

*Irina V. Podsonnaya,
MD, vice-chief,
Altai hospital for veterans of wars;*

*German G. Efremushkin,
MD (Doctor in medicine), professor,
Altai State Medical University*

The Validity of the Use of Neuroprotective Therapy in the Treatment of Hypertension in Patients with Anamnesis to Radiation

Key words: *Arterial hypertension, cognitive abnormality, neuroprotection therapy, kortexin, liquidators of the Chernobyl nuclear disaster.*

Annotation: *The results of the study efficacy of neuroprotection in the complex treatment of arterial hypertension (AH) and the liquidators of the Chernobyl accident (LPA), the duration of conservation of the results depending on the course dose and frequency of application. To obtain a stable (12 months) result in the improvement of cognitive disorders, reducing blood pressure to great effect when using 2-rate 20-day treatment kortexin every 6 months.*

Введение. В популяционных исследованиях (3-5, 7, 10, 11, 13,17-19) выявлена связь повышенного уровня артериального давления с развитием хронической ишемии мозга и когнитивными расстройствами. Поражение белого вещества головного мозга в виде лакунарных инфарктов, субкортикального и/или перивентрикулярного лейкоареоза обнаруживаются при МРТ-исследовании у 96% пациентов с АГ (19). Установлена корреляционная связь между уровнем систолического АД и выраженностью лейкоареоза, сопровождающегося при этом значимым снижением когнитивных функций. Более того, по результатам неврологического осмотра и инструментальных методов исследования признаки хронической ишемии мозга определяются при всех степенях АГ, включая случаи отсутствия явных клинических проявлений хронической церебральной недостаточности (12). Нарушение когнитивных функций у пациента отражается на его трудоспособности, социальном взаимодействии и адаптации в обществе.

Основная задача нейропротективной терапии формирующейся АГ у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС состоит в сохранении жизнеспособности ткани мозга в условиях пострadiационно обусловленной церебральной гипоксии, ишемии, повреждения клеток и сосудов головного мозга, на фоне имеющегося посттравматического стрессового расстройства. Результаты многих экспериментальных и клинических исследований, проведенных в ведущих клиниках России, доказали тканеспецифическое действие препарата кортексин на кору головного мозга, высокую его нейромодуляторную, многофункциональную органотропную и

нейротрофическую активность, успешное использование при лечении заболеваний центральной нервной системы, включая дисциркуляторную энцефалопатию (6, 14-16). Доказано нормализующее влияние кортексина на деятельность нейронов головного мозга, их регенерацию и дифференцировку. Применение кортексина снижает эмоциональные и поведенческие проявления стресса, восстанавливает и улучшает память, внимание, стимулирует умственную деятельность без избыточного активирующего влияния (8), что важно для ЛПА, достаточно часто имеющих признаки повышенной эпилептической активности. Кортексин оказывает влияние на функциональное состояние иммунной системы, повышает уровень противовоспалительных и снижает провоспалительных цитокинов (2, 14). Несмотря на решающую роль артерий головного мозга в обеспечении мозговых структур кислородом и глюкозой, мало уделяется внимания состоянию церебральных сосудов, влиянию на них кортексина с точки зрения возможности улучшения гемодинамики, создания условий для нормализации функционирования нервных клеток. Имеются единичные работы (1, 12), в которых указывается на наличие гипотензивного эффекта при лечении кортексином. Исследований по изучению эффективности кортексина при лечении ДЭ с АГ у ликвидаторов Чернобыльской аварии с уточнением его влияния на когнитивные функции, поведенческие расстройства, состояние биоэлектрической активности головного мозга, показатели центральной гемодинамики в зависимости от кратности и курсовой дозы препарата, с поэтапной оценкой сохранения результатов в течение 12 месяцев в доступной литературе нами не найдено.

Цель настоящего исследования – изучить эффективность нейропротекции при лечении артериальной гипертензии (АГ) у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии (ЛПА), проживающих в Алтайском крае, влияние ее на показатели уровня АД, нейропсихологический статус, длительность сохранения полученных результатов в зависимости от курсовой дозы и кратности применения.

