

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181187130>

Эффективность кортексина в остром периоде полушарного ишемического инсульта

Л.А. БЕЛОВА, В.В. МАШИН*, В.В. АБРАМОВА, Е.Ю. СЛАСТЕН, Д.В. БЕЛОВ

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Цель исследования. Изучить эффективность и пролонгированное действие раннего назначения повторного курса низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин 30 мг (10+10+10, утро, полдень, день, ежедневно) у больных в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ПИИ). **Материал и методы.** Обследовали 122 пациентов с ПИИ. В 1-ю группу включили 30 больных, которые получали 1 курс кортексина 20 мг (10+10) внутримышечно на фоне базисной терапии; 30 пациентов, составивших 2-ю группу, получали 2 курса кортексина 20 мг (10+10) в течение 10 сут с перерывом в 10 сут; 30 пациентам 3-й группы была назначена только базисная терапия; 32 больных 4-й группы получали 2 курса кортексина 30 мг (10+10+10) в течение 10 сут с перерывом в 10 сут. Для объективизации тяжести состояния использовали шкалу NIHSS, модифицированную шкалу Rankin, индекс Barthel, индекс мобильности Rivermead, MMSE, MoCA-тест. **Результаты и заключение.** Наиболее полный регресс неврологического дефицита в течение острого периода ишемического инсульта наблюдался в 4-й группе (кортексин 30 мг, 10+10+10, 2 курса) по сравнению с 1—3-й группами.

Ключевые слова: кортексин, ишемический инсульт, лечение инсульта, нейропротекция.

Efficacy of cortexin in the acute period of hemispheric ischemic stroke

L.A. BELOVA, V.V. MASHIN, V.V. ABRAMOVA, E.YU. SLASTYON, D.V. BELOV

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Objective. To study the efficacy and prolonged effect of repeated treatment with low-doses of the neuroprotection drug cortexin (30 mg, (10+10+10, morning, noon, day), daily) in patients in the acute period of hemispheric ischemic stroke. **Material and methods.** One hundred and twenty-two patients with hemispheric ischemic stroke were studied. Patients of the first group ($n=30$) received cortexin in a dose of 20 mg (10+10) intramuscularly along with basic therapy, patients of the second group ($n=30$) received two courses of cortexin in the same dose for 10 days each with a break of 10 days in-between, patients of the third group ($n=30$) received only basic therapy, patients of the fourth group ($n=32$) received cortexin in a dose of 30 mg (10+10+10), two courses for 10 days each with a break of 10 days in-between. NIHSS, modified Rankin scale, Barthel index, Rivermead mobility index, MMSE, MOCA-test were used to evaluate the severity of the condition. **Results and conclusion.** The most complete regression of neurological deficit during the acute period of ischemic stroke was observed in the fourth group of patients (30 mg (10+10+10) of cortexin, two courses) compared to the 1—3 groups.

Keywords: cortexin, ischemic stroke, treatment of stroke, neuroprotection.

Острые нарушения мозгового кровообращения по-прежнему остаются наиболее важной медико-социальной проблемой Российской Федерации в силу широкого распространения и сопровождаются высоким процентом смертности, инвалидизации и социальной дезадаптации взрослого населения [1, 2].

Значительное достижение современной ангионеврологии — создание концепции патогенетической гетерогенности ишемического инсульта (ИИ), что позволило разработать патогенетически обоснованные методы лечения острого периода заболевания, в частности применение тромболитической терапии при атеротромботическом инсульте. Однако проведение тромболитической терапии в остром периоде ИИ сопряжено с рядом строгих критериев

включения и противопоказаний, поэтому встает вопрос о разработке новых максимально эффективных методов лечения с целью сохранения жизни пациента и улучшения исхода заболевания [3, 4].

