

Актовегин в терапии больных с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга

Л. М. Борискина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Лидия Михайловна Борискина boriskina.lidiya@gmail.com

Хроническая ишемия головного мозга — распространенная патология, особенно среди лиц пожилого возраста, постепенно приводящая к социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов. В основе патогенеза этого состояния лежит дисфункция эндотелия. Восстановление его работы является главной целью терапии таких больных. Механизмы действия препарата актовегин направлены на улучшение микроциркуляции тканей за счет расширения прекапиллярной зоны — главного маркера метаболической активности микрососудистого эндотелия. Актовегин активирует анаэробный обмен и оксигенацию в эндотелиоцитах. На фоне применения препарата отмечается достоверное улучшение когнитивных функций и психоэмоционального статуса больных. Низкая токсичность и хорошая переносимость актовегина обусловлена технологией его получения, исключающей наличие белковых компонентов в его составе.

Ключевые слова: актовегин, хроническая ишемия головного мозга, дисфункция эндотелия, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, фармакологическое прекондиционирование

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31

Actovegin in the treatment of patients with cognitive impairments in the chronic cerebral ischemia

L. M. Boriskina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bldg. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119992, Russia

Chronic cerebral ischemia is a common problem especially among the elderly. It gradually leads to social disability and invalidation of those patients. One of the possible pathogenic mechanisms of this condition is the endothelial dysfunction. Thus, the attempt to repair the latter is one of the treatment goals. It is assumed that actovegin improves tissue microcirculation by expanding precapillary zone — the main marker of the metabolic activity in the microvascular endothelium. Actovegin activates anaerobic metabolism and oxygenation in endotheliocytes. Patients, treated by actovegin, showed improvement of cognitive functions and psycho-emotional state. Due to the absence of proteins, the drug has good tolerance and low toxicity.

Key words: actovegin, chronic cerebral ischemia, endothelial dysfunction, cognitive impairments, arterial hypertension, pharmacological preconditioning

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — состояние, при котором происходит прогрессирующее диффузное многоочаговое поражение головного мозга в результате нарушения кровоснабжения мозга, перенесенных инсультов и транзиторных ишемических атак. При этом проявление нарушений в неврологическом статусе зависит от преимущественной локализации очагов ишемии [1]. Число больных с данной патологией в России составляет не менее 700 на 100 тыс. населения [2] и продолжает неуклонно расти. Выделяют 3 стадии ХИМ по степени выраженности клинических нарушений, каждая из которых включает состояние компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. При обследовании пациенты с I стадией заболевания предъявляют жалобы на неустойчивость, головокружение, трудность при запоминании и концентрации

внимания, головную боль и ощущение тяжести в голове. При осмотре неврологические проявления недостаточны для выделения конкретного неврологического синдрома и носят рассеянный мелкоочаговый характер. Вторая стадия включает те же жалобы, но с большей степенью выраженности, прогрессивное ухудшение состояния, нарушения при выполнении привычной профессиональной деятельности. В неврологическом статусе появляется клиника органического поражения головного мозга. При III стадии на I-й план выступают когнитивные нарушения, в связи с чем снижается критика к своему состоянию и уменьшается число жалоб пациента. Клинически возможно выявление нескольких неврологических синдромов соответственно многоочаговому характеру поражения головного мозга [3].

ХИМ постепенно приводит к потере социальной адаптации пациента и его инвалидизации по мере прогрессирования неврологических и психических нарушений. В основе патогенеза этого заболевания лежит дисфункция эндотелия. Таким образом, главной целью терапии является восстановление его работы.

Эндотелий — выстилающий внутреннюю поверхность сосудов лимфатической и кровеносной системы, а также сердечных полостей слой плоских клеток мезенхимального происхождения. Опубликованы экспериментально подтвержденные данные о том, что эндотелий играет роль в поддержании гомеостаза, сохраняя динамическое равновесие нескольких разнонаправленных процессов [4–6]:

- сосудистого тонуса (взаимоотношение вазоконстрикции и вазодилатации посредством суживающих и расширяющих сосуды факторов, контроль констрикторной активности клеток гладкой мускулатуры);
- гомеостаза (регуляция синтеза и блокирования факторов агрегации тромбоцитов, про- и антикоагулянтов, фибринолиза);
- механизма местного воспаления (продукция про- и противовоспалительных факторов, контроль за процессами проницаемости сосудистой стенки и адгезии лейкоцитов);
- изменения и построения сосудистой стенки (контроль пролиферации, роста гладкомышечных клеток и ангиогенеза).

