

# Влияние Солкосерила на когнитивные функции при ишемическом инсульте

Г.А. ВОЛОХОВА<sup>1</sup>, к. мед. н., доцент; А.Н. СТОЯНОВ<sup>1</sup>, к. мед. н., доцент; Е.П. ТОКМАН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одесский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Киевский национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца/

## Резюме

### Вплив Солкосерилу на когнітивні функції при ішемічному інсульті

Г.О. Волохова, А.М. Стоянов, О.П. Токман

Наведено результати експериментальних досліджень, метою яких було з'ясування ефективності нейропротективної дії Солкосерилу в умовах ішемічного інсульту, спричиненого двобічним перев'язуванням загальних сонних артерій. Показано, що ішемічне ушкодження мозку у щурів супроводжується високою летальністю і вираженими порушеннями процесів навчання і пам'яті, які проявляються погіршенням формування умовних рефлексів, утрудненням зберігання енграми, сформованої в результаті попереднього процесу навчання, і прискоренням згасання умовного рефлексу активного уникнення. Введення Солкосерилу з лікувальною метою щурам з ішемічним інсультом сприяло нормалізації процесу формування і зберігання умовного рефлексу в тесті радіального лабіринту, а також нівелювало процес швидкого згасання умовного рефлексу в тесті активного уникнення. Засвідчені протийнсультні мнестичні ефекти Солкосерилу є експериментальним обґрунтуванням доцільності його включення до складу комплексної реабілітаційної терапії хворих на інсульт з метою нормалізації когнітивних дисфункцій.

**Ключові слова:** ішемія мозку, інсульт, Солкосерил, когнітивні функції, нейропротекція

## Summary

### Influence of Solcoseryl on cognitive functions in case of ischemic stroke

G.O. Volohova, A.M. Stoyanov, O.P. Tokman

Results of experimental researches are given, the purpose of which is finding out the efficacy of neuroprotective action of Solcoseryl in conditions of ischemic stroke, caused by bilateral ligation of common carotid arteries. It is shown that the ischemic damage of brain of rats is accompanied by high lethality and expressed violations of processes of studies and memory, which appear worsening of forming of conditioned reflexes, difficulty of storage of engram, formed as a result of previous processes of studies, and by the acceleration of decrement of conditioned reflex of active avoidance. Administration of Solcoseryl with a medical purpose for rats with ischemic stroke helped to normalize the process of forming and storage of conditioned reflex in radial maze test, and also leveled the process of the rapid decrement of conditioned reflex in active avoidance test. Shown antistroke mnesic effects of Solcoseryl are the experimental ground of applicability of its including in the complex rehabilitation therapy of patients with stroke with the purpose of normalization of cognitive dysfunctions.

**Key words:** cerebral ischemia, stroke, Solcoseryl, cognitive functions, neuroprotection

Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации. Проблема церебрального инсульта является комплексной и носит медицинский, медико-социальный и экономический характер [7, 11]. Ишемический инсульт – одна из самых распространенных форм патологии головного мозга среди населения развитых стран, где его частота составляет 17–70 на 10000 жителей [8]. Смертность от ишемического инсульта довольно высока и достигает 20%, превышая в несколько раз смертность от неосложненного инфаркта миокарда [2, 15]. В мире ежегодно более 10 млн человек переносят ишемический инсульт. В России и Украине заболеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1000 населения в год, смертность – 1 случай на 1000 населения. Тревогу вызывает факт «омоложения» инсульта с увеличением его распространенности среди лиц трудоспособного возраста [7]. В Москве каждую неделю госпитализируют от 600 до 800 человек с острым инсультом [3].

До 80% выживших пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются инвалидами, учитывая выраженный двигательный дефицит и когнитивные нарушения в

постинсультном периоде [4, 11]. Нарастающая частота ишемического инсульта, его «омоложение» с «захватом» людей наиболее трудоспособного возраста заставляют специалистов пересмотреть традиционные подходы к лечению и реабилитации этой сосудистой патологии головного мозга.

