

Н.В.Пашковська, В.М. Пашковський

ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ, ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ У
ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ПІД ВПЛИВОМ
ЛІКУВАННЯ НЕЙРОМІДИНОМ

Буковинський державний медичний університет (м.Чернівці)

Вступ.

Цукровий діабет (ЦД), що останнім часом набув ознак "неінфекційної епідемії", визнаний незалежним чинником ризику цереброваскулярної патології [6]. За даними експертів ВООЗ, у світі нараховується біля чверті мільярда хворих на це ендокринно-обмінне захворювання, а до 2030 року очікується їх зростання у 1,5 раза. В Україні за останні 15 років захворюваність на ЦД збільшилася удвічі. Кількість пацієнтів ще у 2006 році подолати мільйонну позначку, водночас, за даними епідеміологічних досліджень, реальний показник є утричі вищим [1].

Хронічні ураження головного мозку при ЦД називають діабетичною енцефалопатією (ДБЕ). Центральна діабетична нейропатія, на відміну від периферичної, є найменш вивченою і розробленою частиною нейродіабетології, що нерідко залишається поза рамками існуючих клінічних класифікацій. Незважаючи на сучасні діагностичні можливості, більшість авторів вказують на несвоєчасне виявлення ДБЕ через стерту суб'єктивну симптоматику, субклінічний перебіг та маскування [7].

Оскільки ДБЕ представляє собою стійку церебральну патологію, яка виникає внаслідок як обмінних, так і судинних порушень, як правило, поєднується зі змінами з боку периферичної нервової системи, актуальним є пошук засобів, які б володіли поліфункціональною позитивною дією, одночасно впливаючи як на перебіг діабетичної енцефалопатії, так й полінейропатії. Такими якостями, на нашу думку, володіє препарат Нейромідин, в основі фармакологічної активності якого лежить вигідна комбінація двох молекулярних ефектів – блокада калієвої проникності

мембрани та інгібіція холінестерази, що призводить до безпосереднього стимулювального впливу на проведення імпульсу в нервово-м'язевому синапсі та ЦНС, зменшення проявів соматичної та вегетативної нейропатії [9]. Як відомо, наявність останньої при ЦД перешкоджає нормальній ауторегуляції судинного тонуусу і є важливою патогенетичною ланкою у розвитку порушень мозкового кровообігу, оскільки вегетативна дисфункція спричиняє структурні дегенеративно-дистрофічні зміни артеріальної стінки із ураженням судинного ендотелію. Існують відомості, що призначення Нейромідину хворим, що перенесли мозковий інсульт, сприяє покращанню церебральної гемодинаміки за рахунок оптимізації ауторегуляції мозкового кровотоку [4].

Мета дослідження. З'ясування ефективності застосування Нейромідину у комплексному лікуванні хворих на діабетичну енцефалопатію.

Матеріал і методи.

Обстежено 62 пацієнти з діабетичною енцефалопатією (ДБЕ, середній вік - $51,7 \pm 8,25$ року, 48,4% чоловіків та 51,6% жінок), що перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного ендокринологічного центру, неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні.

Критеріями включення у дослідження були діагностована діабетична енцефалопатія I-II стадій у хворих на ЦД 1 та 2 типів, верифікована за допомогою клінічних та інструментальних досліджень. Критеріями виключення - наявність протипоказань до застосування Нейромідину (епілепсія, екстрапірамідні розлади, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, тиреотоксикоз, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, сечокам'яна хвороба), кетоз, діабетична нефропатія IV-V стадій та інші ураження нирок з проявами ниркової недостатності, суб- і декомпенсовані захворювання печінки, хронічна серцева недостатність вище II ФК, психічні розлади.

Діагноз енцефалопатії встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих

лабораторних методик.

З метою оцінки динаміки когнітивних функцій та емоційно-особистісних реакцій у хворих на ДБЕ за використання Нейромідину було створено дві групи пацієнтів. Хворі першої групи (27 осіб) отримували стандартне лікування ДБЕ, що включало, окрім адекватної гіпоглікемізувальної терапії, вазоактивні препарати та нейропротектори, за необхідності – гіпотензивну терапію. Пацієнти 2 групи (35 хворих) на тлі стандартного лікування отримували холіноміметик Нейромідин® (Олайнфарм) по 20 мг (1 таб) 3 рази на добу впродовж 8 тижнів.

З метою встановлення особливостей когнітивних функцій використовували тест MMSE (Mini Mental State Examination – міні-тест оцінки психічного статусу) [2, 3].