Эндотелий осуществляет двусторонний обмен веществ между кровотоком и прилежащими тканями, выполняет рецепторную функцию: имеет окончания к цитокинам и адгезивным белкам, осуществляет экспрессию ряда соединений на плазмолемме эндотелиоцитов, обеспечивая адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [7]. Усиление микроциркуляции увеличивает синтез монооксида азота (NO) эндотелиоцитами, а также ряда других ферментов. Их концентрация оказывает влияние на ауторегуляцию кровотока: при увеличении тонуса артериального русла повышаются линейная скорость кровотока и синтез сосудорасширяющих ферментов, благодаря которым тонус сосудов снижается. Этот процесс, называемый эндотелийзависимой вазодилатацией, связан с продукцией эндотелиоцитами 3 основных соединений: NO, эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) и простаглицлина. Базальная секреция первого из них обеспечивает поддержание тонуса сосудов в покое [4, 6]. Ряд факторов вызывает стимулированную секрецию NO посредством системы вторичных мессенджеров. К этим факторам относятся гипоксия, механическая деформация, напряжение сдвига, ацетилхолин, брадикинин и аденозинтрифосфорная кислота. NO — мощный вазодилататор и в норме подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, останавливая процессы ремоделирования сосудов [8]. Его эффект направлен на предотвращение адгезии

моноцитов и тромбоцитов, агрегации последних, защиту сосудов от патологической перестройки их стенки и последующего развития атеросклеротического процесса и атеротромбоза [6, 9–12]. Длительное влияние патологических факторов повреждает эндотелий и приводит к постепенному нарушению его функции [10, 12]. Формируется состояние «дисфункции эндотелия», когда способность эндотелиоцитов синтезировать вазодилатирующие соединения снижается, а процесс синтеза сосудосуживающих факторов остается неизменным или увеличивается. Сосудистый тонус претерпевает патологические изменения в виде нарушения общего сосудистого сопротивления и артериального давления, происходит нарушение структурности слоев сосудистой стенки и начинаются проявления атерогенеза, патологически изменяются сосудистые реакции, процессы воспаления, тромбообразования и фибринолиза [8, 13]. По мнению ряда специалистов [4, 12], дисфункция эндотелия — это недостаточная продукция NO, так как последний влияет практически на все функции эндотелиальных клеток и наиболее чувствителен к повреждению. Эндотелиальная дисфункция опосредована следующими 4 механизмами нарушений в клетках.

Дефект биодоступности NO в результате:

- снижения его синтеза при дезактивации NO-синтазы;
- уменьшения числа рецепторов, отвечающих в норме за образование NO (мускариновых и брадикининовых);
- преждевременного разрушения NO до момента достижения им своей цели (последствие оксидативного стресса).

Чрезмерная активация ангиотензинпревращающего фермента на поверхности эндотелиоцитов.

Повышение синтеза сосудосуживающих веществ, включая эндотелин-1, клетками эндотелия.

Деэндотелизация интимы эндотелия и сокращение его гладкомышечных клеток в результате взаимодействия с циркулирующими веществами.

Дисфункция эндотелия — основной механизм в патогенезе факторов риска атеросклероза сосудов и артериальной гипертензии. Данные заболевания стоят в числе первых причин ХИМ.

В патогенезе ХИМ мозга играют роль изменения тонуса внутричерепных вен при наличии длительно повышенного уровня артериального давления (АД). Возникает венозный застой и происходит нарушение мозгового кровообращения. Компрессия брахиоцефальных, позвоночных и яремных вен наблюдается у 15 % пациентов с артериальной гипертензией (АГ), регистрируется нарушение венозного оттока головного мозга у 91 % больных с АГ, из которых в I–II стадии уже 55 % [14, 15]. Однако благодаря мощным компенсаторным возможностям системы кровообращения головного мозга значимые нарушения оттока могут

длительно не вызывать клинической симптоматики повышения внутричерепного давления и нарушения мозговых функций [16]. В это время сосуды микроциркуляторного русла подвергаются патологическому влиянию, что ведет за собой прогрессирование процесса.