Материал и методы. В клиническое рандомизированное, когортное, контролируемое, сравнительно-сопоставимое проспективное исследование, проводимое в два этапа, было включено 165 ЛПА, мужчин в возрасте от 39 до 60 лет (средний возраст $46,4 \pm 1,2$ лет) с артериальной гипертензией I-II степени и дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии. Ликвидаторов с АГ I степени было 24,8%, АГ II степени - 75,2%, с ДЭ I стадии - 38,2%, ДЭ II стадии - 61,8%. Длительность течения АГ варьировала от $11 \pm 4,3$ до $14 \pm 2,3$ лет.

Дизайн исследования. На первом этапе исследования ЛПА 1-й группы (55 человек) получали препарат кортексин в дозе 10 мг внутримышечно в течение 10 дней, 2-й группы (50 человек) получали кортексин в дозе 10 мг в/м 20 дней; больным 3-й группы (60 человек) кортексин не назначался. На втором этапе исследования (через 6 месяцев) после нейропсихологического обследования 35 пациентам 1-й группы (подгруппа 1б) и 30 пациентам 2-й группы (подгруппа 2б) были проведены повторные, аналогичные первым, курсы лечения кортексином (по 10 мг ежедневно в течение 10 и 20 дней) с последующей повторной оценкой результатов. На третьем этапе исследования проведен сравнительный анализ сохранения полученных результатов лечения ЛПА с ДЭ и АГ препаратом кортексин через 12 месяцев исследования в зависимости от схемы проведенной терапии.

Критерии включения: документально подтвержденные данные о факте воздействия ионизирующего излучения в период аварийных работ на Чернобыльской АЭС, наличие неврологических, нейропсихологических, инструментальных признаков церебральной дисциркуляции, наличие АГ, уровень интеллекта и образования, позволяющий понимать предлагаемые задания нейропсихологических тестов, информированное согласие пациента.

Критерии исключения: наличие выраженного стеноза магистральных артерий головы, сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, в том числе сахарный диабет, онкологические заболевания, прием нейротропных препаратов в течение последних 6 месяцев, нежелание пациента участвовать в исследовании.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу (все мужчины), уровню образования, длительности заболевания, выраженности когнитивных нарушений, показателям АД. Все пациенты получали рекомендуемую для АГ общепринятую базисную гипотензивную терапию (диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II) в средних терапевтических дозах. Ликвидаторы 1а, 1б, 2а, 2б групп дополнительно получали препарат кортексин.

Выраженность когнитивных нарушений и степень их восстановления определяли с помощью нейропсихологических тестов: краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), исследование слухоречевой памяти по методике А.Р. Лурия (заучивание 10 слов), оценку внимания, концентрации, умственной работоспособности, психического темпа по тестам «Серийный счет», «проба Шульце», самочувствие, активность, настроение по тесту «САН».

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью статистического пакета универсальных программ Biostat и Statistica v.6. Вычисляли выборочные средние арифметические величины и стандартное отклонение, представленное в виде $M \pm m$. Для сравнения количественных показателей использовали критерии Стьюдента для парных величин при нормальном распределении. Порядковые показатели сравнивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни, качественные по критерию Хи-квадрат. Различия значений считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Ликвидаторы, участвующие в исследовании, до лечения предъявляли жалобы на диффузные головные боли (157 человек), шум в голове (116 человек), головокружение (119 человек), нарушение зрения в виде «пятен», «червячков» перед глазами, нарушение сна (127 человек), в основном, с нарушением процесса засыпания или прерывистой формулы сна, снижение памяти, внимания и работоспособности (154 человека), эмоциональную неустойчивость (138 человек). Когнитивные нарушения у них характеризовались ограничением способности к запоминанию и удержанию новой информации, снижением темпа и качества умственной деятельности, а также, повышенной утомляемостью, соответствующие в большинстве случаев легким (38,2%) и умеренным (61,8%) когнитивным расстройствам. Эмоциональные расстройства у ЛПА с АГ проявлялись сниженным настроением, вплоть до депрессии, утратой интереса к происходящим событиям, сужению круга общения, безинициативностью, либо повышенной импульсивностью,

эйфорией, невротами, что значительно снижало уровень их социальной адаптации. Когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства сочетались с очаговым неврологическим дефицитом, в виде психопатологического (83,6%), пирамидного (77,4%), вестибуло-атактического (72,2%), псевдобульбарного (5,4%) синдромов. Отмечалось колебание выраженности когнитивных нарушений в течение дня, недели, что подтверждает сосудистую этиологию их развития.