Интенсивные работы в настоящее время ведутся в двух фундаментальных направлениях – клинические наблюдения и экспериментальные исследования. Основная направленность последних обусловлена значительно более широкими возможностями фундаментальных дисциплин в аспекте выяснения новых патофизиологических механизмов развития заболевания, выяснения новых звеньев патогенеза, исследования степени поражения различных отделов головного мозга и связанных с ним органов и систем. Важнейшая «бифуркация» работ в данном направлении – это выяснение патогенетических механизмов моторных и когнитивных нарушений в условиях острой ишемии мозга (ИМ), а также разработка патогенетически обоснованных комплексных методов нейропротекции и/либо коррекции ИМ-вызванных моторного и когнитивного дефицита.

Ежедневно имея дело с диагностикой и лечением больных с ОНМК, неврологи и специалисты смежных специальностей знают, что быстрее и несколько легче в реабилитационном периоде происходит восстановление двигательных функций. Мы согласны с точкой зрения [10] относительно того, что одной из наиболее важных особенностей восстановительной терапии больных инсультом является коррекция когнитивных нарушений, которые в зависимости от тяжести поражения мозга могут достигать преддементной стадии или деменции. Именно степень выраженности когнитивного дефицита определяет прогноз социальной и трудовой реабилитации больных, не имеющих выраженных моторных нарушений, что подчеркивает исключительную медицинскую и социальную важность затронутой проблемы [5, 8].

Когнитивные функции связаны с интегративной деятельностью головного мозга и определяются как его наиболее сложные функции, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К числу когнитивных функций относят память, гнозис, речь, праксики и интеллект [13]. Резюмируя, напоминая, что когнитивно-мнестические нарушения в большинстве случаев характеризуют манифестацию постинсультного периода у больных с ОНМК. Эффективность восстановления нарушенных когнитивно-мнестических функций характеризует в целом эффективность проведенного восстановительного лечения [15]. С этой целью в состав комплексной патогенетической терапии ишемического инсульта специалистами вводятся различные препараты с различными механизмами реализации нейротропных эффектов. В настоящей работе мы использовали Солкосерил, нейропротекторные эффекты которого были изучены ранее в условиях экспериментального травматического повреждения мозга [6]. Целью настоящей работы явилось исследование влияния Солкосерила на когнитивные функции у крыс в условиях ишемического инсульта.

Методических особенностей проведения данных экспериментов было две: первая заключалась во временных аспектах работы и характеризовалась исследованием возможной эффективности препарата в течение 14 суток после воспроизведения ишемического инсульта у крыс. Вторая особенность заключалась в том, что исследования были проведены в условиях двух тестов: так называемого 8-лучевого радиального лабиринта и теста активного избегания. Наши исследования были построены таким образом, чтобы можно было осуществить исследование влияния Солкосерила на мнестические функции – процессы обучения (приобретения навыка, причем преимущественно в тестах с положительным подкреплением), а также процессы памяти (извлечение навыка, приобретенного в процессе обучения).

## Материалы и методы исследования

Исследования проводили в условиях хронического эксперимента на 150 половозрелых белых крысах линии Вистар массой от 180 до 220 г, которых содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60%, температурой  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , со свободным доступом к воде, в соответствии с указаниями, изложенными в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов» (ГФЦ Украины, К., 2000). Для проведения настоящих экспериментов животных подвергали пищевой депривации, особенности которой описаны ниже. С целью приручения крыс перед началом эксперимента держали в руках по 2–3 мин. в течение 5 дней, что облегчало последующие экспериментальные

исследования [1]. Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением существующих международных норм и этических требований к проведению опытов с участием экспериментальных животных разных видов (Конвенция Совета Европы, 1986; Закон Украины от 21.02.2006 г., №3447-IV). Данные исследования были проведены в соответствии с требованиями комиссии ОГМУ по этическому проведению экспериментов.