АГ — заболевание 26,4 % (957–987 млн) взрослых жителей Земли по данным на 2002 г. и по прогнозам это число достигнет 29,2 % (1,5 млрд) к 2025 г. [17]. Головной мозг является одним из органов-мишеней при этом заболевании, ранние его проявления выражаются в снижении когнитивных функций [18]. В 73 % случаев, когда АГ длится более 5 лет, у пациентов среднего и пожилого возраста наблюдаются легкие и умеренные когнитивные расстройства [19]. Часто атеросклероз усугубляет течение АГ. Связь между ишемической болезнью сердца и когнитивными нарушениями также отмечается в ряде работ нескольких последних лет [20–22].

Когнитивные нарушения имеют прогрессирующий характер, приводя к деменции. В отличие от легких и умеренных форм познавательных расстройств последняя влечет за собой инвалидизацию в результате социальной и бытовой дезадаптации больных [23].

Проспективное исследование 2002 г. показало, что с момента постановки диагноза умеренного когнитивного нарушения деменция развивалась в 70 % случаев за следующие 4 года, а через 5 лет у 100 % больных [24].

При наличии АГ контроль и нормализация уровня АД оказывает наилучший эффект в отношении профилактики и дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений [25–27]. Состояние сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле влияет на показатели периферического сопротивления, определяя уровень АД. Таким образом, улучшение процесса микроциркуляции является обоснованной составляющей лечения АГ [28]. ХИМ при длительном течении АГ является следствием нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга и требует лечения ангиопротекторами, восстановления тонуса и проницаемости. Препараты этой группы, как правило, обладают полимодальным механизмом действия [29].

В связи с этим интерес представляет препарат актовегин — высокоочищенный гемодиализат, получаемый из крови телят методом ультрафильтрации. В состав препарата входят органические низкомолекулярные соединения, что исключает развитие прионных болезней, например болезни Крейтцфельда–Якоба. Технология получения актовегина исключает наличие белковых компонентов, предупреждая антигенные и пирогенные свойства препарата. Компоненты препарата включают аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты, электролиты, микроэлементы. Актовегин увеличивает

потребление кислорода и поступление глюкозы (путем активации ее транспортеров и благодаря инсулиноподобному действию инозитолфосфолигосахаридов) в клетки, вследствие чего усиливается энергетический метаболизм и возрастает образование аденозинтрифосфорной кислоты. Актовегин также препятствует образованию свободных радикалов и блокирует процессы апоптоза, тем самым защищая клетки, особенно нейроны, от гибели в условиях гипоксии и ишемии. Помимо этого актовегин улучшает микроциркуляцию в тканях, положительно воздействуя на эндотелий сосудов. Хорошо также известны ранозаживляющие и репаративные эффекты актовегина [30–33].

Важным является тот факт, что актовегин улучшает аэробный энергообмен и оксигенацию в микроциркуляторном русле. При этом дополнительно активируются анаэробная продукция энергии эндотелиоцитами, высвобождение ими мощных вазодилаторов — простаглицлина и NO, улучшается перфузия органов и снижается периферическое сопротивление. Такой энергообмен при периферических артериальных расстройствах обеспечивает метаболизм тканей в условиях временного стресса и гипоксии. Повышение утилизации глюкозы и кислорода тканями сопряжено с изменениями функционального состояния артериол и посткапиллярных венул, а также с изменением параметров гемодинамики на этом уровне [33]. Прекапиллярные артериолы не имеют в стенке эластических волокон, количество гладкомышечных клеток в них минимально, а соседние миоциты, спирально обвивающие эндотелиальную трубку, располагаются на значительном расстоянии друг от друга [34]. Поэтому на протяжении прекапиллярных артериол есть участки, где сосудистая стенка имеет исключительно эндотелиальную составляющую с наружной базальной мембраной, что позволяет их сопоставлять с венозными сосудами. На центральную гемодинамику, в частности на венозную систему, влияет функциональное состояние микроциркуляторного русла. Состояние формирующих тонус факторов коррелирует с уровнем АД. Со снижением тонуса прекапиллярных артериол достоверно связано снижение диастолического АД ($p < 0,03$) и среднего АД ($p < 0,04$). О метаболической активности микрососудистого эндотелия и степени гидратации интерстициального пространства свидетельствует уменьшение размера перикапиллярной зоны. Ее увеличение отражает рост гидратации интерстиция вследствие реабсорбции или преобладания фильтрации в процессе функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ, характерных для пациентов с АГ [35]. Связь увеличения перикапиллярной зоны со скрытой задержкой жидкости в тканях показана в работах Е. Kanishcheva и соавт. [36] и Ю.И. Гурфинкель и соавт. [37]. Повышенная гидратация интерстиция негативно сказывается на поступлении питания и метаболизме