После первого курса лечения кортексином у ЛПА с АГ 1-й и 2-й групп было отмечено уменьшение головных болей (на 19,0% и 34,0% соответственно ($p < 0,01$), головокружения и шума в голове (на 18,0%-22,0%; $p < 0,05$), улучшение формулы сна (на 20,0%-24,0%; $p < 0,05$), снижение психо-эмоционального напряжения и лабильности настроения (на 16,3%-38,0%; $p < 0,01$), на 20,0%-30,0% ($p < 0,01$) они лучше запоминали текущие события. В 3-й (контрольной) группе значимых позитивных изменений своего состояния ликвидаторами отмечено не было, кроме снижения интенсивности головных болей у 11,7% ЛПА ($p < 0,05$).

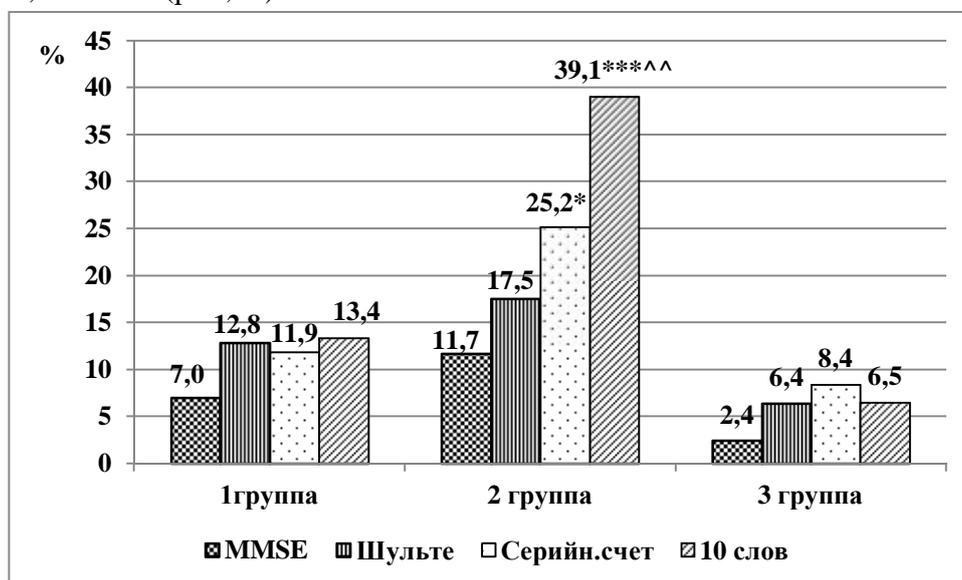


Рис.1 Динамика показателей нейропсихологического статуса у ЛПА с АГ после 1 курса лечения кортексином (%).

После первого курса лечения (рис. 1) состояние нейропсихического статуса по шкале MMSE у ликвидаторов, принимавших кортексин по 10 мг в течение десяти дней (1 группа), наблюдалась умеренная (на 7,9%; $p < 0,01$) положительная динамика в регрессе когнитивной дисфункции, при двадцатидневном приеме (2 группа) – выраженная (на 11,7%; $p < 0,01$), при лечении без нейропротекции (3-я группа) – незначительная (на 2,4%; $p < 0,01$). Показатели памяти, внимания, темпа сенсомоторных реакций улучшились ($p < 0,05$) по сравнению с исходными у ЛПА 1 группы на 12,7%; 2-й – на 17,5%; 3-й – на 6,4% ($p < 0,05$). Скорость выполнения «Серийного счета» увеличилась по сравнению с исходными значениями в большей степени у ЛПА 2-й группы (на 25,1% случаев) и в меньшей – в контрольной (на 8,4%). Повысились возможности кратковременной и долговременной памяти (по А.Р. Лурия): наблюдалось увеличение количества непосредственно воспроизводимых слов в 1-й группе на 17,4%, во 2-й – на 28,6%, 3-й группе – на 4,2%; отсроченное воспроизведение запоминаемых слов повысилось соответственно на 15,1%-38,3%-11,3%. Улучшение своего

самочувствия отметили (тест «САН») большинство ЛПА во всех группах наблюдения (от 80,0% в 3-й группе до 100,0% во 2-й группе).