Экспериментальную ИМ воспроизводили по общепринятой методике посредством билатеральной перевязки капроновой нитью общих сонных артерий у крыс, которые находились в условиях эфирного рауш-наркоза [12, 14]. Эксперименты выполняли в следующих группах животных: 1 группа – контроль (ложнотравмированные крысы, которым под эфирным рауш-наркозом разрезали кожу, обнажали доступ к общей сонной артерии и ушивали рану,  $n=10$ ), 2 группа – крысы с ИМ с в/бр введением в течение 14 дней физиологического раствора ( $n=20$ ), 3 группа – крысы с ИМ с в/бр введением в течение 14 дней Солкосерила (Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцария) в дозе 80 мг/кг ( $n=20$ ). Первый раз Солкосерил вводили через 60 мин. с момента индукции ИМ. Введение препарата осуществляли один раз в день, утром, в интервале между 9.00 и 10.00.

В первой серии экспериментов изучали особенности формирования условного рефлекса у вышеназванных групп животных с использованием радиального лабиринта [1]. С этой целью крыс подвергали режиму пищевой депривации, при котором пища была доступна ежедневно в течение 1 ч. Животных доводили до 85% исходной массы путем ограничения пищевой диеты со свободным доступом к воде. 8-лучевой радиальный лабиринт состоит из восьмиугольной платформы (длина стороны 20 см), от которой отходят радиальные лучи-дорожки длиной 60 см и шириной 8 см с углублениями для кормушек (диаметр 2 см и глубина 1,5 см) на расстоянии 2 см от дальнего конца. Вся установка располагалась на высоте 70 см от поверхности пола. Первоначально животное, подвергавшееся пищевой депривации, помещали на платформу выбора в центре лабиринта и позволяли исследовать его в течение 15 мин., а затем предлагали дневной рацион пищи. На следующий день в кормушки помещали 200 мг пищевых шариков и повторяли исследование. Мы использовали разновидность данной методики с нахождением пищи только в 1 «рукаве» радиального лабиринта, лучи которого были пронумерованы по часовой стрелке с 1 по 8.

В результате тренировки крыса приучалась, используя внешние визуальные ориентиры, находить пищу в пищевой кормушке, расположенной в конце одного «рукава». Регистрировали последовательность посещенных лучей, число попыток (заходов в лучи) до того момента, как крыса заходила в рукав-ответвление, в кормушке которого находились пищевые шарики, а также время, проведенное там (все 4 конечности внутри луча). В течение одного экспериментального дня животному позволяли произвести 12 попыток найти пищу в «рукаве» радиального лабиринта, после чего его вынимали из установки. Исследование прекращали, если крыса делала шесть удачных попыток подряд и находила пищу, либо если в течение 10 мин. крыса пищу не находила.

Ежедневно проводили 2–3 сеанса обучения с интервалами между ними примерно в 2 ч. Через 30 мин. после последнего сеанса обучения крысе предлагали дополнительную пищу.

Во второй серии экспериментов изучали влияние Солкосерила, введенного на фоне ИМ, на сохранение ранее сформированного условного рефлекса в тесте с использованием радиального лабиринта. С этой целью использовали трениро-

ванных крыс с выработанным ранее навыком нахождения пищи в одном из рукавов лабиринта.

В третьей серии экспериментов изучали влияние Солкосерила, введенного на фоне ИМ, на сопротивление угасанию сформированного ранее условного рефлекса в тесте активного избегания. Для этого первоначально животных обучали активному избеганию прыжком. Аппарат для выработки условного рефлекса представлял собой прямоугольную камеру размером 40 x 20 x 40 см с электрифицированным решетчатым полом. К одной из стенок внутри камеры на высоте 10 см от поверхности пола был прикре-

плен пьедестал размером 12 x 12 см. Условным стимулом являлся свет от электрической лампы (мощность 100 Вт), который подавался за 5 с до удара током (0,4 мА, 50 Гц, 0,5 с) через решетчатый пол. Обучение проводили в течение трех дней, предъявляя каждому животному сочетания условного и безусловного стимулов в течение 5 с. Ежедневно проводили по 10 сеансов обучения с интервалом в 1 минуту каждый. Регистрировали число взбираний животных на пьедестал в ответ на предъявление 10 последовательных раздражений электрическим током [1].