за счет увеличения расстояния между кровеносным руслом и клетками ткани. Поэтому оценить показатели как фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ, так и тканевого метаболизма возможно по размеру перикапиллярной зоны. Результаты исследования капиллярного русла у больных с АГ продемонстрировали достоверное уменьшение размера перикапиллярной зоны в группе актовегина, что свидетельствует об уменьшении степени гидратации интерстициального пространства. Уменьшение перикапиллярной зоны на фоне применения актовегина подтверждает преобладание реабсорбционных процессов в механизме обмена. Помимо этого было показано, что актовегин достоверно увеличивает количество функционирующих капилляров в состоянии покоя, т.е. происходит уменьшение элементов функциональной rareфикации [38]. Разрежение капиллярного русла кожи у больных АГ отмечается во многих исследованиях и рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов развития данного заболевания [39].

Не менее важной причиной в развитии как хронических, так и острых форм нарушения мозгового кровообращения является атеросклеротическое поражение прецеребральных артерий [40]. Длительный окклюзионно-стенотический процесс приводит к нарушению поддержания тонуса сосудов головного мозга и неизбежным нарушениям параметров ауторегуляции. Оперативные попытки устранить гемодинамически значимый стеноз как на сосудах головного мозга, так и на артериях других органов могут самостоятельно привести к нестабильности перфузионного давления. Нарушения возникают в момент операции и послеоперационно, приводя к риску возникновения нарушений мозгового кровообращения. Срыв ауторегуляции мозгового кровообращения, в норме поддерживающего минимальный уровень отклонений гемодинамического и биохимического гомеостаза при различных состояниях, лежит в основе нарушения мозгового кровотока [41]. Также повреждение клеток головного мозга при каротидной эндартерэктомии или стентировании сонных артерий является следствием реперфузионного синдрома, возникающего во всех органах и тканях во время восстановления артериального кровотока. Его особенность в данном случае заключается в ограниченном пространстве полости черепа и неизбежно возникающем отеке головного мозга после восстановления тока крови. В результате реперфузионный процесс может привести к ишемическим и геморрагическим очагам в веществе головного мозга. Наиболее активно с этим процессом научились бороться в кардиохирургии, где в предоперационном периоде проводится подготовка кардиомиоцитов к восстановлению кровотока — прекондиционирование [42]. С.Е. Мургу и соавт. (1986) выполняли ишемическое прекондиционирование пе-

режанием коронарных артерий, добившись увеличения устойчивости кардиомиоцитов к последующей гипоксии [43]. В 2003 г. был изложен вариант применения такого прекондиционирования в клинической практике [44], а в 2010–2012 гг. предложены способы лекарственного воздействия (аденозин, никорандил), способного вызывать схожие эндогенные эффекты [45, 46]. Временное пережатие артерий головного мозга в процессе механического ишемического прекондиционирования перед хирургическим лечением сосудисто-мозговой недостаточности — трудновыполнимый процесс. Также стоит уделить особое внимание защите нейронов от гипоксии и повышению их устойчивости к действию атомарного кислорода при восстановлении артериального кровотока во время реперфузии. В этом случае применение неишемического прекондиционирования более оправдано, так как устойчивость нервных клеток при нем повышается в результате влияния агентов неишемической природы, таких как фармакологические индукторы с нейропротективными свойствами.

Получен опыт фармакологического прекондиционирования препаратом актовегин у больных при хирургическом лечении гемодинамически значимых стенозов прецеребральных сосудов [47]. В исследовании приняли участие 80 пациентов с гемодинамически значимым односторонним и двусторонним поражением сонных артерий, находящихся на лечении в хирургическом стационаре. Половина пациентов была прооперирована сразу, другая часть — после фармакологического прекондиционирования актовегином в дозе 1200 мг/сут в течение 1,5 мес. По результатам хирургического лечения показано, что предоперационная подготовка увеличивает перфузию головного мозга, определяемую при однотонной эмиссионной компьютерной томографии, и значительно улучшает прогноз операции. Оценку когнитивного состояния проводили в группах через 7 сут и 6 мес после операции. Улучшение когнитивных функций в группе применения актовегина коррелировало с меньшим количеством у этих пациентов мультифокальных асимптомных ишемических очагов в головном мозге после оперативного вмешательства.