Через 6 месяцев после 1 курса лечения кортексином положительные результаты в когнитивной деятельности ЛПА с АГ были выше у ликвидаторов, принимавших препарат в курсовой дозе 200 мг по сравнению с курсовой дозой 100 мг по опроснику MMSE на 2,8%, в пробе Шульте – на 4,0%, «Серийном счете» - на 13,5%, при «запоминание 10 слов» - на 7,2%, тесте «САН» - 10,1% ($p < 0,05$).

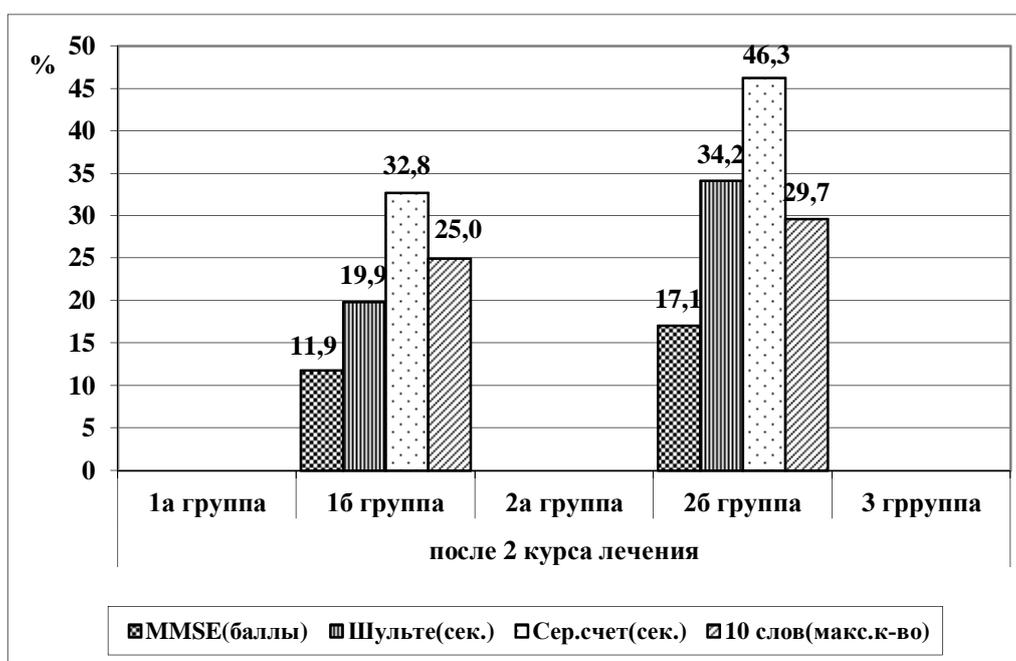


Рис.2. Динамика показателей нейропсихологического статуса у ЛПА с АГ после 2 курса лечения кортексином (%).

После повторного курса лечения кортексином (рис. 2) в 1б группе в большей степени повысилась оперативность умственной деятельности, работоспособность (на 32,8%) и функции памяти (на 25,0%). В группе 2б психомоторные когнитивные функции были выше, чем в группе 1б на 14,0%, в то время, как слухо-речевая память существенно не отличалась от таковой в 1б группе (на 4,7%). ЛПА обеих групп в 100,0% отметили значимое ($p < 0,001$) улучшение своего самочувствия после повторного курса лечения кортексином.