Способность животных к обучению (в тесте с использованием радиального лабиринта) и сопротивление угасанию условного рефлекса (в тесте активного избегания) исследовали через 1, 4, 7, 10 и 14 суток после ИМ. Для этого в третьей серии экспериментов предъявление условных стимулов не сопровождали подачей безусловных стимулов.

Для обработки полученных номинальных и ординальных значений достоверность признаков определяли с помощью непараметрического теста Крускал–Валиса. Минимальную достоверность различий определяли при  $p < 0,05$ .

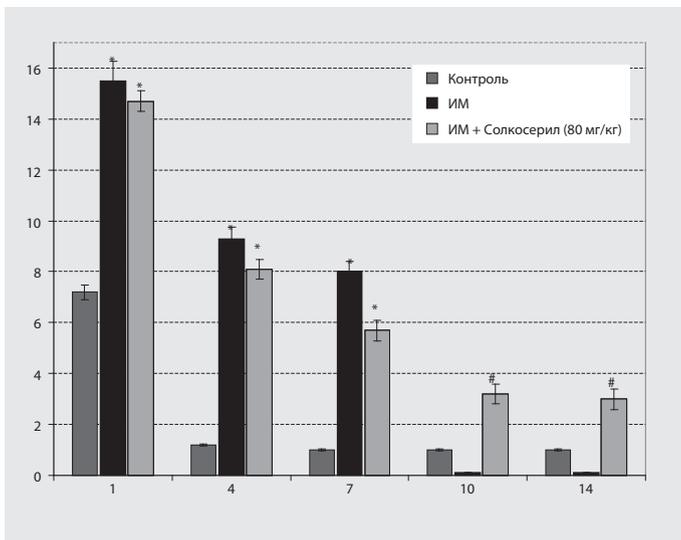
## Результаты и их обсуждение

Экспериментальная ИМ сопровождалась высокой летальностью крыс. Через 1 час после двусторонней перевязки общей сонной артерии погибли 50% крыс с ИМ, лечение которым не производилось. В группе крыс с ИМ, которым ввели Солкосерил в дозе 80 мг/кг, погибла 1 крыса – выживаемость составила 90%. При исследовании в последующем прослеживалась аналогичная тенденция выживаемости животных. В частности, через 7 дней от момента воспроизведения ИМ выжила 1 крыса в той группе, в которой лечение животным не проводилось ( $p < 0,05$  по сравнению с аналогичными контрольными наблюдениями). В группе с ИМ с введением Солкосерила (80 мг/кг) выживаемость составила 81% ( $p < 0,01$  по сравнению с аналогичными наблюдениями у крыс с ИМ без лечения; рис. 2). Через 10 и 14 дней после воспроизведения ИМ погибли все крысы, которым не проводилось лечение, а в группе животных с введением Солкосерила выжили 81 и 67% крыс соответственно (качественные различия,  $p < 0,01$ ).

Высокая летальность крыс в группе с ИМ без лечения повлияла на исследования процессов обучения и памяти.

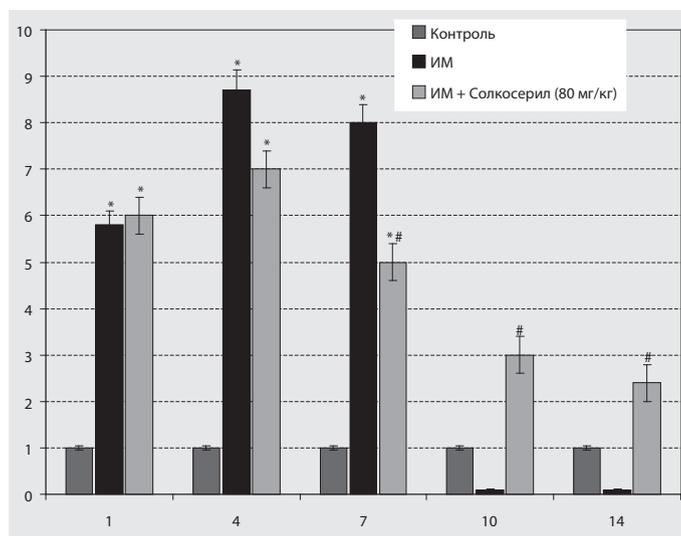
### 1. Формирование условного рефлекса (процесс обучения)