Обширен клинический опыт применения актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями в результате ХИМ. Так, в исследованиях В. Saletu и соавт. и Н. V. Semlitsch и соавт. было выявлено, что статистически достоверное улучшение памяти, внимания и мышления отмечалось уже через 2 нед начала терапии препаратом. Положительная динамика в состоянии когнитивных функций проявляется клинически и по данным нейропсихологического тестирования, отмечены нормализация электроэнцефалограммы и увеличение амплитуды вызванного когнитивного потенциала P300, причем даже однократное применение актовегина приводило к улучшению электрофи-

- diseases. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International Neurologic Journal* 2011;1:39. [In Russ.].
15. Савельева Л.А., Тулупов А.А. Особенности венозного оттока от головного мозга по данным магнитно-резонансной ангиографии. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2009;7(1):36–40. [Savel'eva L.A., Tulupov A.A. Peculiarities of the venous drainage from the brain according to the magnetic resonance angiogram data. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: Biologia, klinicheskaya meditsina = Herald of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine* 2009;7(1):36–40. [In Russ.].]
 16. Свистов Д.В. Патология синусов и вен твердой мозговой оболочки. *Здоров'я України* 2004;(9):3. [Svistov D.V. Pathology of sinuses and veins of the scleromeninx. *Health of Ukraine* 2004;(9):3. [In Ukr.].]
 17. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23.
 18. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ. *Кардиологический вестник* 2015;(1):5–30. [Diagnostics and treatment of the arterial hypertension. RMOAG. *Cardiologicheskii vestnik = Cardiology Herald* 2015;(1):5–30. [In Russ.].]
 19. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология* 2004;(8):33–9. [Starchina Yu.A., Parfenov V.A. Memory and other cognitive functions at patients with arterial hypertension. *Clinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology* 2004;(8):33–9. [In Russ.].]
 20. Lima L.M., Carvalho M., Ferreira C.N. et al. Atheromatosis extent in coronary artery disease is not correlated with apolipoprotein-E polymorphism and its plasma levels, but associated with cognitive decline. *Curr Alzheimer Res* 2010;7(6):556–63.
 21. Dregan A., Stewart R., Gulliford M.C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing* 2013;42(3):338–45.
 22. Ancelin M.L., Ripoche E., Dupuy A.M. et al. Genderspecific associations between lipids and cognitive decline in the elderly. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(7):1056–66.
 23. Henderson A.S. *Dementia*. Geneva: World Health Organization, 1994.
 24. Larrieu S., Letteneur L., Orgogozo J.M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a populationbased prospective cohort. *Neurology* 2002;59(10):1594–9.
 25. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352(9137):1247–351.
 26. Trenkwalder P. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) – recent analyses. *J Hypertens Suppl* 2006;24(1):107–14.
 27. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. *Consilium Medicum* 2009;11(2):55–61. [Levin O.S. Cognitive disorders in the general physician's practice: cardiovascular diseases. *Consilium Medicum* 2009;11(2):55–61. [In Russ.].]
 28. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001;104(6):735–40.
 29. Путилина М.В. Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения. *Лечащий врач* 2015;(6):66–72. [Putilina M.V. Algorithm of the diagnostics and therapy of chronic forms of the venous circulation diseases. *Lechashchiy vrach = Assistant physician* 2015;(6):66–72. [In Russ.].]
 30. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012;322(1):222–7.
 31. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons *in vitro*. *Neuromolecular Med* 2011;13(4):266–74.
 32. Юринская М.М., Винокуров М.Г., Грачев С.В., Асташкин Е.И. Актовегин снижает апоптоз клеток нейробластомы SK-N-SH, индуцированный пероксидом водорода, в результате ингибирования p38MAPK и PI-3K. Доклады Академии наук 2014;456(5):618–21. [Yurinskaya M.M., Vinokurov M.G., Grachev S.V., Astashkin E.I. The Actovegin decreases the apoptosis of SK-N-SH neuroblastoma cells, induced by hydrogen peroxide as a result of inhibition of p38MAPK and PI-3K. *Doklady Akademii Nauk = Reports of the Academy of Science*. 2014;456(5):618–21. [In Russ.].]
 33. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res* 2012;84:86–93.
 34. Hayward C.S., Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:521–8.
 35. Antonios T.F., Singer D.R., Markandu N.D. et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999;34(4Pt1):655–8.
 36. Kanishcheva E., Fedorovich A., Loukianov M., Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60–80 years. *J Hypertens* 2010;28. Issue p e182. doi: 10.1097/01.hjh.0000378763.47218.0d.
 37. Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии. *Функциональная диагностика* 2010;(2):18–25. [Gurfinkel Yu.I., Makeeva O.V., Ostrozhinskiy V.A. Peculiarities of the microcirculation, endothelial function and the pulse wave propagation velocity at patients with initial stages of the arterial hypertension. *Funktsionalnaya diagnostika = Functional Diagnosis* 2010;(2):18–25. [In Russ.].]
 38. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Эффективная фармакотерапия* 2015;(23):42–51. [Fedorovich A.A., Soboleva G.N. Correction of cognitive disorders with Actovegin at patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2015;(23):42–51. [In Russ.].]
 39. Cheng C., Dascalakis C., Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(2):79–88. doi: 10.1177/1753944708089696.
 40. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М., 2009. [Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. *Brain vascular diseases*. Moscow, 2009. [In Russ.].]
 41. Bakker S.L. de Leeuw F.E., de Groot J.C. et al. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999;52:578–83.
 42. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(1):111–9. [Lupanov V.P., Maksimenko A.V. Protective ischemia in cardiology. Forms of the myocardium conditioning. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prophylactics* 2011;10(1):111–9. [In Russ.].]
 43. Murry C.E., Jennings R.D., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74(5):1122–36.
 44. Yellon D.M., Alkhalaf A.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276–77.
 45. Heidland U.E., Haintzen M.P., Michel C.J., Strauer B.E. Effect of adjunctive intracoronary adenosine on myocardial ischemia, hemodynamic function and left ventricular performance during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical access to ischemic preconditioning? *Coron Artery Dis* 2000;11(5):421–8.