Екстра- та транскраніальне дуплексне сканування судин головного мозку (загальних (ЗСА), внутрішніх (ВСА), зовнішніх (ЗовСА) сонних, середніх (СМА), передніх (ПМА), задніх (ЗМА) мозкових, хребцевих (ХА) та базилярної (БА) артерій) здійснювали із використанням системи “EnVisor HD” (Philips, USA).

Дослідження у спектральному доплерівському режимі дозволило визначити такі кількісні (лінійні) параметри кровотоку, як пікова систолічна швидкість кровотоку, максимальна кінцева діастолічна швидкість кровотоку, усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку, усереднена за часом середня швидкість кровотоку. Для останньої обчислювався коефіцієнт асиметрії (КА, відсоткова різниця між показниками у парних артеріях) [5]. Об’ємну швидкість кровообігу (V_{vol} – volume velocity) розраховували шляхом множення показника площі поперечного розрізу судини на показник середньої швидкості кровообігу (TAV - time average velocity) .

$$V_{vol} = \frac{\pi \times D^2 \times TAV}{4} \times 60$$

Сумарний мозковий кровоток (SFV) обчислювали як суму показників V_{vol} у парних ВСА та ХА.

Функціональний стан ендотелію вивчали за результатами дослідження ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД) [12], вмістом у крові

стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) [10], кількістю десквамованих еритроцитів у периферичній крові [8, 11], а також ендотеліну-1 (ET-1) («Bender MedSystems», Австрія) імуноферментним методом. Вміст в сироватці крові розчинної молекули міжклітинної адгезії 1 типу (ICAM-1) визначали імуноферментним методом («Bender MedSystems», Австрія).

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (ранговий критерій Манна-Уїтні, парний T-критерій Вілкоксона) методів варіаційної статистики, які порівнювалися із адекватними групами контролю. Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Primer of Biostatistics. Version 4.03 (Glantz S., США), SPSS 16.0, Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Перший етап нашого дослідження полягав у вивченні ефективності Нейромідину в лікуванні інтелектуально-мнестичних розладів хворих на ДБЕ.

Динаміка показників когнітивного забезпечення хворих на ДБЕ за даними MMSE на тлі призначеного лікування наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників когнітивного забезпечення хворих на діабетичну енцефалопатію за даними MMSE на тлі застосування Нейромідину (бали)

Групи	Базисне лікування, n=27		Базисне лікування + Нейромідин, n=35	
	Бали, Me	Вірогідність змін, W/ p	Бали, Me	Вірогідність змін, W/ p
Загальний бал				
До лікування	24,52	W=-120,0 P<0,05	24,42	W=-406,0 P<0,001
Після лікування	25,55		27,15	
Субтести: Орієнтація				
До лікування	9,72	W=-3,0 P>0,05	9,85	W=-5,0 P>0,05
Після лікування	9,84		10,00	
Сприйняття				
До лікування	2,89	W=-10,0 P>0,05	2,73	W=-15,0 P>0,05
Після лікування	2,92		2,95	
Увага				
До лікування	2,77	W=-14,0 P>0,05	2,72	W=-120,0 P<0,05
Після лікування	2,93		3,31	
Пам'ять				
До лікування	2,05	W=-15,0 P>0,05	2,04	W=-120,0 P<0,05
Після лікування	2,27		2,65	
Мова, читання, письмо				

До лікування	7,09	W=-36,0 P<0,05	6,98	W=-325,0 P<0,01
Після лікування	7,59		8,24	

Примітки:

1. n – кількість хворих у групі;
2. Me – медіана;
3. W/ p – вірогідність щодо показників до лікування (W – парний критерій Уїлкоксона).

Як видно з представлених даних, у хворих обох груп вірогідно зростав загальний бал тесту MMSE, водночас помітніше у пацієнтів, яким додатково призначався Нейромідин (на 11,2%, проти збільшення на 4,1% у хворих, що отримували тільки базисну терапію). Найбільш статистично значущі зміни встановлені за субтестами дослідження уваги та пам'яті зі збільшенням досліджуваних показників на 21,7% та на 29,9% відповідно, у той час як у групі порівняння спостерігалися тільки невірогідні тенденції до їх зростання. Показник перцептивно-гностичної сфери після базисної терапії незначно (на 7,0%), але вірогідно збільшувався. Застосування на тлі загальноприйнятої терапії Нейромідину сприяло помітнішому його зростанню (на 18,1%).