В контрольных наблюдениях ложнооперированные крысы в тесте 8-плечевого радиального лабиринта в течение первых 3 дней обучались находить пищевое подкрепление с первой попытки, безошибочно находя пищевые шарики в кормушке лабиринта с первого раза. Сформированный навык сохранялся в течение всего времени эксперимента (рис. 1). Через 1 день после билатеральной перевязки общей сонной артерии число попыток найти пищу в радиальном лабиринте у крыс без лечения в 2,2 раза превышало соответствующий показатель в контрольных наблюдениях ( $p < 0,001$ ). В это же время исследуемые показатели в группе крыс с ИМ без лечения и ИМ с введением Солкосерилом ( $p < 0,001$  по сравнению с контролем) существенно не различались. Подобная тенденция сохранялась до 7 дня эксперимента, когда число попыток найти пищу в радиальном лабиринте у крыс обеих групп существенно превышало аналогичные показатели в контрольных наблюдениях ( $p < 0,001$ ). На 10 день от момента воспроизведения ИМ погибли все крысы, лечение которым не производилось. У крыс, леченных Солкосерилом, удачное нахождение пищи оказалось результативным в среднем после 3 попыток, что



**Рис. 1.** Влияние Солкосерила на формирование условного рефлекса в тесте с использованием 8-лучевого радиального лабиринта у крыс с ИМ

**Примечания:** По оси ординат – число попыток захода в рукава лабиринта до момента удачной локализации пищи в 10 сеансах обучения. На рис. 1–3: по оси абсцисс – 1–14 – дни после воспроизведения ишемии мозга; \* – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ); # – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными в группе крыс с ИМ без введения Солкосерила ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Влияние Солкосерила на сохранение условного рефлекса в тесте с использованием 8-лучевого радиального лабиринта у крыс с ИМ

позволяет выявить качественные различия в исследуемом показателе у животных обеих групп ( $p < 0,05$ ). Практически аналогичные результаты были зарегистрированы на 14 день после воспроизведения ИМ (см. рис. 1).

## 2. Сохранение приобретенного навыка в процессе обучения (память)

Ложнооперированные животные со сформированным рефлексом нахождения пищи в радиальном 8-лучевом лабиринте при наличии положительного пищевого подкрепления (пища в кормушке) сохраняли способность к безошибочному (с 1 попытки) нахождению пищи в течение 14 дней наблюдения (см. рис. 2).

Ранее обученные крысы через 1 день после воспроизведения ИМ демонстрировали в среднем 5,8 (ИМ без лечения) и 6,0 (ИМ + Солкосерил) попыток, после чего пищевые шарики были найдены в одном из лучей лабиринта ( $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция существенного превышения числа удачных попыток поиска пищи над таковыми в контрольных наблюдениях была отмечена в течение 7 дней опыта ( $p < 0,001$ ). На 7 день после воспроизведения ИМ крысы, которым вводили Солкосерил, находили пищу в среднем после 5 удачных попыток, что в 1,6 раза меньше по сравнению с аналогичными данными в группе крыс с ИМ без лечения ( $p < 0,05$ ). При наблюдении через 10 и 14 дней после ИМ отмечались существенные качественные различия исследуемого показателя в группе крыс с ИМ, которых лечили Солкосерилом ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

## 3. Угасание условного рефлекса (память)

Влияние Солкосерила на угасание условного рефлекса у крыс с ИМ определяли в тесте активного избегания. По окончании периода обучения ложнооперированные крысы демонстрировали взбирание на пьедестал в ответ на предъявление условного раздражителя в 8–10 из 10 попыток. При дальнейшем тестировании животных контрольной группы (без подачи безусловного стимула) крысы демонстрировали постепенное снижение числа избеганий в ответ на предъявление условного стимула, показатель которых на 14 день опыта составил 3 (рис. 3).

