по проводниковому типу, мнестико-интеллектуальные нарушения);
- анамнестические и параклинические признаки цереброваскулярного заболевания: артериальная гипертензия и другие изменения гемодинамических показателей, ИБС, ангиопатия сосудов сетчатки, гиперлипидемия, атеросклеротическое поражение аорты, церебральных артерий, артерий нижних конечностей.

Всем пациентам было проведено клиническое неврологическое обследование, оценка когнитивных функций с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) [Folstein et al., 1975] и Шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД) [Dubois et al., 2000].

Мексикор[®] назначался перорально в обычной терапевтической дозе – по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день, продолжительность курса терапии составила 2 месяца. Одновременно с Мексикором[®] пациенты принимали пентоксифилин по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день, тромбо-АСС по 1 таблетке (100 мг) 1 раз в день вечером. Пациентам контрольной группы назначался только пентоксифилин и тромбо-АСС по указанной выше схеме.

Во время каждого визита производилось измерение артериального давления и пульса, фиксировались все нежелательные явления.

При сравнении когнитивных и двигательных нарушений в обеих группах до лечения Мексикором[®] не было выявлено достоверных различий, т.е. группы были сопоставимы. После терапии Мексикором[®] были выявлены достоверные различия между

основной и контрольной группой по шкале «походка» ($p < 0,05$), результатам нейропсихологического обследования (ориентация по КШОПС и ШОЛД) ($p < 0,05$).

Нежелательные явления от лечения Мексикором[®] были отмечены у 3 пациентов (1 женщина и 2 мужчины) в виде диспептических расстройств, аллергической реакции, выраженного усиления общей слабости.

Клинические проявления ДЭ во многом обусловлены структурно-функциональными особенностями кровоснабжения головного мозга. Первый уровень – это магистральные артерии головы, функцией которых является доставка крови к мозгу. Второй уровень – экстрацеребральные артерии и интрацеребральные артерии разного калибра, обеспечивающие распределение крови по основным сосудистым бассейнам, коллатеральное кровообращение, а также доставку крови к различным структурам головного мозга. Третий уровень (метаболический или тканевой) представлен сосудами микроциркуляторного русла, обеспечивающими церебральный метаболизм. Особенности клинической картины ДЭ обусловлены не только этиологическими факторами, но и преимущественным уровнем поражения сосудистой системы.

В результате атеросклеротической и гипертонической ангиопатии головного мозга возникает ряд адаптивных, деструктивных и репаративных изменений, захватывающих все структурно-функциональные уровни цереброваскулярной системы. Гипертоническая ангиопатия церебральных артерий проявляется гемо- и плазморрагиями в стенки сосудов, первичным некрозом миоцитов средней оболочки с потерей тонуса сосудов и патологической их извитостью, что приводит к нарушению способности сосудов поддерживать внутрисосудистое давление. Эти изменения сосудов первого и второго уровня при атеросклерозе и артериальной гипертензии приводят к изменению микроциркуляторного русла. Происходит редукция микроциркуляторного русла и компенсаторное формирование капиллярных и микрососудистых конвolutов, для которых характерно несколько просветов. Эти изменения преимущественно затрагивают кору полушарий мозга, базальные ганглии, таламус, средний и продолговатый мозг, а также червь и полушария мозжечка, именно те церебральные структуры, которые входят в состав системы поддержания равновесия и ходьбы, имеющей сложную многоуровневую организацию.

Особенностью мозгового кровотока является изменение его величины в различных участках головного мозга в зависимости от выраженности функциональной активности данных церебральных структур. При гипертонической и атеросклеротической ангиопатии в результате эндотелиальной дисфункции и некроза миоцитов средней оболочки, мелкие артерии утрачивают способность расширяться. В результате чего становится

невозможным перераспределением церебрального кровотока в пользу активно работающих отделов мозга, что приводит к их дисфункции в условиях нарастающей гипоксии и снижения эндогенной антиоксидантной активности, а затем - и к необратимому повреждению нейронов продуктами свободнорадикальных реакций с нарушением системы транспорта АТФ.

