© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-002.151:612.115:577.158:615.275.4Танакан

Г.Х.Мирсаева, Р.М.Фазлыева, Ф.Х.Камилов

ВЛИЯНИЕ ТАНАКАНА НА СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

G.Kh.Mirsaeva, R.M.Fazlyeva, F.Kh.Kamilov

EFFECT OF TANAKAN ON FREE RADICAL OXIDATION AND HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедры внутренних болезней № 3 и биохимии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

Целью исследования явилась оценка влияния танакана на липопероксидацию, систему гемостаза и клиническое течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Анализ полученных результатов показал, что включение танакана в комплексную терапию больных ГЛПС угнетает избыточное свободно-радикальное окисление и корригирует активность антиоксидантной защиты, а также способствует нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, снижению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, восстанавливает фибринолитическую активность крови.

Установлен положительный клинический эффект: танакан достаточно быстро восстанавливает азотовыделительную функцию почек, уменьшает частоту и продолжительность проявлений геморрагического синдрома, предупреждает развитие жизнеопасных осложнений (кровотечений, разрывов почек, острой почечной недостаточности с развитием анурии). За время лечения побочных реакций и непереносимости препарата не отмечалось.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные и фибринолитические механизмы действия танакана служат достаточным основанием применения его в комплексном лечении больных ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, перекисное окисление липидов, система гемостаза, танакан.

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the effect of Tanakan on lipid peroxidation, hemostasis system and clinical course of hemorrhagic fever in the renal syndrome (HFRS). An analysis of the data obtained has revealed that Tanakan used in complex treatment of patients with HFRS inhibits free radical oxidation and affects the intensity of the anti-oxidant protection. The using of Tanakan results in normalization of vascular-thrombocytic hemostasis, decreased intensity of intravascular blood coagulation and restoration of fibrinolytic blood activity.

Positive clinical effects of Tanakan have been also shown. It restores nitrogen excretory function of the kidneys, reduces the incidence and duration of manifestations of the hemorrhagic syndrome, prevents the development of grave complications (hemorrhages, rupture of the kidney, acute renal failure with the development of anuria). Neither adverse reactions nor agent intolerance have been observed during the course of treatment.

Thus, the antioxidative, hypocoagulative, and fibrinolytic mechanisms of action of Tanakan allow it to be used in complex treatment of patients with HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, lipid peroxidation, hemostasis system, Tanakan.

ВВЕДЕНИЕ

Специфическая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), как и многих других геморрагических лихорадок, находится на стадии разработки. В то же время специфическое лечение может быть эффективным лишь в стадии вирусемии, а пациенты, в большинстве случаев, поступают в клинику в разгаре заболевания. Все это и обосновывает поиск новых патогенетических средств лечения больных, что, в свою очередь, возможно лишь при всестороннем углубленном изучении патогенеза ГЛПС. Наши исследования, проведенные в этом направлении, показали, что значи-

тельные изменения в системе прооксидантно-антиоксидантного равновесия и, особенно, в их соотношении, является неотъемлемым компонентом патогенеза ГЛПС [8]. Установлено, что избыточное накопление продуктов липопероксидации и снижение активности антиоксидантной защиты (АОЗ) занимают одно из центральных мест в проявлении и прогрессировании геморрагического и почечного синдромов, развитии глубоких метаболических функциональных и морфологических нарушений жизненно важных органов, в том числе и почек.

Получены данные, свидетельствующие о двусторонней связи активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с нарушением системы гемостаза: усиление ПОЛ ведет к активации свертывания, активация свертывания сопровождается усилением ПОЛ.

Учитывая вышеизложенное, в комплексную терапию больных ГЛПС был включен антиоксидант танакан [22, 23, 25], обладающий реологическими [17, 27, 29, 31], гемодинамическими, метаболическими [18, 21] свойствами. Положительные результаты получены при лечении данным препаратом артериопатий нижних конечностей [15, 19, 20, 28], дисциркуляторной энцефалопатии, ишемии мозга [4, 33, 35, 36], дибетических невропатий [14] и артериопатий [28], ишемической болезни сердца [34].

