

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА “МЕКСИДОЛ” ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.И.Нечипуренко, Л.А.Василевская,
Т.В.Грибоедова, Н.Ю.Щербина, Ю.И.Мусиенко

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск

Мексидол в раннем постишемическом периоде на модели локальной ишемии мозга у кроликов уменьшал ПОЛ, увеличивал активность антиоксидантных ферментов и усиливал транспорт кислорода к мозговой ткани, мозговую и внутрикочную гемодинамику. Полученные данные подтверждают выраженное нейропротекторное действие мексидола.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, церебральная микрогемодинамика, кислотно-основное состояние, перекисное окисление липидов, мексидол

Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза имеют тенденцию к росту, омоложению, сопряжены с тяжелым клиническим течением, высокими показателями инвалидности и смертности. Поиск новых подходов к терапии острого ишемического инсульта является одной из актуальных проблем экспериментальной и клинической неврологии.

Развитие ишемии головного мозга — мультифакториальный патофизиологический процесс, включающий снижение энергопродукции с нарушением активного транспорта разных ионов через мембраны, отклонения в функции эксайто-токсических медиаторов возбуждения в структурах мозга, возрастание уровня ионизированного кальция в нейроне. На фоне развивающегося метаболического ацидоза происходят гиперпродукция свободных радикалов и активация реакций оксидантного стресса [4,6,7]. Ацидоз угнетает метаболические процессы и ионный транспорт, способствует развитию клеточного отека, а также оказывает цитотоксическое действие, изменяя физико-химические свойства мембран нейронов и сосудистого эндотелия, усугубляемое активацией реакций свободнорадикального окисления [10,12,14]. Совокупность этих патофизиологических реакций приводит к развитию инфаркта головного мозга.

Одной из ключевых в жизнеобеспечении организма является система транспорта O_2 . Изучение сосудистой патологии головного мозга с

применением современных методов неинвазивного исследования мозгового метаболизма показало, что в ряде случаев степень утилизации O_2 тканью мозга имеет большее значение, чем скорость и величина кровотока [11]. Допуская, что такие составляющие системы транспорта кислорода, как легочный газообмен и система кровообращения, остаются относительно постоянными, можно считать, что обеспечение тканей O_2 зависит от кислородтранспортной функции крови (КТФК), в частности, от сродства гемоглобина к O_2 , которое определяет положение кривой диссоциации оксигемоглобина и уровень P_{50} [7].

Фармакологическая коррекция ишемии головного мозга должна включать препараты, воздействующие на ключевые звенья ее патогенеза. Одним из таких средств является мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), относящийся к группе синтетических антиоксидантов. Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов на нейрональном и сосудистом уровнях. Он является ингибитором свободнорадикальных процессов, ПОЛ, активизирует СОД, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, активизирует энергосинтетические функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке. Мексидол оказывает церебропротекторное, ноотропное, противогипоксическое, вегетотропное действие, улучшает мозговое кровообращение, ингибирует

агрегацию тромбоцитов, снижает уровень общего холестерина, оказывает антиатеросклеротическое действие [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния мексидола на показатели церебральной микрогемодинамики (МГД), ПОЛ, кислотно-основного состояния (КОС), КТФК, параметры массопереноса O_2 у кроликов после моделирования локальной ишемии головного мозга (ЛИГМ).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 48 белых кроликах массой 2.8-3.5 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. ЛИГМ создавали в остром эксперименте путем билатеральной окклюзии обеих сонных артерий продолжительностью 3 ч. Кролики контрольной группы лечения не получали. Мексидол (5% раствор) вводили из расчета 5 мг/кг ежедневно внутримышечно.

Показатели церебральной МГД: среднюю частоту, мощность спектра флуктуаций интенсивности спекл-поля и коэффициент асимметрии спектра, сформированного лазерным излучением, рассеянным пиллярными сосудами мягкой мозговой оболочки, исследовали спекл-оптическим способом после трепанации черепа и удаления твердой мозговой оболочки. Спектры регистрировали в 3 точках. Запись аналогичных спекл-оптических параметров каждой МГД проводили в 4 зонах после депиляции кожных покровов: в верхней точке уха и у его основания слева и справа. Расчет спектра производили в диапазонах 1-1000 и 50-1000 Гц с реализацией по 4096 точкам.