46. Leerar M.A., Stoddard M., Ahmed M. Preconditioning of human myocardium with adenosine during angioplasty. *Circulation* 1997;95:2500–7.
47. Кузнецов М.Р., Каралкин А.В., Федин А.И. и др. Возможности фармакологического preconditionирования при хирургическом лечении гемодинамически значимых стенозов сонных артерий. *Фарматека* 2015;(7):37–44. [Kuzentsov M.R., Karalkin A.V., Fedin A.I. et al. Possibilities of the pharmacologic pre-conditioning at the surgical treatment of the hemodynamically significant stenosis of carotid arteries. *Pharmatec* 2015;(7):37–44. [In Russ.]].
48. Saletu B., Grünberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology* 1990–1991;24(3):135–48.
49. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. et al. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment. *Neurophychobiol* 1990/1991;24:49–56.
50. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б. и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;(7):69–76. [Mikhaylova N.M., Seleznyova N.D., Kalyn Ya.B. et al. Efficiency of the treatment with actovegin of elderly patients with the syndrome of soft cognitive decrease of the vascular genesis. *Zhurnal nevrologii i psykiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Neurology and Psychiatry Journal* 2013;(7):69–76. [In Russ.]].
51. Захаров В.В., Соснина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом. *Неврологический журнал* 2008;(5):39–43. [Zakharov V.V., Sosnina V.B. Application of antihypoxants in the treatment of cognitive disorders at patients with diabetes mellitus. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *Neurologic Journal* 2008;(5):39–43. [In Russ.]].
52. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Первичко Е.И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью. *Больница – все для ЛПУ. Медицинский алфавит* 2012;(4):3–6. [Ostroumova O.D., Galeeva N.Yu., Pervichko E.I. Correction of cognitive disorders with Actovegin and patients with hypertension disease. *Hospital – everything for medical treatment facilities. Meditsinskiy alfavit* = *Medical Alphabet* 2012;(4):3–6. [In Russ.]].
53. Oswald W.D., Steger W., Oswald B., Kuntz G. Die Verbesserung fluider Kognitiver Leistungen als Indikator für die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine placebokontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin. *Z Gerontopsychol-Psychiatr* 1991;4:209–20.
54. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:125–33.
55. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Zeitschrift für Geriatrie* 1992;5:46–55.
56. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. *Русский медицинский журнал* 2006;(9):698–703. [Strokov I.A., Morgoeva F.E., Strokov K.I. et al. Therapeutic correction of the diabetic polyneuropathy and encephalopathy with Actovegin. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2006;(9):698–703. [In Russ.]].