Основанием для включения танакана в комплексную терапию больных ГЛПС явился и тот факт, что экстракт Гинкго Билоба Egb 761 содержит биологические флавоновые гликозиды (гинкголиды), которые, исходя из теоретических предпосылок, могут оказывать благоприятное воздействие на некоторые патофизиологические нарушения, возникающие при ГЛПС. Так, имеются экспериментальные данные о том, что гинкголиды оказывают стабилизирующее действие на мембраны клеток [24, 31], предохраняют субстанции клеток от гипоксического повреждения, опосредованного процессами свободно-радикального окисления [22, 23, 30, 32]. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о применении танакана в лечении вирусных заболеваний. Поэтому изучение эффективности танакана в комплексной терапии больных ГЛПС представляет как научный, так и практический интерес.

Целью работы явилась оценка влияния танакана на липопероксидацию, систему гемостаза и клиническое течение ГЛПС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 78 больных ГЛПС в возрасте от 16 до 49 лет, которые были распределены на 2 группы по 39 пациентов в каждой (29 среднетяжелой и 10 тяжелой формой заболевания). 1-й группе проводили общепринятую лекарственную терапию, включающую дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие и симптоматические средства. 2-я группа дополнительно получала танакан. Препарат назначался в доолигоанурическом или в первые 2 дня олигоанурического периода по 40 мг 3 раза в день. Курс лечения составлял 20 дней при среднетяжелой, 25 — при тяжелой форме ГЛПС, т. е. в течение всей продолжительности нахождения больного в клинике.

Диагноз верифицировался методом флюоресцирующих антител и считался достоверным при 4-х и более кратном возрастании титра антител во втором образце сыворотки.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Эффективность танакана в комплексном лечении больных ГЛПС оценивали по клиническим параметрам и результатам лабораторного исследования: учитывали длительность олигоанурического периода, частоту и продолжительность геморрагического диатеза, длительность болевого синдрома в поясничной области, частоту развития жизнеопасных осложнений, интенсивность процессов ПОЛ и внутрисосудистого свертывания крови, а также продолжительность гиперазотемии.

Показатели ПОЛ и АОЗ изучали в плазме крови путем определения в гептан-изопропанольном экстракте концентрации гидроперекисей, диеновых конъюгатов, кетодиенов по методу И.А.Волчегорского и соавт. [3], содержания ТБК-реагирующих веществ (малонового диальдегида) по методу И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили [12], активность каталазы по М.А.Королюк, Л.И.Ивановой [6], общей антиокислительной активности (АОА) по Е.Б.Спектор, А.А.Ананенко [11].

Для оценки состояния системы гемостаза определяли количество тромбоцитов аппаратом «Cobas micros», спонтанную агрегацию тромбоцитов (СПАТР) по методу В.А.Лапотникова, Л.М.Хараш [7], активность фактора Р4 пластинок по методу Л.А.Матвиенко и М.А.Котощиковой [5], фактор Виллебранда (ФВ) по методу С.И.Моисеева [9], растворимые фибринмономерные комплексы и ранние продукты деградации фибриногена (РФМК и РПДФ) по методу З.С.Баркагана и соавт. [2], а также суммарную фибринолитическую активность крови по методу В.А.Монастырского и соавт. [10].

Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. В работе применяли реактивы отечественного производства.

Исследование показателей осуществляли в динамике заболевания — в доолигоануриче-

ском, олигоанурическом, полиурическом периодах и периоде восстановленного диуреза.

Статистическую обработку материала проводили на ЭВМ по специально разработанной программе с применением критерия (t) Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование системы гемостаза и ПОЛ у больных 1-й и 2-й групп до назначения лечения выявило отсутствие статистических различий между показателями (p>0,05), что делало возможным проводить последующую сравнительную оценку влияния танакана на процессы пероксидации липидов и внутрисосудистое свертывание крови.

Включение танакана в комплексное лечение больных ГЛПС показало положительный клинический эффект и хорошую переносимость: за время лечения побочных реакций и непереносимости препарата не отмечалось.