Метою наступного етапу роботи було дослідження впливу Нейромедіну на показники церебральної гемодинаміки хворих на ДБЕ.

Як у хворих основної групи, так й групи порівняння в каротидному басейні після проведеного лікування не відмічалось вірогідних змін показників максимальної, середньої швидкостей, а також пікової систолічної та максимальної кінцевої діастолічної швидкостей кровотоку. Поряд з цим об'ємна швидкість кровотоку (табл. 2) зазнавала чіткої тенденції до зростання у хворих обох груп, проте встановлені зміни вірогідні тільки при додатковому застосуванні Нейромідину. У ЗСА відмічалось зростання досліджуваного показника на 8,1% зліва та на 8,6% справа, ВСА – відповідно на 11,1% та на 16,4%, ЗовСА – на 11,7% та 10,2%, СМА – на 11,5% та 7,4%, ПМА – на 12,7 та 14,1%.

Таблиця 2

Динаміка показника об'ємної швидкості кровотоку в церебральних артеріях у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі застосування у комплексному лікуванні Нейромідину, мл/хв

Артерія	Групи, кількість спостережень, вірогідність змін
---------	--

		Групи	Базисне лікування M±m, n=27	Базисне лікування+Нейромідин M±m, n=35
			M±m	M±m
ЗСА	Зліва	до лікування	345,2±26,72	352,5±19,29
		після	329,2±24,29	380,8±21,61*
	Справа	до лікування	193,0±7,96	332,3±16,40
		після	181,2±26,28	361,2±19,59*
ВСА	Зліва	до лікування	127,2±5,72	204,7±9,76
		після	143,1±11,55	227,6±7,63*/**
	Справа	до лікування	236,2±13,41	175,4±11,59
		після	155,8±13,14	204,3±12,60*
ЗовСА	Зліва	до лікування	204,8±14,85	133,3±8,00
		після	215,4±13,86	148,8±4,38*/**
	Справа	до лікування	345,2±26,72	141,8±7,62
		після	329,2±24,29	156,5±6,22*
СМА	Зліва	до лікування	193,0±7,96	234,8±13,36
		після	181,2±26,28	261,9±13,97*
	Справа	до лікування	127,2±5,72	165,6±8,75
		після	143,1±11,55	177,9±11,06*
ПМА	Зліва	до лікування	236,2±13,41	211,3±8,66
		після	155,8±13,14	238,0±10,41*
	Справа	до лікування	204,8±14,85	203,9±9,20
		після	215,4±13,86	232,8±10,67*
ЗМА	Зліва	до лікування	118,8±9,76	120,0±9,48
		після	131,7±9,40	137,0±9,62*
	Справа	до лікування	114,3±8,70	111,3±8,58
		після	123,2±9,94	127,7±8,68*
ХА	Зліва	до лікування	102,4±5,77	102,8±8,04
		після	116,8±5,72	121,4±9,70
	Справа	до лікування	105,7±6,23	103,6±6,37
		після	111,5±3,67	123,1±4,14*/**
БА		до лікування	132,8±11,84	141,1±12,78
		після	142,0±11,43	158,3±13,80*
SFV		до лікування	582,3±46,23	586,5±35,76
		після	628,4±49,85	672,4±44,08*

Примітки:

1. n – кількість хворих у групі;
2. * – вірогідність змін щодо показників до лікування;
3. */** – вірогідність змін щодо групи порівняння

Як показали результати дослідження, лінійні параметри кровотоку в артеріях вертебро-базиллярного басейну хворих обох груп впродовж лікування вірогідно не змінювалися. Суттєвіших змін зазнавав показник об'ємної швидкості кровотоку, який після базисної терапії зазнавав невірогідної тенденції до збільшення (табл. 2), а при додатковому застосуванні Нейромідину

статистично значуще зростав у ЗМА (справа – на 14,3%, зліва – на 14,8%), ХА (на 18,2% та 18,7% відповідно) та БА (на 12,3%).

Особливої уваги, на нашу думку, заслуговує статистично значуще зростання (на 14,6%) у хворих основної групи показника сумарного мозкового кровотоку, який у групі порівняння зазнавав лише невірогідної тенденції до збільшення, що вказує на високу ефективність Нейромідину в аспекті відновлення церебральної гемодинаміки.

Такі позитивні результати, на нашу думку, пов'язані із покращанням ауторегуляції мозкового кровотоку за рахунок зменшення проявів діабетичної вегетативної нейропатії і, як наслідок, ендотеліальної дисфункції. Тому наступний етап нашої роботи полягав у дослідженні показників функціонального стану ендотелію у хворих на ДБЕ в динаміці лікування.