Достигнутый значительный прогресс в понимании патогенеза ИИ предполагает применение терапевтических методов защиты нейронов от основных патофизиологических процессов, таких как ионный дисбаланс, оксидантный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление и апоптоз в условиях анаэробного гликолиза [5, 6].

В связи с этим для достижения наибольшей эффективности стимулирования двух последовательных процессов (нейропротекция и нейропластичность) необходима разработка плейотропных и мультимодальных фармаколо-

гических препаратов, содержащих в своем составе молекулы со сходными эндогенным молекулам структурой и функциями [7—9].

В настоящее время в терапии ИИ эффективно используются препараты пептидной структуры, сочетающие ноотропный, вазоактивный, нейропротективный эффекты. Одним из пептидных нейропротекторов, широко применяемых при различных неврологических заболеваниях, в том числе в остром периоде ИИ, является препарат кортексин [10—14].

Кортексин обладает ноотропным, нейропротективным, антиоксидантным и тканеспецифичным действием как за счет активации нейронов и нейротрофических факторов мозга, так и в результате восстановления баланса между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами. Кортексин предотвращает образование продуктов перекисного окисления липидов, содержащиеся в препарате минеральные вещества влияют на активность ферментов, регулирующих апоптоз и функциональное состояние дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов. Наличие низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да и 17 аминокислот, представленных L-формами, способствует проникновению их через гематоэнцефалический барьер и активному включению в метаболизм нервных клеток [14].

Патофизиологическими механизмами, приводящими к развитию инфаркта мозга, являются эксайтотоксичность, оксидантный стресс, воспаление и апоптозоподобная гибель клеток. Купирование этих процессов — залог успешной нейропротективной терапии ИИ. Вышеописанные фундаментальные биологические процессы не имеют четко выраженных границ, их механизмы сходны и взаимосвязаны, однако они позволяют определить этапы процессов восстановления. Прежде всего, это восстановление репаративных процессов. Как правило, этот период охватывает первые 3—4 нед заболевания, при котором патогенетически обоснованная терапия наиболее эффективна [14, 15].

Многолетний опыт применения кортексина не выявил изменения обмена веществ при его внутримышечном введении, что объясняется минимальным количеством препарата (10 мг), постоянным наличием и доступностью аминопептидаз, кратковременностью действия (через 1 час после его введения электрогенез головного мозга возвращается к исходным значениям). Последнее обстоятельство на примере низкодозированного нейропротектора кортексина доказывает и определяет необходимость более частых ежедневных инъекций пептидных препаратов, увеличения длительности и частоты курсов лечения [10].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности раннего назначения повторного курса низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин в ежедневно вводимой дозе 30 мг (10+10+10, утро, полдень, день) у больных в остром периоде полушарного ИИ (ПИИ).

Материал и методы

В исследование были включены 122 пациента с ПИИ в возрасте от 45 до 79 лет (средний возраст $61,7 \pm 13,6$ года), поступивших в первичное сосудистое отделение в первые 24 ч от начала развития заболевания. Из них было 67 (54,9%) мужчин в возрасте от 45 до 79 лет (средний возраст $56,4 \pm 11,6$ года) и 55 (45,1%) женщин в возрасте от 47 до 79 лет (средний возраст $59,9 \pm 12,6$ года).

В ходе обследования пациентам проводили оценку клинико-неврологического статуса, КТ головного мозга в первые 24 ч от момента развития первых симптомов, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи), ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях.

При поступлении в стационар выполнялись объективизация выраженности очагового неврологического дефицита и оценка динамики клинических проявлений с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), модифицированной шкалы Rankin (The Modified Rankin Scale — MRS), индекса Barthel, индекса мобильности Rivermead (Rivermead mobility index — RMI). Когнитивные функции оценивались по краткой шкале психического статуса (Mini-mental State Examination — MMSE), Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA).

Критерии включения: возраст до 80 лет, диагноз «ИИ в каротидной системе», верифицированный в течение 24 ч от начала заболевания.