Таблица 1

Динамика показателей нейропсихологического статуса ЛПА с АГ через 12 месяцев после лечения различными методиками

Нейропсихологические тесты	Этапы исслед-я	1а группа, n=20	1б группа, n=35	2а группа, n=20	2б группа, n=30	3 группа, n=60
Шкала MMSE (баллы)	до леч.	24,8±1,2	24,4±0,8	25,0±1,0	24,6±1,1	25,2±1,0
	ч\з 12 мес.	26,4±1,6	27,2±2,2	27,0±1,0	28,4±1,0*	25,3±2,0
Проба Шульте (секунды)	до леч.	52,5±1,6	52,2±1,4	51,7±1,2	52,0±1,2	51,2±1,8
	ч\з 12 мес.	48,0±1,4*	42,0±1,6****^	43,1±1,4****^	36,4±1,4****^^	49,0±1,6
Тест «Серийный счет» (секунды)	до леч.	76,0±2,4	75,6±1,8	75,4±1,4	74,8±1,2	76,6±1,6
	ч\з 12 мес.	68,2±1,8*^	52,2±1,6****^^	59,6±1,6****^^	41,0±1,4****^^	73,2±1,8
Макс. кол-во запомин. слов (А.Р.Лурия)	до леч.	6,7±0,5	6,6±0,4	6,5±0,4	6,4±0,3	6,2±0,6
	ч\з 12 мес.	7,8±0,2*^^	8,2±0,2****^^	8,0±0,2****^^	9,1±0,4****^^	6,4±0,2
Тест «САН» (баллы)	до леч.	-2,1±0,4	-2,2±0,4	-2,2±0,5	-2,4±0,4	-2,0±0,4
	ч\з 12 мес.	1,6±0,6***	2,1±0,4****^	2,0±0,4****^	2,7±0,2****^^	1,0±0,2***

Примечание: различие достоверно по сравнению со значениями до лечения при *- p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001; по сравнению с результатами в контрольной группе ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001.

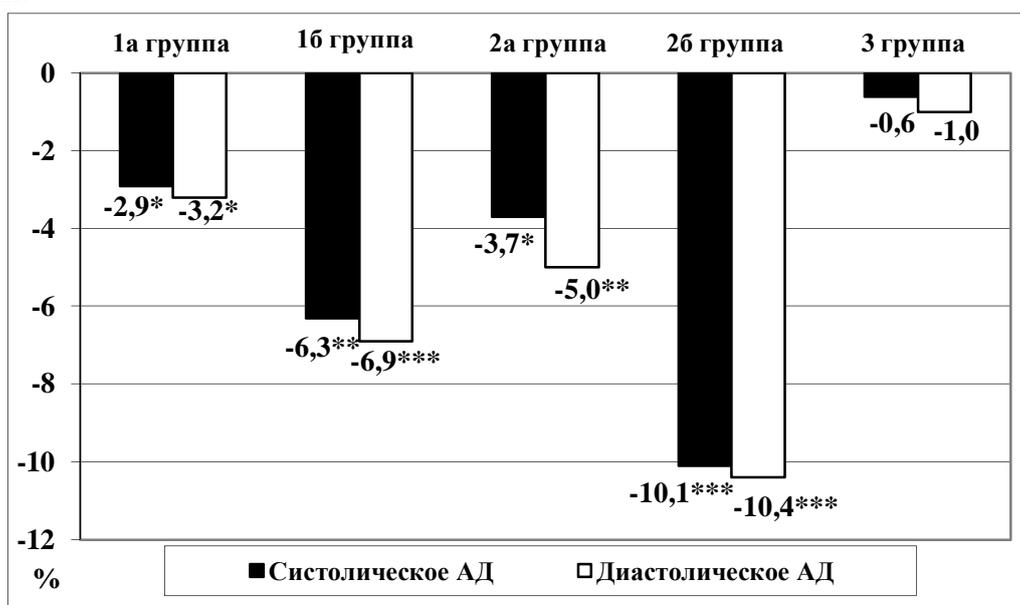
Через 12 месяцев от начала исследования у ЛПА с АГ (таблица 1) состояние психического статуса по шкале MMSE было значимо (p<0,05) лучше по сравнению с исходными данными только в группе 2б (на 15,5%) – при двукратном двадцатидневном приеме кортексина. Высокая эффективность данной схемы лечения кортексином проявлялась во влиянии на нейродинамические когнитивные функции, которые были улучшены по сравнению с данными до начала исследования у ЛПА группы 2б на 45,2% (p<0,001) и сохранялись у них по истечении 12 месяцев на более высоком уровне, чем у ЛПА из других групп: в 1б улучшение на 31,0% (p<0,001), 2а – на 20,9% (p<0,001), 1а – на 7,6% (p<0,05, 3 группе – на 1,8%.