Нарушение равновесия и ходьбы, выявленные у обследованных пациентов с ДЭ, клинически проявлялось нарушением устойчивости при попытке сесть и подняться со стула, пройти по прямой линии, встать на носки и поднять руки вверх, присесть и поднять предмет с пола, и походки: асимметрия шага, отклонения от линии движения. Эти нарушения обусловлены недостаточностью синергических реакций в результате ишемического поражения лобно-подкорково-стволово-мозжечковых связей, обеспечивающих функциональную активность статолокомоторной системы.

Нарушения когнитивной сферы у пациентов с ДЭ отражали нарушение регуляторного звена, что приводило к появлению характерных ошибок импульсивного или инертного типа, к дефектам произвольного внимания, снижению речевой активности. Нарушения памяти были умеренными и носили модально-неспецифический характер.

Мексикор[®] является антиоксидантом, обладающим комплексным воздействием (антиатеросклеротическим, антиангинальным, противоишемическим) на механизмы развития хронической недостаточности мозгового кровообращения. Биохимические аспекты лечебного действия Мексикора[®] при ДЭ связаны с активацией сукцинатдегидрогеназного пути окисления глюкозы, что способствует изменению клеточного метаболизма в условиях гипоксии с переходом на более кислородосберегающий путь энергообмена. Таким образом, важное значение имеет способность мексикора улучшать метаболизм, что клинически проявляется улучшением психомоторных функций.

На фоне лечения Мексикором[®] отмечено улучшение устойчивости (уменьшение площади и длины статокинезиограммы). Поскольку выявленные нарушения равновесия и ходьбы были связаны в основном с нарушением регуляторных функций, то достоверное улучшение устойчивости и ходьбы обусловлено улучшением взаимодействия различных структур статолокомоторной системы, находившихся в состоянии функциональной инактивации в условиях хронической церебральной гипоксии и недостаточности антиоксидантной защиты. При этом важную роль играли нейропротекторные свойства Мексикора[®]: прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, блокада провоспалительных цитокинов и усиление эндогенной антиоксидантной защиты.

В результате применения Мексикора® выявлено улучшение ориентации, счета, нейродинамических (беглость речи) и регуляторных функций (концептуализации), что объясняется ноотропными свойствами препарата.

Таким образом, применение Мексикора® в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии способствует улучшению устойчивости, ходьбы, внимания, нейродинамических и регуляторных функций пациентов. Препарат хорошо переносится, не вызывая значительных нежелательных побочных эффектов, что важно при применении Мексикора® в лечении пожилых больных.

Рекомендуемая схема применения препарата Мексикор®

Патология	Ампулы 100 мг — 2 мл	Капсулы 100 мг
Дисциркуляторная энцефалопатия	По 100 мг в/в капельно 1 раз в день, либо в/м по 100 мг 2-3 раза в день в течение 14 дней, затем в/м 1 — 2 раза в день в течение 14 дней, далее капсулы	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 — 4 раза в день постоянно

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Э.И., Талантов В.В., Гильмуллин И.Ф. и соавт. Острые метаболические и диабетические энцефалопатии (клиника, диагностика, лечение). -Казань: РКБ, 2001. –34 с.
2. Болдырева А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. –М.: «Атмосфера», 2005 – С.41 -49
3. Ганнушкина И.В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. /В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. –М.: «Атмосфера», 2005. – С.17 -41
4. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. /В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. –М.: «Атмосфера», 2005. – С.49 -66 .
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001.
6. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенетические,клинические и терапевтические аспекты // Трудный пациент. Журнал для врачей. - 2005. - № 6. - С.1-5

7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. -М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. –160 с.
8. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Оксидативный стресс, Наука-Интерпериодика, 2001г., с. 261-266.
9. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Перекисное окисление в микросомах при злокачественном росте. Биоантиокислители М; 1975.-С.146-150.
10. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии //Журнал невропатологии и психиатрии.-2003.-№9.-С.20-25.
11. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогерiatrics. /В сб.: Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. -М.: ММА, 1995, Ч.1. - С.9-29
12. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. //Neurology. –2000. –Vol. 55. –P.1621-1626.
13. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state exam: a practical method for grading the cognitive status of patients for the clinician. // J. Psychiatr. Res. 1975. – Vol. 12. -P.189-198.