Критерии исключения: регресс неврологической симптоматики на момент включения; геморрагический характер инсульта; инсульт в вертебрально-базиллярной системе; неврологический дефицит более 25 баллов по шкале NIHSS на момент включения; острый инфаркт миокарда; неконтролируемая артериальная гипертензия на момент включения (систолическое артериальное давление (АД) выше 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД выше 110 мм рт.ст.); предшествующая заболеванию терапия нейропротекторами.

Больные были рандомизированы методом конвертов на четыре группы. Пациенты 1-й группы ($n=30$) получали кортексин 20 мг (10+10) внутримышечно на фоне базисной терапии, 2-й группы ($n=30$) — 2 курса кортексина 20 мг (10+10) в течение 10 сут с перерывом в 10 сут, 3-й группы ($n=30$) — только базисную терапию, 4-й группы ($n=32$) — 2 курса кортексина 30 мг (10+10+10) в течение 10 сут с перерывом в 10 сут.

Обследование пациентов проводилось в течение острого периода ИИ в несколько этапов: при поступлении (скрининг), на 11—13-е сутки (1-й визит) и на 30—31-е сутки (2-й визит).

Безопасность препарата оценивалась по уровню летальности и количеству нежелательных явлений.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica «StatSoft» и 8.0.550 Portable (2007/Eng). При парном сравнении групп пациентов применялись непараметрический критерий Манна—Уитни (U -test) и тест Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы и 25—75-перцентилей (Ме [25p; 75p]). Порог статистической значимости (p) устанавливали на уровне 0,05.

Результаты

На момент включения в исследование степень неврологического дефицита, функциональное состояние и тяжесть когнитивных нарушений были сопоставимы между группами ($p>0,05$) (см. таблицу).

Динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS (рис. 1). Выявлена положительная динамика неврологического дефицита во всех группах начиная с 1-го визита

Динамика неврологического дефицита, функционального состояния и когнитивных нарушений

Шкала	Группа	Скрининг	1-й визит	2-й визит
NIHSS	1-я	16,9 [16; 18]	12,9 [9; 16]* ^	7,4 [4; 8]* # ^
	2-я	16,8 [15; 18]^	12,6 [8; 14]* ^	6,0 [4; 7]* # ^
	3-я	16,5 [15; 17]^	12,3 [10; 15]* ^	8,8 [6; 10]* ^
	4-я	18,8 [16; 20]	13,7 [11; 16]^&	8,5 [5; 9]^&
MRS	1-я	3,4 [3; 4]	2,2 [2; 3]*	1,5 [1; 2]*^
	2-я	3,4 [3; 4]	2,0 [1; 2]*	1,6 [1; 2]* #
	3-я	2,7 [2; 3]	2,3 [2; 3]*	1,7 [1; 2]*
	4-я	3,8 [3; 4]	3,2 [2; 4]^&	2,4 [2; 3]^&
Бартел	1-я	30,1 [15; 40]	67,7 [60; 80]* #	78,0 [75; 85]* ^
	2-я	31,1 [15; 40]	65,4 [65; 70]* #	82,7 [80; 90]* # † ^
	3-я	31,8 [20; 40]^	62,3 [55; 65]*	74,3 [70; 80]*
	4-я	24,8 [15; 40]	56,7 [50; 70]^&	73,4 [55; 75]^&
RMI	1-я	2,0 [1; 2]	4,4 [3; 6]*	9,2 [8; 11]*
	2-я	1,9 [1; 2]	5,5 [4; 7]**	9,4 [8; 11]*
	3-я	2,5 [1; 3]	3,7 [3; 5]*	9,7 [9; 11]* ^
	4-я	2,3 [1; 3]	3,8 [3; 5]^&	8,7 [7; 10]^&
MMSE	1-я	21,6 [18; 23]	25,0 [21; 26]*	25,4 [24; 26]*
	2-я	21,5 [19; 23]	23,5 [22; 26]*	25,0 [23; 27]*
	3-я	22,6 [20; 23]	23,8 [23; 25]*	24,5 [24; 25]*
	4-я	19,8 [19; 23]	21,5 [19; 23]^&	24,1 [23; 25]^&
MoCA	1-я	2,0 [1; 2]	4,4 [3; 6]*	9,2 [8; 10]* ^
	2-я	1,9 [1; 2]	5,3 [4; 7]* #	9,8 [8; 10]* ^
	3-я	2,4 [1; 3]	3,6 [3; 5]*	9,1 [9; 10]* ^
	4-я	2,0 [1; 3]	4,2 [3; 6]^&	10,4 [10; 12]^&