Увеличение курсовой дозы до 200 мг и кратности до 2-х курсов с интервалом 6 месяцев способствовало восстановлению мнестических функций у ЛПА с АГ на 42,2%, что эффективнее, чем при двух курсах лечения по 100 мг или одном курсе по 200 мг на 18,0% , а в сравнении с применением одного десятидневного курса (100 мг) – в 5,6 раза (p<0,001). Кортексин в 13,2 раза (p<0,01) эффективнее нормализует функции памяти у ЛПА с АГ по сравнению с терапией без применения нейропротекции препаратом кортексин. Психо-эмоциональное состояние у ЛПА с АГ было улучшено у всех включенных в исследование пациентов (в среднем на 65,0%). Один курс кортексина по 10 мг в течение 20 дней дает эффект снижения когнитивной дисфункции сравнимый с применением двух курсов в дозе 10мг 10 дней с интервалом 6 месяцев.

Мониторинг уровня АД у ЛПА с АГ в зависимости от схемы терапии препаратом кортексин показал, что после применения одного десятидневного курса лечения кортексином у ЛПА 1а и 1б групп произошло снижение САД на 4,5-5,0% ($p<0,01$), ДАД – на 4,0-4,4% ($p<0,05$) соответственно. При использовании одного двадцатидневного курса лечения кортексином у ЛПА 2а и 2б групп САД снижалось на 8,2-8,1% ($p<0,001$), ДАД – на 7,4-7,0% соответственно. У ЛПА с ДЭ и АГ, не принимающих кортексин снижение уровня САД и ДАД составило 2,0%.

Через 6 месяцев от начала лечения у ЛПА с АГ уровень САД сохранялся ниже исходных данных в группе 1а и 1б в среднем на 3,6% ($p<0,05$), 2а и 2б – на 6,8-7,0% ($p<0,001$) соответственно. В 3-й группе ЛПА уровень САД и ДАД не отличался от исходных показателей.

После 1-го этапа лечения 20-дневный курс кортексина обуславливал более выраженное по сравнению с 10-дневным снижением АД (максимального и минимального), это различие сохранялось и через 6 месяцев. На 2-м этапе лечения после 20-дневного курса применения кортексина АД максимальное было в пределах нормального (повышенного), в то время, как после 10-дневного – в пределах АГ I степени.



Примечание: показатели достоверны по сравнению с данными до начала лечения при *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; ***- $p<0,001$

Рис.3. Динамика снижения САД и ДАД у ЛПА с АГ через 12 месяцев от начала лечения кортексином (%).

Контрольное измерение уровня АД через 12 месяцев от начала исследования показало (рис. 3), что включение в базовую терапию АГ у ЛПА с ДЭ и АГ одного курса лечения кортексином дает статистически значимое ($p<0,05$), но небольшое снижение САД (на 2,9%-3,7%) и ДАД (на 3,2%-5,0%). Применение двухкурсового лечения кортексином сопровождалось снижением АД не только непосредственно после 2-го курса, но остается в пределах высокого нормального при 20-дневном курсе и значительно снижается при 10-дневном курсе. У ЛПА 3-й группы, не принимавших препарат кортексин, гипотензивный эффект от проведенного лечения был менее

значительный и менее стойкий, у них уровень АД «вернулся» к показателям до начала лечения.

Наилучший результат был получен у ЛПА группы 2б (два двадцатидневных курса приема препарата кортексин с курсовой дозой по 200 мг каждый с интервалом 6 месяцев), у которых потенцирование достигнутого гипотензивного эффекта было значительно по сравнению с 1а в 3,5 раза для САД, в 3,3 раза для ДАД, с 2а – в 2,7 – 2,1 раза ($p < 0,001$) соответственно; с 1б – САД в 1,6 раза и ДАД в 1,5 раза ($p < 0,001$), с 3-й группой САД в 17,7 раза, ДАД в 10,4 раза ($p < 0,001$).