Як показали результати дослідження, проведення базисної терапії сприяло частковій оптимізації функціонального стану ендотелію (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників функціонального стану ендотелію та клітинної адгезії у хворих на діабетичну енцефалопатію при застосуванні у комплексному лікуванні Нейромідину

Показники	Групи, кількість спостережень, вірогідність змін		
	Групи	Базисне лікування M±m, n=15	Базисне лікування+Нейромідин M±m, n=22
ЕЗВД, %	До лікування	5,59±0,152	5,44±0,153
	Після лікування	6,33±0,224	7,08±0,115*
Ендотелін-1, пмоль/л	До лікування	13,23±0,611	13,43±0,554
	Після лікування	11,61±0,682	10,92±0,621
Метаболіти NO, мкмоль/л	До лікування	7,79±0,351	7,92±0,331
	Після лікування	9,37±0,580	10,71±0,522*
Ендотеліоцити, 10 ⁴ /л	До лікування	16,20±0,731	15,99±0,720
	Після лікування	12,66±0,700*	10,83±0,407*
ІСАМ-1, нг/мл	До лікування	384,30±12,548	383,23±12,088
	Після лікування	359,34±10,742	330,32±9,801*/**

Примітки:

1. n – кількість хворих у групі;
2. * – вірогідність змін щодо показників до лікування;
3. */** – вірогідність змін щодо групи порівняння

У групі хворих, що отримували виключно базисну терапію, реєструвалося вірогідне зменшення ендотеліоцитемії на 21,9%, у той час як показник сироваткового вмісту ET-1 зазнавав тільки невірогідної тенденції до зниження. Так само не відмічалось вірогідних змін вмісту в крові стабільних метаболітів NO, хоча проведене лікування й сприяло незначному їх зростанню. На цьому фоні відмічалася невірогідна тенденція до збільшення показника ЕЗВД.

Застосування у комплексному лікуванні хворих на ДБЕ Нейромідину дозволило ефективно покращити показники функціонального стану ендотелію у хворих на ЦД обох типів. Так, проведене комплексне лікування із додаванням до терапевтичної схеми обраного препарату спричиняло вірогідне зростання показника ЕЗВД (на 30,1%), вмісту в крові стабільних метаболітів NO (на 35,2%) на тлі зниження кількості десквамованих ендотеліоцитів у крові (на 32,2%) та сироваткового вмісту ICAM-1 (на 13,8%).

Сприятливий вплив Нейромідину на когнітивні функції, показники церебральної гемодинаміки, функціонального стану ендотелію у хворих на ДБЕ пов'язаний з одного боку, блокадою калієвої проникності мембрани, з іншого - зворотнім інгібуванням холінестерази. При цьому вирішальну роль відіграє блокада калієвої проникності мембрани, що спричиняє подовження фази реполяризації потенціалу дії мембрани і підвищення активності пресинаптичного аксону. Це супроводжується збільшенням входу іонів кальцію до пресинаптичної терміналі, і внаслідок цього – посиленням викиду медіатору до синаптичної щілини в усіх синапсах. Підвищення концентрації медіатору в синаптичній щілині сприяє посиленню стимуляції постсинаптичної клітини внаслідок медіатор-рецепторної взаємодії. У холінергічних синапсах інгібування холінестерази спричиняє подальше накопичення нейромедіатору в синаптичній щілині і посилення функціональної активності постсинаптичної клітини [9].

Таким чином, Нейромідин діє на всі ланки в ланцюгу процесів, які забезпечують проведення збудження, що, з одного боку, сприяє відновленню у хворих на діабетичну енцефалопатію когнітивних функцій, з іншого – оптимізує церебральну гемодинаміку за рахунок покращання ауторегуляції

мозкового кровотоку, функціонального стану ендотелію і, як наслідок, зменшення адгезивності клітин, що попереджає подальше пошкодження судинної стінки.

Висновки

1. Застосування у комплексному лікуванні хворих на діабетичну енцефалопатію Нейромідину впродовж 8 тижнів сприяє ефективному усуненню когнітивного дефіциту із вірогідним зростанням показника MMSE-тесту (Mini Mental State Examination) на 11,2%.
2. Використання на тлі базисної терапії Нейромідину у пацієнтів із діабетичною енцефалопатією спричиняє покращання церебральної гемодинаміки зі статистично значущим збільшенням показника сумарного мозкового кровотоку на 14,6%, що відбувається за рахунок зменшення ендотеліальної дисфункції (зростання показника ендотелійзалежної вазодилатації, вмісту в крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену на тлі зниження кількості десквамованих ендотеліоцитів у крові) та клітинної адгезивності (зменшення сироваткового вмісту молекули клітинної адгезії 1-го типу).