Прежде всего следует отметить укорочение олигоанурического периода ГЛПС до 5,0±0,3 дней против 6,9±0,7 в 1-й группе (p<0,05), продолжительности гиперазотемии (p<0,05) и статистически значимое снижение содержания азотистых шлаков в сыворотке крови в разгаре почечного синдрома, т. е. танакан способствовал более быстрому восстановлению азотовыделительной способности почек. Больные отмечали уменьшение головных болей, улучшение сна, аппетита и исчезновение других симптомов интоксикации уже на 4—5-й дни лечения.

Танакан оказывал влияние на динамику и частоту проявлений геморрагического синдрома. Так у больных, принимавших танакан, геморрагическая сыпь на коже определялась в среднем в течение 5,6±0,4 дней против 8,7±0,6 дней в 1-й группе при среднетяжелой форме заболевания (p<0,05); 6,2±0,8 дней против 10,2±1,0 дней (p<0,05) — у пациентов тяжелой формой ГЛПС. При этом геморрагическая сыпь в этой группе встречалась на 28—32% реже, чем на фоне общепринятой терапии, кровоизлияния в склеры — на 6—10%, кровоизлияний на местах инъекций не было. Макро- и микрогематурия также встречалась гораздо реже: макрогематурия — почти в 2 раза, микрогематурия — в 1,3—1,5 раза.

Положительный эффект лечения танаканом больных ГЛПС можно отметить и при сравнении частоты развития жизнеопасных осложнений. Инфекционно-токсический шок наблюдался у 5 пациентов против 9 в 1-й группе; острая почечная недостаточность, вызывавшая необходимость гемодиализа на фоне терапии танаканом, не была, а в 1-й группе 3 больных были переведены в отделение гемодиализа, где проведена гемодиафильтрация.

Развития таких осложнений как кровотечения, разрывы почек не наблюдалось, а среди пациентов, не получавших танакан, кровотечения различной интенсивности были у 4, которые купированы методами консервативной терапии.

Сравнительная характеристика влияния общепринятой лекарственной терапии и танакана на показатели перекисного окисления липидов, активность ферментативной и общей антиоксидантной активности у больных ГЛПС показала, что общепринятая лекарственная терапия не нормализовала уровни продуктов ПОЛ на всех этапах окисления (табл. 1). Включение антиоксиданта танакана в комплексную терапию больных ГЛПС ограничивало процессы липопероксидации на всех уровнях с нормализацией к концу лечения в стационаре (p>0,05).

Кроме того установлено, что танакан в комплексной терапии больных ГЛПС оказывает влияние на внутрисосудистое свертывание крови (табл. 2). Результаты лечения больных среднетяжелой формой ГЛПС показали, что к концу сроков лечения в клинике показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолитической активности крови, а также вязкие свойства крови нормализовались (p>0,05). У пациентов же тяжелой формой заболевания концентрация одного из маркеров внутрисосудистой коагуляции — РФМК и РПДФ — хотя и значительно снижалась, но к концу лечения при полном клиническом выздоровлении больного не нормализовалась (p<0,05): значение их было в 3,2 раза ниже, чем в 1-й группе. Что касается остальных параметров системы гемостаза, то они практически не отличались от нормальных (p>0,05).

Таким образом, применение танакана в комплексной терапии больных ГЛПС способствует нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, снижению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, приводит к более выраженному снижению вязких свойств крови, восстанавливает фибринолитическую активность, а также угнетает избыточное свободно-радикальное окисление и корригирует активность антиоксидантной защиты, т. е. влияет на основные механизмы патогенеза ГЛПС. Танакан, обладая свойствами «ловушки» радикалов и супероксиддисмутазной активностью, влияет на состояние гемокоагуляции через активацию тромбоцитов, тем самым доказывая взаимосвязь между перекисным окислением липидов и гемостазом. В тоже время танакан улучшает клинические показатели: достаточно быстро восстанавливает азотовыделительную способность почек, уменьшает частоту и продолжительность про-