Обсуждение. Проведенное исследование возможностей нейропротективной терапии при лечении АГ у ЛПА выявило отчетливую эффективность нейропротекции с использованием препарата кортексин в регрессе субъективных жалоб, когнитивных нарушений, психо-эмоциональных расстройств. Лучший устойчивый результат по восстановлению когнитивного дефицита был получен при использовании двухкурсового двадцатидневного лечения кортексином (каждая курсовая доза препарата 200 мг) с интервалом в 6 месяцев, что было подтверждено показателями нейропсихологического тестирования. Отмечено улучшение концентрации внимания, повышение темпа мышления, снижение утомляемости и истощаемости внимания, улучшение оперативной памяти, увеличение объема запоминаемых слов, скорости выполнения задания, уменьшение количества допускаемых ошибок при тестировании с достаточно устойчивым эффектом в течение всего периода наблюдения. Полученный нами позитивный эффект лечения ЛПА с АГ, по-видимому, можно объяснить не только положительным влиянием кортексина непосредственно на деятельность нейронов, но и тем, что кортексин способствует уменьшению эндотелиальной дисфункции за счет снижения воспалительного процесса в сосудистой стенке церебральных артерий, нормализации аутоиммунных процессов (14), наблюдаемых при ишемических нарушениях, связанных с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. Происходит стабилизация мозгового кровотока, улучшение доставки кислорода к церебральным структурам, уменьшение гипоксии и как следствие этого повышается эффективность энергетического метаболизма в нервной клетке, связанная с восстановлением содержания АТФ в молодых и старых нейронах (9). Кроме того, улучшается внутриклеточный синтез белков, процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга (20), снижается образование избыточного количества свободных радикалов и ослабляется нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот. Это подтверждается нашими клиническими наблюдениями. У ликвидаторов с АГ, получавших препарат кортексин, было более выраженное и более длительное, чем у ликвидаторов, получавших только базисную антигипертензивную терапию, сохранение положительной динамики снижения систолического и диастолического артериального давления в течение 12 месяцев исследования. На фоне проводимой нейропротекции происходила не только нормализация высших мозговых функций, но и стабилизация центральной гемодинамики с умеренным (до физиологической потребности) снижением уровня АД, что, в свою очередь, способствовало улучшению церебрального кровотока. Данный феномен возможно связан с тем, что на фоне проводимой терапии по мере устранения церебральной ишемии, улучшении ауторегуляции мозгового кровотока, нормализуются нейрометаболические процессы, восстанавливается нейрональная активность мозга,

запускается каскад физиологических биопроцессов, направленных на снижение системного артериального давления для обеспечения адекватного уровня кровоснабжения головного мозга.. Именно «мягкое» снижение артериального давления у ЛПА с АГ уменьшает риск развития гипоперфузии и нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, так как нижний предел ауторегуляции церебрального кровотока у больных с АГ существенно выше, чем у здоровых лиц, и резкое снижение АД может сопровождаться ухудшением кровотока в ишемизированных зонах мозга. То есть, улучшение функции мозговых структур у ЛПА с АГ на фоне приема препарата кортексин потенцирует эффективность проводимой базовой терапии, в том числе, направленной на адекватное снижение уровня артериального давления. Отсутствие ухудшения параметров сердечной деятельности и гипотензивный эффект при лечении кортексином отмечены в ряде других работ (1, 12). За весь период нашего исследования у ЛПА с АГ, получавших препарат кортексин, не зарегистрировано его непереносимости, побочных явлений, нежелательных взаимодействий с препаратами базисной терапии. Наблюдаемый антиастенический эффект препарата кортексин не сопровождался усилением раздражительности, психо-эмоционального состояния, нарушением формулы сна, ухудшением центральной гемодинамики. Комплаентность к проводимой терапии у включенных в настоящее исследование ЛПА с АГ составила 100,0%.