Примечание. * — $p < 0,05$ — статистически значимые различия показателя между визитами; # — статистически значимые различия с 3-й группой; † — статистически значимые различия с 1-й группой; ^ — статистически значимые различия с 4-й группой; & — статистически значимые различия между 3-й и 4-й группами.

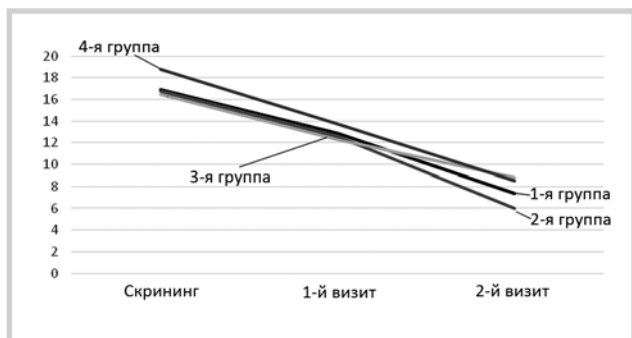


Рис. 1. Степень тяжести инсульта по шкале NIHSS.

По оси ординат — баллы по NIHSS.

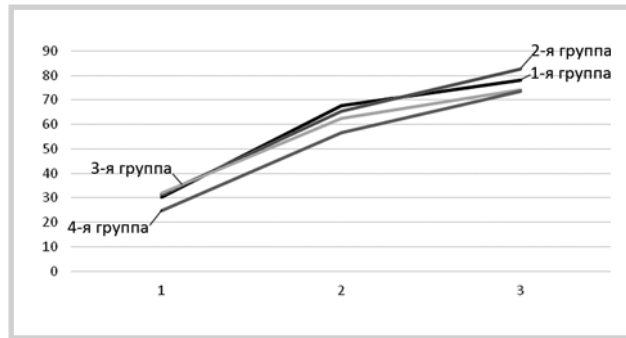


Рис. 3. Динамика неврологического дефицита по индексу Бартел.

По оси ординат — баллы по индексу Бартел.

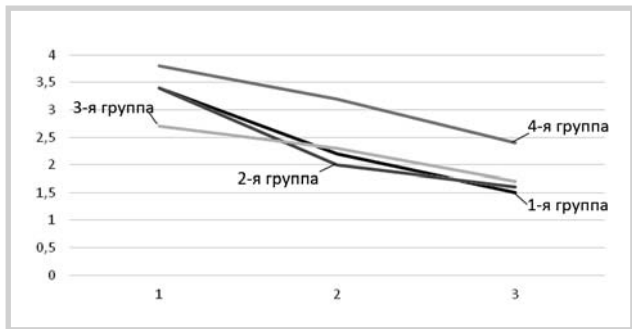


Рис. 2. Динамика неврологического дефицита по шкале MRS.

По оси ординат — баллы по MRS.

($p < 0,05$). При скрининговом исследовании, при 1-м и 2-м визитах выявлены статистически значимые различия между показателями 4-й группы со 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$).

Динамика неврологического дефицита по шкале MRS (рис. 2). Статистически значимые различия функционального состояния по MRS наблюдались при 2-м визите в 4-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,05$).