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (1-я группа) и лечения танаканом (2-я группа; $\bar{X}\pm m$)

Показатель	Контроль	1-я группа				2-я группа			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Гептановая фаза	1,44±0,12	2,25±0,09**	2,28±0,08**	2,37±0,07**	2,17±0,18**	2,25±0,09**	2,01±0,06***	1,99±0,09***	1,82±0,01***
Гидроперекиси (Ед/мл)									
Диеновые конъюгаты (Ед/мл)	1,21±0,08	2,11±0,11**	2,25±0,12**	2,24±0,1**	1,93±0,05**	2,11±0,11**	1,91±0,05***	1,63±0,04***	1,32±0,08****
Сопряженные триены и кетодиены (Ед/мл)	0,16±0,04	0,36±0,05**	0,55±0,08**	0,53±0,07**	0,38±0,04**	0,36±0,05**	0,41±0,02	0,33±0,03***	0,19±0,03****
Изопропанольная фаза	4,99±0,25	5,24±0,19	5,11±0,15	5,14±0,16	5,09±0,12	5,24±0,19	5,08±0,18	5,06±0,15	5,01±0,19
Гидроперекиси (Ед/мл)									
Диеновые конъюгаты (Ед/мл)	3,42±0,17	4,35±0,21**	4,72±0,26**	3,95±0,16**	3,78±0,09*	4,35±0,21**	3,91±0,21***	3,71±0,25	3,45±0,19
Сопряженные триены и кетодиены (Ед/мл)	1,56±0,03	1,73±0,04*	1,66±0,02*	1,77±0,03**	1,65±0,04	1,73±0,04*	1,59±0,05	1,55±0,03****	1,55±0,04****
МДА (нмоль/л)	2,6±0,05	3,95±0,16**	3,94±0,15**	3,68±0,21**	3,89±0,09**	3,95±0,16**	2,81±0,15***	2,7±0,11***	2,6±0,13***
Каталаза (мкмоль/мл· мин)	2,05±0,15	1,35±0,07**	1,47±0,08**	1,84±0,11*	1,84±0,09*	1,35±0,07**	1,93±0,19***	2,13±0,09***	2,12±0,12
Антиокислительная активность плазмы (%)	42,1±1,2	34,1±0,4**	35,2±2,2**	38,2±1,4*	39,2±1,7*	34,1±0,4**	38,9±0,7	43,3±1,5****	43,6±1,7

Примечание: I — доолигоанурический, II — олигоанурический, III — полиурический периоды, IV — период восстановленного диуреза;

* — достоверность различий по сравнению с контролем $p<0,05$;

** — достоверность различий по сравнению с контролем $p<0,001$;

*** — различия достоверны по сравнению с 1-й группой $p<0,05$;

**** — различия достоверны по сравнению с 1-й группой $p<0,05$, но не достоверны с контролем $p>0,05$.

Таблица 2

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (1-я группа) и дополнительного лечения танаканом (2-я группа; $\bar{X}\pm m$)

Показатели	Контроль	1-я группа			2-я группа		
		Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза	Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза
Количество тромбоцитов ($\cdot 10^9$/л)	236,0±7,5	176,0±2,6*	187,8±4,9*	196,7±2,8*	195,5±3,7***	224,9±3,6***	235,2±3,8***
СПАТР (%)	11,0±1,4	35,0±2,2*	26,7±2,2*	18,2±1,0*	25,88±4,08**	17,04±3,3***	11,98±2,59***
Фактор P_4 тромбоцитов (%)	37,0±2,0	74,3±0,7*	63,8±1,0*	52,8±0,6*	65,41±5,03*	55,07±3,84***	43,76±4,27***
Фактор Виллебранда (ед/экс)	0,069±0,008	0,260±0,017*	0,202±0,017*	0,154±0,015*	0,204±0,05*	0,145±0,14*	0,077±0,02***
РФМК и РПДФ (мкг/мл)	5,0±1,0	53,6±4,5*	25,5±2,7*	21,3±4,8*	32,0±4,7***	13,5±2,7***	7,2±1,4***
ФАК (%)	96,0±10,0	31,2±1,5*	50,7±1,9*	64,3±1,9*	49,6±8,5***	64,9±4,6***	80,6±8,9***