Заключение. Проведенное исследование показало целесообразность применения нейропротекции при лечении ликвидаторов с АГ и ДЭ, позволяющее добиться устойчивого результата в коррекции когнитивных расстройств, нормализации уровня артериального давления до 12 месяцев, тем самым, способствуя более благоприятному течению АГ и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

References:

1. Barkhatov DYu, Glotova NA, Konovalov RN et al. Neuroprotection efficiency in patients with chronic cerebrovascular diseases: *International neurology journal*, 2011, № 7(45); 37-42.
2. Batysheva TT, Biletsky PS, Bojko AN et al. Chronic brain circulation insufficiency and neuroprotection, novelty in diagnostics. In. *Neuroprotection at acute and chronic brain circulation insufficiency*. St-Petersburg: Nauka (Science), 2007; 200.
3. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population: *J. Hypertens*, 2002, № 15; 135-142.
4. de la Torre JC. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence: *J. Stroke*, 2002, № 33; 1152-1162.
5. Efremushkin GG, Podsonnaya IV. Arterial hypertension and discirculatory encephalopathy - what is primary?: *Cardiosomatics*, 2011, № 4; 28-34.
6. Efremushkin GG, Podsonnaya IV. Sequence of formation of the discirculatory encephalopathy and the arterial hypertension in the liquidators of the Chernobyl power plant accident and in the irradiater population. *The 2nd international conference on Hart & Brain*. Paris, France, 2014, 219.
7. Elias PK, Elias MF, Robbins MA. et al. Blood Pressure –Related Cognitive Decline. Does Age Make a Difference?: *J. Hypertension*, 2004, № 44; 631-636.
8. Golovkin VI. Cortexin for epilepsy treatment. In. *Cortexin. 5-year experience of Russian neurology*. Moscow: Nauka (Science), 2006; 224.

9. Granstrem OK, Sorokina EG, Salykina MA et al. *Cortexin: neuroprotection at the molecular level: Neuroimmunology*, 2010, № 8(1-2); 34-40.
10. Hakamada R, Uehara Y, Haebara T. et al. *The relationship between changes in normal-range systolic blood pressure and cognitive function in middle-aged healthy women: J.Hypertens Res.*, 2002, № 25; 565-569.
11. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG. et al. *Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects: J. Hypertension*, 2000, № 36; 1079-1085.
12. Konoplyova OP, Sholomov II, Volzhenin VE et al. *Brain perfusion and neuroprotective therapy at hypertension disease. In. Polenov readings: materials of Russian scientific conference – Collected articles. St-Petersburg*, 2006; 134-135.
13. Konradi AO. *Antihypertensive therapy as prophylaxis and correction (remodeling) of cognitive disorders: Arterial hypertension*, 2005, № 3; 160-163.
14. Kuznetsov VV. *Cortexin as the therapy of cerebral pathology: International neurology journal*, 2007, № 4(14); 113-116.
15. Madzhidova EN, Usmanova DD. *Cortexin efficiency in correction of cognitive disorders in patients with chronic brain ischemia: International neurology journal*, 2012, № 4(50); 48-50.
16. Melnikova EV, Pozdnyakov AV, Skoromets AA. *Neuroprotection (neuropatronage) at chronic insufficiency of brain blood circulation. Complex case (patient)*, 2009, № 3; 16-20.
17. Osipov EV, Gelpey MA, Batyushin MM et al. *The study of marked cognitive disorders in patients with arterial hypertension: International Journal of applied and fundamental researches*, 2005(2), № 8; 254-258.
18. Poverennova IE, Sevastyanova EV. *The peculiarities of cognitive disorders at arterial hypertension: Saratov. Medical Journal*, 2008, № 4(January-March), 1(19); 88-92.
19. Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. *Cognitive disorders in patients with arterial hypertension: Neurology and psychiatry journal (named after S.S. Korsakov)*, 2008, № 108(4); 19-23.
20. Studenikin VM, Pak LA, Tursunkhuzhaeva SSh et al. *Peptide bioregulators and their application: from neonatology to gerontology: Attending physician: Clinical pharmacology*, 2010, № 6; 72-75.