Динамика функционального состояния по индексу Barthel (рис. 3). Выявлена положительная динамика во всех группах уже при 1-м визите ($p < 0,05$). Статистически значимые различия отмечены во время скрининга в 3-й и 4-й группах, а также начиная со 2-го визита — между 4-й и 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

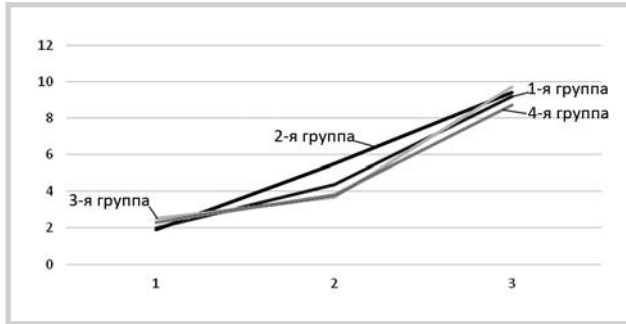


Рис. 4. Динамика неврологического дефицита по индексу RMI. По оси ординат — баллы по RMI.

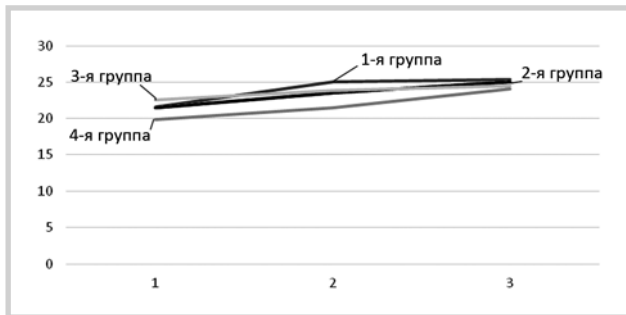


Рис. 5. Динамика нейропсихологического дефицита по шкале MMSE. По оси ординат — баллы по шкале MMSE.

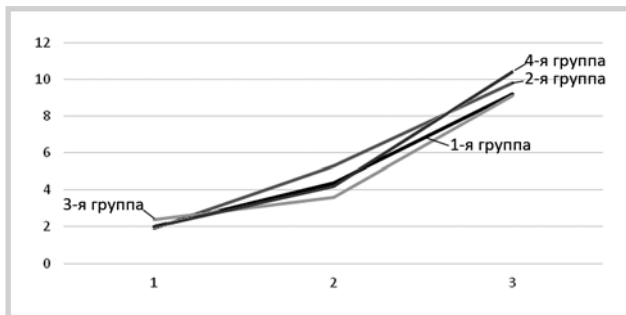


Рис. 6. Динамика нейропсихологического дефицита по тесту MoCA. По оси ординат — баллы по тесту MoCA.

Динамика функционального состояния по индексу RMI (рис. 4). Оценена динамика адаптации больных к повседневным условиям жизнедеятельности по RMI. У пациентов трех групп, получавших кортексин, отмечалось улучшение двигательных навыков уже при 1-м визите. При 2-м визите наблюдались статистически значимые различия между 3-й и 4-й группами ($p < 0,05$).

Динамика когнитивных функций по шкале MMSE (рис. 5). Выявлена статистически значимая положительная динамика во всех группах начиная с 1-го визита ($p < 0,05$). За весь период исследования статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Динамика когнитивных функций по тесту MoCA (рис. 6). Выявлена статистически значимая положительная динамика

ка начиная с 1-го визита у всех больных, получавших кортексин ($p < 0,05$). Статистически значимые различия наблюдались во время 2-го визита в 1, 2, 3-й группах в сравнении с 4-й группой ($p < 0,05$).