Література

1. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О.С. Ларін, В.І. Паньків, М.І. Селіваненко [та ін.] // Міжнар.ендокр.ж. - 2011. - Т.3, №(35) - С.10-18.
2. Величковский Б.М. Когнитивная наука. Основы психологии познания в 2-х томах (том I) / Б.М. Величковский. - М.: Академия, 2006. - 448 с.
3. Величковский Б.М. Когнитивная наука. Основы психологии познания в 2-х томах (том II) / Б.М. Величковский. - М.: Смысл: Издательский центр «Академия», 2006. - 432 с.
4. Даценко И. В. Влияние нейромидина на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт / И. В. Даценко, С.М. Кузнецова // Пробл. старения и долголетия. – 2007. – Т.16, № 1. — С. 55-61
5. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. - М.: Реальное время, 2003. - 324 с.
6. Міщенко Т.С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя / Т.С. Міщенко //Здоров'я України. - 2010. - №3 (14). - С.3-4.
7. Мищенко Т.С. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения / Т.С. Мищенко, Т.Г. Перцева // Укр. неврол. журн. - 2008. - №3 (8). - С. 4-13.
8. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н.Н.Петрищев, О.А.Беркович, Т.Д.Власов [и др.]

// Клин. лаб. диагност. - 2001. - №1. - С. 50-52.

9. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полинейропатии/ Д.И. Ромейко, И.К. Билодид, И.С. Пукита [и др.]// Медицинские новости. – 2009. – №6. – С. 82-85.
10. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids/ L.C. Green, D.A. Wagner, G. Glogowski [et al.] // *Analyt. Biochem.*- 1982.- Vol. 126.- P.131-138.
11. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // *Physiol. Bohemoslov.* - 1978. -Vol. 27, № 2. - P. 140-144.
12. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility / K.E. Sorensen , D.S. Celermajer , D.J. Spiegelhalter [et al.] // *Brit. Heart J.* – 1995. – Vol. 74. – P. 247-253.

РЕЗЮМЕ

Н.В.Пашковська, В.М.Пашковський
**ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ, ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ У
ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ПІД ВПЛИВОМ
ЛІКУВАННЯ НЕЙРОМІДИНОМ**

У хворих на діабетичну енцефалопатію вивчено особливості показників когнітивних функцій, церебральної гемодинаміки та функціонального стану ендотелію на тлі застосування у комплексному лікуванні Нейромідину.

Призначення Нейромідину у комплексному лікуванні хворих на діабетичну енцефалопатію зменшувало когнітивний дефіцит, дозволило покращити показники церебральної гемодинаміки та функціонального стану ендотелію.

Ключові слова: діабетична енцефалопатія, когнітивні функції, церебральна гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція, Нейромідин

SUMMARY

N.V. Pashkovska, V.M. Pashkovsky
**DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTIONS, CEREBRAL HEMODYNAMICS
AND ENDOTHELIAL FUNCTION INDICES OF PATIENTS WITH
DIABETIC ENCEPHALOPATHY UNDER INFLUENCE OF TREATMENT
WITH NEIROMIDINUM**

The indices of cognitive functions, cerebral hemodynamics and endothelial function in patients with diabetic encephalopathy under influence of treatment with Neiromidinum were studied.

Application Neiromidinum into complex treatment of patients with diabetic encephalopathy decreased of cognitive deficit, allowed to improve effectively cerebral hemodynamic and the function of vascular endothelium.

Key words: diabetic encephalopathy, cognitive functions, cerebral hemodynamic, endothelial function, Neiromidinum.

РЕЗЮМЕ

Н.В.Пашковская, В.М.Пашковский
**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИИ И
ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ
НЕЙРОМИДИНОМ**

У больных диабетической энцефалопатией изучены особенности показателей когнитивных функций, церебральной гемодинамики и функционального состояния эндотелия на фоне применения в комплексном лечении Нейромидина.

Назначение Нейромидина в комплексном лечении больных диабетической энцефалопатией способствовало уменьшению когнитивного дефицита, эффективно улучшало показатели церебральной гемодинамики и функционального состояния эндотелия.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, когнитивные функции, церебральная гемодинамика, эндотелиальная функция, Нейромидин.