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контролем $p<0,001$;

** — достоверность различий по сравнению с контролем $p<0,01$;

*** — различия достоверны по сравнению с 1-й группой.

явлений геморрагического синдрома, предупреждает развитие жизнеопасных осложнений (кровотечений, разрывов почек, острой почечной недостаточности с развитием анурии). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения танакана в комплексную терапию больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что фармакологическая эффективность танакана определяется несколькими активными компонентами. Антиоксидантные свойства препарата объясняются наличием в нем флавоноидных гликозидов, которые являются «ловушками» свободных радикалов. Кроме того, из листьев Ginhgo biloba выделена супероксиддисмутаза [1]. Танакан оказывает влияние на процессы обмена веществ в клетке, реологические свойства крови, микроциркуляцию [17, 26, 27, 29]. Показано, что он стимулирует как NO. -, так и простагландин I_2 опосредованную дезагрегацию тромбоцитов. В тоже время танакан содержит компонент, обладающий свойствами антагониста, активирующего тромбоцитарный фактор, что также может вносить свой вклад в снижение агрегации тромбоцитов [4, 23, 24, 31].

Танакан действует на ишемизированные участки ткани благодаря восстановлению тонуса мелких артерий, усиливает действие норадреналина и стимулирует адренергическую вазомоторную регуляцию [16, 17], увеличивает резистентность стенок капилляров и снижает их гиперпроницаемость [27,29], восстанавливает венозный отток, следствием чего является выведение продуктов метаболизма [17]. Имеются экспериментальные данные о том, что гинкголиды, входящие в состав танакана, благодаря стабизизирующему действию на мембраны, тормозят гиперагрегацию эритроцитов (anti — sludge effect), оказывают ингибирующий эффект на три субстанции, способствующих гиперагрегации тромбоцитов; АДФ, тромбин, коллаген [24, 31], улучшая тем самым реологические свойства крови и микроциркуляцию [17, 26, 27, 29]. Танакан оказывает влияние на процессы клеточного метаболизма: улучшает усвоение глюкозы и кислорода [21], которые стимулируют процесс аэробного гликолиза, а значит синтез АТФ, нормализует соотношение лактат/пируват [18], предохраняет мембраны клеток от гипоксического повреждения [22, 23, 25, 30, 32]. Танакан является ингибитором цепного свободно-радикального окисления и препятствует перекисному окислению липидов клеточных мембран, улавливает гидроксильные и супероксидные радикалы [25].

На основании вышеизложенных фактов можно заключить, что танакан блокирует ключевые механизмы развития ГЛПС: нормализуя уровень продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной защиты устраняет патологическое воздействие свободнорадикальных продуктов на клетки крови. В тоже время танакан выполняет защитную функцию в отношении эндотелия сосудов, локализация которого делает его первой мишенью для активированных кислородных молекул, циркулирующих в плазме крови. Благодаря ангиопротекторной активности препарата у больных ГЛПС восстанавливается нарушенный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Влияние на другие звенья гемостаза (замедление коагулирующего потенциала крови и активация системы фибринолиза), видимо, связано также и с его антиоксидантной активностью. Корригирующий эффект танакана на внутрисосудистое свертывание крови связан с воздействием на мембраны кровяных клеток: он ослабляет их взаимосвязь между собой и способствует уменьшению освобождения факторов свертывания, тем самым улучшая также и реологические свойства крови. Все это улучшает микроциркуляцию в органах и тканях, нарушения которой имеют место при ГЛПС.

Следовательно, применение танакана в комплексной терапии больных ГЛПС является патогенетически обоснованным. Кроме того, положительный клинический эффект танакана, снижение риска развития осложнений также оправдывает включение его в арсенал лечебных мероприятий ГЛПС.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные, фибринолитические механизмы действия танакана служат достаточным обоснованием применения его в комплексном лечении больных ГЛПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ГЛПС танакан существенно снижает активность липопероксидации, способствует активации антиоксидантной защиты.