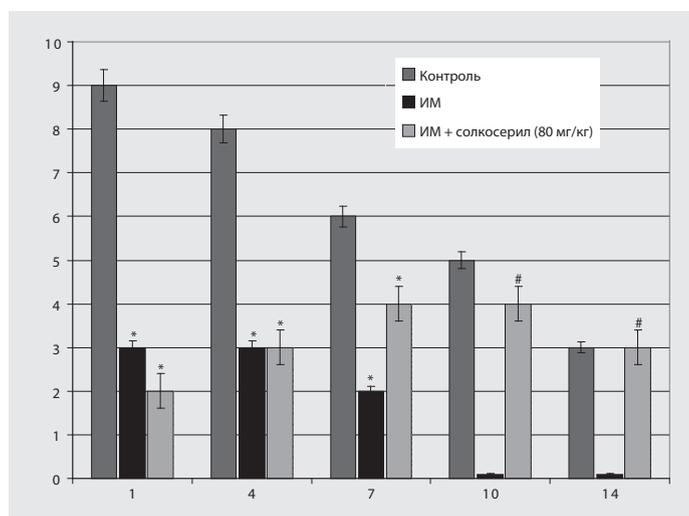
Через 1 день после воспроизведения ИМ у крыс с ИМ без лечения и с ИМ с введенным Солкосерилом отмечалось достоверное снижение числа избеганий в ответ на предъявление

условного стимула ( $p < 0,001$ ). Данный показатель в обеих группах через 4 дня после ИМ был равен 3, что было в 2,3 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем в контрольных наблюдениях ( $p < 0,001$ ). На 10 и 14 день после ИМ число избеганий у крыс контрольной группы и у крыс, которым с лечебной целью вводили Солкосерил, не различались существенно, что позволило выявить качественные различия исследуемого показателя по сравнению с контрольными наблюдениями ( $p < 0,05$ ). Следовательно, вследствие применения Солкосерила, начиная с 10 дня, угасание сформированного условного рефлекса у крыс с ИМ происходило аналогично таковому процессу в контрольных наблюдениях.

Таким образом, полученные результаты показали, что у крыс в условиях ишемического инсульта, наряду с высокой летальностью, отмечаются выраженные нарушения процессов обучения и памяти. Данные мнестические дисфункции проявлялись в течение первых 7 дней после воспроизведения ИМ, после чего все крысы погибли. Аналогичные мнестические нарушения разной степени выраженности у крыс с ИМ, которым вводили Солкосерил, регистрировались в течение всего времени наблюдения.

Проведенные исследования показали, что у крыс в условиях ИМ отмечается ухудшение формирования условных рефлексов, затруднение хранения энграммы, сформированной в результате предварительного процесса обучения, а также ускорение угасания условного рефлекса активного избегания. Следовательно, вследствие ИМ мнестические дисфункции характеризуются не только нарушением процесса обучения, но и ухудшением извлечения сформированной энграммы навыка, что характеризует процессы памяти. Аналогичные данные получены в клинических наблюдениях [2–4, 8, 9].

Настоящие результаты имеют довольно интересную интерпретацию с точки зрения положительных терапевтических эффектов Солкосерила, применение которого позволило в некоторых случаях восстановить нарушенные ишемией мозга мнестические функции. При этом, правда, мы использовали большую дозу препарата по сравнению с экспериментами по тестированию его эффектов в условиях травматического повреждения мозга [6]. Введение Солкосерила с лечебной целью крысам с ИМ способствовало нормализации процесса формирования и хранения условного рефлекса в тесте радиального лабиринта. Дополнительно к этому Солкосерил нивелировал процесс быстрого угасания условного рефлекса в тесте активного избегания. Однонаправленное, противоинсультное действие Солкосерила, вследствие которого отмечается нормализация мнестических функций, выражено по-разному в разных сериях проведенных экспериментов. Так, на основании полученных данных можно заключить, что эффективнее всего Солкосерил нормализовал процесс хранения навыка при сформированном условном рефлексе, что проявлялось в его эффективности в тесте радиального лабиринта, начиная с 7 дня после ИМ. Несколько менее выраженным и отсроченным (на 10 день после воспроизведения ИМ) можно считать влияние Солкосерила на формирование и угасание условных рефлексов. Учитывая отмеченное ранее несколько более позднее восстановление когнитивных функций у пациентов в постинсультном периоде при различных схемах комплексных реабилитационных лечебных мероприятий, можно предположить, что процессы формирования и угасания энграммы вследствие обучения требуют незамедлительно начатой, длительной и тщательно подобранной медикаментозной коррекции. Возможно, этим и объясняется больший удельный вес эпизодов нарушения внимания, оперативной памяти, замедление