Обсуждение

Более быстрый и полный регресс неврологического дефицита, функциональных и когнитивных нарушений у пациентов 1-й, 2-й и 4-й групп по сравнению с пациентами 3-й группы, свидетельствует об эффективности применения препарата кортексин в остром периоде ИИ. Однако наилучший эффект от проведенной терапии наблюдался в группе пациентов, получавших кортексин 30 мг (10+10+10) двумя курсами в течение 10 сут каждый с перерывом между ними в 10 сут.

Настоящее исследование показало, что назначение в остром периоде ППИ курса низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин в дозе 10 мг 3 раза в сутки в течение 10 сут с повторным аналогичным курсом через 10 сут приводит к более полному по сравнению с группой больных, не получавших кортексин, и группой пациентов, получавших 1 курс препарата кортексин, регрессу неврологического дефицита в течение острого и всего раннего восстановительного периодов ИИ, начиная с 11—13-х суток заболевания.

Функция самообслуживания у пациентов, получавших двойной курс лечения препаратом кортексин, восстанавливалась быстрее, чем у пациентов других групп, что было отмечено практически по всем шкалам, начиная с 11—13-го дня от начала заболевания. Оценка восстановления когнитивных функций по шкале MMSE в настоящем исследовании не показала преимуществ предложенной схемы применения кортексина. Видимо, это связано с недостаточно длительным периодом наблюдения. В связи с чем предполагается повторное исследование с интервалом в несколько месяцев.

MoCA-тест значительно более чувствителен по сравнению с MMSE, что делает его пригодным для выявления не только выраженных, но и умеренных когнитивных нарушений. В основе оценки тяжести нейропсихологического дефицита по MoCA лежит степень функционального ограничения в повседневной жизни, которая определяется в основном при беседе с родственниками.

При проведении экспресс-оценки когнитивных функций по MoCA была выявлена статистически значимая положительная динамика начиная с 1-го визита у всех больных, но лучшие показатели были у пациентов, получавших 2 курса кортексина 30 мг (10+10+10) в течение 10 сут каждый с перерывом в 10 сут ($p < 0,05$).

Такой результат, вероятно, связан с тем, что кортексин повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, улучшает внутриклеточный синтез белков, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга, стабилизирует мозговой кровоток, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов и ослабляет нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [11].

В ходе исследования кортексин продемонстрировал высокую безопасность применения: за весь период наблюдения у больных, получавших препарат, не было зафиксировано непереносимости, побочных явлений, неже-