Показатели КОС и КТФК в венозной крови определяли с помощью газоанализатора "ABL-50" ("Radiometer"). Анализ КОС крови заключался в исследовании актуальной кислотности крови (рН), парциального давления CO_2 (P_{CO_2}), содержания гидрокарбонатных ионов (HCO_3^-), актуального дефицита или избытка буферных оснований (АВЕ), концентрации общей углекислоты

(tCO_2). Для оценки КТФК исследовали парциальное давление O_2 (P_{O_2}) и сатурацию гемоглобина (So_2). Изучение КТФК включало анализ сродства гемоглобина к O_2 и кривой диссоциации оксигемоглобина, которая отражает нелинейную зависимость насыщения гемоглобина O_2 от P_{O_2} . Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина, а следовательно, и сродства гемоглобина к O_2 , является показатель $p50_{реал}$, который находили расчетным методом. Он отражает напряжение O_2 в крови, при котором гемоглобин насыщен O_2 на 50%. Кривую диссоциации оксигемоглобина строили по уравнению Хилла [9].

Активность процессов ПОЛ измеряли по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП). Активность глутатионпероксидазы (ГП) определяли по уровню восстановленного глутатиона (GSH) [3].

Влияние мексидола на состояние кислородного обмена головного мозга у кроликов изучали на модели ЛИГМ. Внутривенно мексидол вводили животным однократно за 10 мин до создания ишемии. Показатели оксигенации головного мозга измеряли на париетальной коре в исходном состоянии, через 3 ч после создания ишемии и через 2 ч от начала реперфузии.

Дыхательную активность головного мозга и транспорт O_2 исследовали по методу [8]. Проводили компьютерную запись кинетических кривых поглощения O_2 тканью. Рассчитывали максимальную скорость тканевого дыхания, эффективную константу транспорта O_2 в тканях и стационарный уровень P_{O_2} .

Данные обработаны методом вариационной статистики с использованием t критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 5-е сутки после моделирования ЛИГМ развился смешанный ацидоз с преобладанием метаболического компонента (табл. 1). Отмечены снижение рН и гидрокарбонатного буфера, вы-

Таблица 1. Показатели КОС крови у интактных кроликов после моделирования ЛИГМ и курса мексидола ($\bar{X} \pm s_x$)

Группа, срок исследования	рН	АВЕ, ммоль/л	HCO_3^- , ммоль/л	P_{CO_2} , мм рт. ст.	tCO_2 , ммоль/л
Интактные кролики (n=15)	7.37±0.01	-1.2±1.3	21.0±1.2	50.4±1.0	22.7±1.2
ЛИГМ без лечения, 5-е сутки (n=8)	7.28±0.03*	-6.3±1.5*	15.6±1.2***	56.8±1.2*	17.0±1.4*
ЛИГМ+мексидол, 5-е сутки (n=6)	7.31±0.02*	-5.2±0.9*	17.0±0.8*	48.8±1.8*	19.1±1.3

Примечание. Здесь и в табл. 2-5: * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ по сравнению с интактными кроликами, * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ по сравнению с группой без лечения.

Таблица 2. Показатели КТФК у интактных кроликов после моделирования ЛИГМ и курса мексидола ($\bar{X} \pm s_x$)

Группа, срок исследования	Po ₂ , мм рт. ст.	p50 _{реал} , мм рт. ст.	So ₂ , %
Интактные кролики (n=15)	40.6±1.8	35.4±1.3	65.0±0.5
ЛИГМ без лечения, 5-е сутки (n=6)	48.1±1.3*	42.9±1.7*	73.4±0.5***
ЛИГМ+мексидол, 5-е сутки (n=6)	45.3±1.4***	39.2±1.5	70.9±1.9***

раженный дефицит буферных оснований. Уровень Pco₂ существенно вырос, что указывает на недостаточность компенсаторных процессов за счет дыхательного звена КОС крови животных.