2. Танакан в комплексной терапии больных ГЛПС корригирует нарушенный гемостаз: нормализует его сосудисто-тромбоцитарное звено, активирует фибринолиз и снижает активность внутрисосудистого свертывания крови.

3. Использование танакана в комплексной терапии больных ГЛПС оказывает выраженный клинический эффект: ускоряет восстановление азотовыделительной способности почек, уменьшает частоту и продолжительность проявлений геморрагического синдрома, предупреждает и уменьшает риск развития жизнеопасных осложнений (кровотечений, разрывов почек, острой почечной недостаточности с анурией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балашова Т.С., Кубатиев А.А. Влияние танакана на ПОЛ крови и агрегационные свойства тромбоцитов у больных инсулинозависимым сахарным диабетом // Тер. арх.—1998.—Т. 70, № 2.—С. 49–54.

2. Баркаган З.С., Момот А.П., Черкашин Т.В. и др. Методика, толкование и клиническое значение теста склеивания стафилококков // Лаб. дело.—1988.—№ 11.—С. 7–11.

3. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов авторов к определению продуктов окисления липидов в гептан-изопропанольном экстракте крови // Вопр. мед. химии.—1989.—№ 1.—С. 127–130.

4. Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность лечения ишемии мозга, обусловленной изменениями в магистральных артериях головы, с использованием препарата "Танакан" (Egb) // Врач. дело.—1998.—№ 6.—С. 125–127.

5. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза.—Минск: Медицина, 1983.—С. 118–119.

6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.—1988.—№ 1.—С. 16–19.

7. Лапотников В.А., Хараш Л.М. Возможности метода определения спонтанной агрегации тромбоцитов // Военно-мед. журн.—1982.—№ 6.—С. 66–67.

8. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х. О роли перекисного окисления липидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 4.—С. 32–36.

9. Моисеев С.И. Особенности изменений микроциркуляторного гемостаза при коронарном атеросклерозе (стенокардии напряжения) и основных факторах риска: Дис. ... канд. мед. наук.—1987.—С. 57–59.

10. Монастырский В.А., Гайда А.В., Даныш Т.В. и др. Новые методы исследования системы плазмина с использованием азофибрина // Лаб. дело.—1988.—№ 10.—С. 49–53.

11. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови // Лаб. дело.—1984.—№ 2.—С. 26–28.

12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 66–68.

13. Степанов В.П. Состояние калликреин-кининовой системы сыворотки крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Куйбышев, 1983.—21 с.

14. Строков И.А., Смирнова В.Ю., Мясоедов С.Л., Иванова Л.П. Применение танакана у больных с диабетической невропатией // «Человек и лекарство»: Тез. докл. IV Рос. национ. конгр.—М., 1997.—С. 123.

15. Ambrosi C., Bourde C. Nouveaute therapeutique medicale dans les arteriopathies des membres inferieurs: Tanakan. Essai clinique et etude par des cristaux liquides // GMF.—1975.—Vol. 82, № 6.—P. 628–633.

16. Auguet M., Clostre F. Effects of Ginkgo biloba on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli // Gen. Pharmacol.—1982.—Vol. 13.—P. 169–171.

17. Auguet M., Clostre F., Braguet P. Effects of Ginkgo biloba extract on rabbit isolated blood vessels // Cerebral ischemia / Eds. A.Bes, P.Braguet, R.Paoletti, B.K.Siesjo.—Amsterdam: Elsevier, 1984.—P. 347–354.

18. Auguet M., Clostre F. Base pharmacologiques de l'impact vasculaire de l'extrait de Ginkgo biloba // Presse Med.—1986.—Vol. 15, № 31.—P. 1524–1528.

19. Bauer U. Etude clinique de l'Egb 761 dans l'arterite des membres inferieurs. Essai a double issu face au placebo sur 6 mois // Arzneimittelforschung.—1984.—Bd. 34, № 6.—P. 716–720.