лательных взаимодействий с препаратами базисной терапии. Следует отметить тот факт, что на фоне выраженного антиастенического действия препарата кортексин не было отмечено побочных эффектов от его применения в виде усиления раздражительности, эпизодов психомоторного возбуждения, нарушений сна. Кроме того, исследование показало и определило необходимость более частых ежедневных инъекций пептидных препаратов, увеличения длительности и частоты курсов лечения.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать цитопротекцию препаратом кортексин внутримышечно в дозе 30 мг (10+10+10) двумя курсами в течение 10 сут каждый с перерывом между ними в 10 сут в составе комплексной терапии в остром периоде ПИИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями.* Под ред. Скворцовой В.И. М.: Реал Тайм; 2011. [Improvement of delivery of health care by the patient with vascular diseases. Under the editorship of Skvortsova V.I. M.: Real Time; 2011. (In Russ.)].
2. Белова Л.А., Машин В.В., Сапрыгина Л.В., Кравченко М.А., Гнедовская Е.В., Ошепкова Е.В., Варакин Ю.Я., Суслина З.А. Структура цереброваскулярной патологии в открытой популяции работоспособного населения Ульяновска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(4):4-8. [Belova LA, Mashin VV, Saprygina LV, Kravchenko MA, Gnedovskaya EV, Oshchepkova EV, Varakin YuYa, Suslina ZA. Struktura of tserebrovaskulyarny pathology in open population of the efficient population of Ulyanovsk. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2014;8(4):4-8. (In Russ.)].
3. *Неврология. Национальное руководство.* Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Neurology. National leaders. Under the editorship of Gusev E.I., Konovolov A.N., Skvortsova V.I., Gekht A.B. M.: GEOTAR-media; 2009. (In Russ.)].
4. Lindsay P, Furie KL, Davis SM, Dnnan GA, Norrving D. World stroke organization global stroke services guidelines and action plan. *Int J Stroke.* 2014;9(suppl A100):4-13. <https://doi.org/10.1111/ijis.12371>
5. Reis C, Akyol O, Ho WM, Araujo C, Huang L, Applegate RII, Zhang JH. Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research. *Biomed Res Int.* 2017;4863079.
6. Gulyaeva NV. Interplay between Brain BDNF and Glutamatergic Systems: A Brief State of the Evidence and Association with the Pathogenesis of Depression. *Biochemistry.* 2017;82(3):301-307.
7. Ritsner MS. *Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders.* Netherlands: Springer; 2010. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8553-5>
8. Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р., Бергельсон Т.М., Шарафудинова Р.Р. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата Рекогнан (Цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8):39-43. [Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarimov IR, Bergelson TM, Sharafudinova RR. Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the drug Recognan (Citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *The magazine of neurology and psychiatry of S.S. Korsakov.* 2017;117(8):39-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178139-43>
9. Mashin VV, Belova LA, Chaplanova OI, Khusnullina AF, Manasyan AM. An Open Clinical Trial of Cortexin in Cerebral Ischemia Neuroscience and Behavioral. *Physiology.* 2016;46(4):390-393. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0247-4>
10. *Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии.* Под ред. Скоромца А.А., Дьяконова М.М. СПб.: Наука; 2005. [Korteksin — five years' experience of domestic neurology. Under the editorship of Skoromets A.A., Dyakonov M.M. SPb.: Science; 2005. (In Russ.)].
11. Машин В.В., Белова Л.А., Чапланова О.И., Хуснулина А.Ф., Манасян А.М. Открытое клиническое исследование препарата Кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(9):49-52. [Mashin VV, Belova LA, Chaplanova OI, Khusnullina AF, Manasyan AM. Otkrytoye clinical trial of the medicine Korteksin at distsirkulyatorny encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(9):49-52. (In Russ.)].
12. Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н., Евстигнеева А.Ю., Абрамова В.В., Васицкий Н.Р. *Цереброваскулярная патология — новые возможности низкодозированной нейропротекции.* Под ред. Скоромца А.А., Стаховской Л.В. СПб.: Наука; 2014. [Mashin VV, Belova LA, Proshin AN, Yevstigneyeva AYU, Abramova VV, Vasitsky NR. *Cerebrovaskulyarnaya pathology — new opportunities of the low-dosed neuropatronage.* Under the editorial office Skoromtsa A.A., Stakhovskoy L.V. SPb.: Science; 2014. (In Russ.)].
13. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., Прошин А.Н., Овсянникова А.Н. Эффективность кортексина в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(10):38-42. [Belova LA, Mashin VV, Abramova VV, Proshin AN, Ovsyannikova AN. Efektivnost of korteksin in the sharp and recovery periods of a polusharny ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(10):38-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610138-42>
14. Belova L, Mashin V, Belova N. Hypertensive Encephalopathy: The Role Of Arteriovenous Interrelations In The Formation Of Its Clinical-Pathogenetic Subtypes. *Experimental & Clinical Cardiology.* 2014;20(7):892-898.
15. Александрова Н.А., Евзельман М.А. *Цереброваскулярная патология — новые возможности низкодозированной нейропротекции.* Под ред. Скоромца А.А., Стаховской Л.В. СПб.: Наука; 2014. [Alexandrov NA, Evzelman MA. *Cerebrovaskulyarnaya pathology — new opportunities of the low-dosed neuropatronage.* Under the editorship of Skoromts A.A., Stakhovskoy L.V. SPb.: Science; 2014. (In Russ.)].