Курс мексидола незначительно влиял на состояние метаболического ацидоза, развивающегося при экспериментальной церебральной ишемии. Тенденция к снижению дефицита буферных оснований возникла за счет развития компенсаторной респираторной реакции, которая характеризуется снижением Pco₂, тогда как метаболический компонент не изменялся по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Po₂ и So₂ достоверно не изменялись по сравнению с данными контрольной группы и отличались от показателей у интактных животных (табл. 2). Отмечена тенденция к снижению p50_{реал} по сравнению с данными на 5-е сутки после моделирования ЛИГМ без лечения, что свидетельствует о возрастании сродства гемоглобина к O₂ со сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево.

Трехчасовая ишемия у кроликов вызывала активацию процессов ПОЛ — увеличение уровня ТБК-АП на 35.7% и диеновых конъюгатов на 17.6% по сравнению с исходными данными (табл. 3).

Активность ГП изменялась в зависимости от ее первоначального уровня: при низком (менее 70 ммоль GSH/л×мин⁻¹) уровне в ходе ишемии активность ГП возрастала, а при высоком (более 70 ммоль GSH/л×мин⁻¹) — снижалась, однако ее средние значения не отличались от показателей интактных животных. К 5-м сут-

кам в контрольной группе отмечалось снижение уровня ТБК-АП до исходных значений, содержание диеновых конъюгатов было в пределах нормы и наблюдалась тенденция к активации ГП по сравнению с интактными кроликами. После лечения мексидолом содержание диеновых конъюгатов и ТБК-АП существенно уменьшалось, отмечалась значительная реактивация ГП. Вследствие активации антиоксидантного звена и подавления свободнорадикальных процессов прооксидантный индекс после лечения мексидолом снижался на 43% по сравнению с таковым у кроликов контрольной группы (табл. 3).

При изучении церебральной МГД выявлено, что на 5-е сутки после моделирования ЛИГМ значительно снижались амплитудные характеристики спектрограммы (42-39%) в разных диапазонах частот, возрастал коэффициент асимметрии и несколько увеличивалась частота спектра, что связано с ухудшением функционального состояния микрососудов поверхностных структур головного мозга в условиях его гипоксии (табл. 4).

Применение антиоксидантного препарата “Мексидол” у кроликов с ЛИГМ вызывало тенденцию к умеренному увеличению мощности спектра до 22% (диапазон частот 1-1000 Гц) по сравнению с контрольной группой. Средняя частота спектра нормализовалась, что выражалось в снижении этого показателя на 25-16% соответственно полосам пропускания 1-1000 и 50-1000 Гц в сравнении с таковым у кроликов, не получавших лечение. В соответствии с изменениями параметров средней частоты коэффи-

Таблица 3. Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы у интактных кроликов после моделирования ЛИГМ и курса мексидола ($\bar{X} \pm s_x$)

Показатель	Интактные кролики (n=12)	ЛИГМ, 3 ч (n=12)	ЛИГМ без лечения, 5-е сутки (n=9)	ЛИГМ+мексидол, 5-е сутки (n=5)
ДК, усл. ед/мл	1.25±0.12	1.47±0.17	1.32±0.17	0.84±0.05**
ТБК-АП, усл. ед/мл	0.028±0.001	0.038±0.003*	0.025±0.003	0.018±0.002*°
ГП, ммоль GSH/л ⁻¹ ×мин ⁻¹	75.5±4.2	72.8±4.1	82.3±3.1	89.5±4.8*°
ДК/ГП	1.86±0.19	2.17±0.38	1.66±0.24	0.94±0.32*°

Примечание. ДК — диеновые конъюгаты. °p<0.01 по сравнению с 3-часовой ЛИГМ.