20. Bauer U. Traitement au long cours de l'insuffisance arterielle peripherique par l'extrait de Ginkgo biloba (Egb 761), une resherche sur 3 ans // Vasa (suppl.).—1986.—Vol. 15.—P. 26.

21. Bruel A. Effect of Ginkgo biloba extract on glucogen synthesis of cultured smooth muscle cells from pig aorta // Pharmacol.—1989.—Vol. 21.—P. 421–429.

22. Culcase M., Pietri S., Carriere I. et al. Electron-Spin resonance study of the protective effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on reperfusion-induced-free-radical generation associated with plasma ascorbate consumption during open-heart surgery in man // Advances in Ginkgo biloba extract research: Ginkgo biloba extract (EGb 761) as a free-radical scavenger: Proceeding of the International Symposium.—Paris: Elsevier, 1992.—P. 153–162.

23. De Feudis F.V. Ginkgo biloba extract (EGb 761). Pharmacological activities and clinical applications. Paris: Elsevier, 1991.

24. Ernst E., Matrai A. Haemorheologische in vitro effecte von Ginkgo biloba // Herz. Kreislauf.—Bd. 18.—S. 358–360.

25. Gardes-Albert M. EGb 761 scavenger effect against OH and O_2 — free radicals. A radiolysis study // Free radical biology and medicine.—1990.—Vol. 9, suppl. 1.—P. 190.

26. Koltringer P., Eber O., Lind P. et al. Mikrozirkulation und viskoelastizitat des vollblutes unter Ginkgo biloba extrakt. Eine plazebokontrollierte randomisierte Doppelblind-Studie // Perusion.—Bd. 1.—S. 28–30.

27. Lagrue G. Oedemes cycliques idiopathiques. Role de l'hyperpermebilite capillaire et correction par l'extrait de Ginkgo biloba // Presse Med.—1986.—Vol. 15, № 31.—P. 1550–1553.

28. Le Devehat C., Lemoine A., Zoubenco C., Cirette B. Etude du Tanakan dans les arteriopathies diabetiques distales. Etude critique dans explorations fonctionnelles // Mises. Jour. Cardiologiques.—1980.—Vol. 9, № 9.—P. 1–8.

29. Marcy R. Rapport d'expertise biloba pharmacologique (EGb 761). Document Ipsen. Paris, 1981.

30. Pincemail J., Dupuis M., Nasr C. et al. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract // Eperientia.—1989.—Vol. 45.—P. 708–712.

31. Priot M.T. Etude pratique dans le service Dechavanne a Lyon visant a determiner les effects du Tanakan sur l'agregation de plaquettes humaines in vitro.—Paris: Ipsen Report, 1980.

32. Roncin J.Ph., Schwartz F., D'Arbigny P. EGb 761 control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure // Aviation, Space, and Environmental Medicine.—1996.—Vol. 67, № 5.—P. 445–452.

33. Spinnewyn B., Blavet N., Clastre F. Effects du Ginkgo biloba sur l'ischemie cerebrale experimentale chez la gerbille // Presse Med.—1986.—Vol. 15.—P. 1511–1515.

34. Stucker O., Pons C., Duverger J. P. et al. Cardiovascular effect of Ginkgo biloba Extract (EGK 761) // Proceedings of the International Symposium.—Marlow, 1993.—P. 31–38.

35. Taillandier J., Ammar A., Rabourdin J.P. et al. Ginkgo biloba extract in the treatment of cerebral disorder due to aging. Longitudinal multicenter double blind study versus placebo // Ginkgo biloba. Recent in pharmacology and clinic.—Heiderberg: Springer Verlag, 1988.—№ 4.—P. 291–301.

36. Volberg G., Schenk N., Schmidt U. Wirksamkeit eines neuen Ginkgo-biloba-extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler Insuffizienz // Herz. Gefab.—1989.—Bd. 9.—S. 936–941.

Поступила в редакцию 04.07.2001 г.