**Рис. 3.** Влияние Солкосерила на угасание условного рефлекса в тесте активного избегания у крыс с ИМ.

*Примечание:* по оси ординат – число успешных избеганий в ответ на 10 сеансов обучения.

мыслительных процессов и связанное с этим снижение адаптационных возможностей у пациентов после ишемических инсультов после лечения. Нам представляется, что показанные противоинсультные мнестические эффекты Солкосерила являются экспериментальным обоснованием целесообразности включения данного препарата в состав комплексной реабилитационной терапии больных с ОНМК с целью нормализации когнитивных дисфункций.

## Выводы

1. Ишемическое повреждение мозга у крыс сопровождается высокой летальностью и выраженными нарушениями процессов обучения и памяти, которые проявляются ухудшением формирования условных рефлексов, затруднением хранения энграммы, сформированной в результате предварительного процесса обучения, и ускорением угасания условного рефлекса активного избегания.
2. Введение Солкосерила с лечебной целью крысам с ИМ способствовало нормализации процесса формирования и хранения условного рефлекса в тесте радиального лабиринта, а также нивелировало процесс быстрого угасания условного рефлекса в тесте активного избегания.
3. Показанные противоинсультные мнестические эффекты Солкосерила являются экспериментальным обоснованием целесообразности его включения в состав комплексной реабилитационной терапии больных с ОНМК с целью нормализации когнитивных дисфункций.

## Литература

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения [Текст] / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высш. шк., 1991. – 400 с.
2. Виберс Д.О. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям [Текст] / Д.О. Виберс, В.Л. Фейгин, Р.Д. Браун. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1999. – 220 с.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение [Текст] / Б.С. Виленский. – СПб., 1999. – 330 с.
4. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт [Текст] / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. – К.: Наук. думка, 2006. – 286 с.
5. Комплексна нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту [Текст] / С.М. Віничук, О.А. Пустова, В.О. Мохнач та ін. // Медицина неотложных состояний. – 2008. – №4. – С. 1–7.
6. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Влияние Солкосерила на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс [Текст] / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Междунар. неврол. журн. – 2008. – №2 (18). – С. 51–57.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга [Текст] / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
8. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / И.В. Дамулин, В.А. Парфенов, А.А. Скоромец, Н.Н. Яхно; под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штутьмана. – М., 2001. – С. 231–302.
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти [Текст] / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М.: Геотар-Мед, 2003. – 210 с.
10. Акатинол мемантин в лечении больных ишемическим инсультом [Текст] / С.В. Котов, Е.В. Исакова, Г.С. Сатаева, Н.В. Прохорова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т.7, №6. – С. 343–345.
11. Скворцова В.И. Проблема инсульта в Российской Федерации [Текст] / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // Сердце. – 2005. – №6. – С. 309–311.
12. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті [Текст] / В.Ю. Слесарчук, В.Й. Мамчур // Одеськ. мед. журн. – 2008. – №4 (108). – С. 3–6.
13. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста (методические рекомендации) [Текст] / Л.В. Усенко, Ш.Э. Ризк, А.А. Криштафор и др. // Междунар. неврол. журн. – 2008. – №3 (19). – С. 99–110.
14. Хугаева В.К. Нарушение мозгового кровотока при ишемии и его коррекция с помощью лейэнкефалина [Текст] / В.К. Хугаева // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1991. – Т.112, №8. – С. 117–120.
15. Hankey G.J. Secondary prevention of recurrent stroke / G.J. Hankey // Stroke. – 2005. – V. 36. – P. 218–223.