Таблица 4. Церебральная МГД у интактных кроликов после моделирования ЛИГМ и курса мексидола ($\bar{X} \pm s_x$)

Группа, срок исследования	Спекл-оптические показатели		
	средняя частота спектра	мощность спектра	коэффициент асимметрии спектра
Частотный диапазон 1-1000 Гц			
интактные кролики (n=15)	292±11	6934±849	0.28±0.02
ЛИГМ без лечения, 5-е сутки (n=15)	335±9*	4025±443*	0.37±0.03**
ЛИГМ+мексидол, 5-е сутки (n=9)	252±8****	4909±796**	0.21±0.01****
Частотный диапазон 50-1000 Гц			
интактные кролики (n=15)	351±10	5615±652	0.40±0.03
ЛИГМ без лечения, 5-е сутки (n=15)	389±8*	3419±272*	0.52±0.03
ЛИГМ+мексидол, 5-е сутки (n=9)	325±5*****	3609±523**	0.34±0.01*****

коэффициент асимметрии спектра за счет вклада низкочастотных колебаний снижался на 43-35% в разных диапазонах частот.

Изучена динамика функционального состояния кожной микрогемодинамики в разные сроки после моделирования ЛИГМ. Через 7-10 мин после снятия зажимов с сонных артерий отмечалась тенденция к возрастанию амплитудных характеристик спектра на 45-71% на вершине уха и на 20-38% в области его основания в разных частотных диапазонах (табл. 5). На 2-е сутки после моделирования ЛИГМ средняя частота спектров, регистрируемых в большинстве исследуемых точек, продолжала увеличиваться (до 19% у основания уха, диапазон 1-1000 Гц), однако мощность спектра значительно уменьшалась (табл. 4).

В диапазоне частот 1-1000 Гц мощность спектра снизилась на 33-50%, а в полосе пропускания 50-1000 Гц — на 27-44% соответственно точкам регистрации на вершине и у основания уха по сравнению с показателями интактных кроликов. На 5-е сутки постишемического периода ЛИГМ отмечалась тенденция к восстановлению кожного кровотока, что сопровождалось некоторым увеличением мощности спектра до 19% и постепенным снижением средней частоты спектра по сравнению с данными, выявленными на 2-е сутки после восстановления кровотока. Однако в эти сроки наблюдения показатели кожной МГД существенно отличались от таковых у интактных животных.

Следовательно, изменения спекл-оптических показателей кожного кровотока через 7-10 мин

Таблица 5. Характеристика кожного кровотока в области вершины (числитель) и оснований (знаменатель) уха у интактных кроликов после моделирования ЛИГМ и курса мексидола ($\bar{X} \pm s_x$)

Группа, срок исследования	Частотный диапазон 1-1000 Гц			Частотный диапазон 50-1000 Гц		
	средняя частота спектра	мощность спектра	коэффициент асимметрии спектра	средняя частота спектра	мощность спектра	коэффициент асимметрии спектра
Интактные кролики (n=14)	<u>255.0±10.6</u> 281±8	<u>2525±309</u> 3172±246	<u>0.250±0.016</u> 0.280±0.015	<u>352.0±7.9</u> 360±3	<u>1775±124</u> 2426±116	<u>0.420±0.021</u> 0.430±0.021
ЛИГМ, 3 ч (n=14)	<u>256.0±19.6</u> 307±17	<u>3668±1065</u> 3829±1056	<u>0.210±0.029</u> 0.310±0.035	<u>325±14</u> 361±9	<u>3041±762</u> 3350±853	<u>0.330±0.036**</u> 0.430±0.026
ЛИГМ, 2-е сутки (n=14)	<u>309.0±22.8**</u> 335±11***	<u>1607±285**</u> 1592±206***	<u>0.250±0.047</u> 0.29±0.04	<u>351±14</u> 375±10	<u>1301±192**</u> 1361±180***	<u>0.400±0.062</u> 0.410±0.034
ЛИГМ, 5-е сутки (n=14)	<u>271.0±16.9</u> 293±22	<u>1888±585</u> 1893±412**	<u>0.240±0.035</u> 0.300±0.046	<u>358±14</u> 350±16	<u>1315±398</u> 1538±361**	<u>0.440±0.045</u> 0.410±0.044
ЛИГМ+мексидол, 5-е сутки (n=36)	<u>237.0±8.6</u> 232±4*****	<u>6244±340*****</u> 14571±564*****	<u>0.220±0.013</u> 0.20±0.06	<u>345.0±6.6</u> 341±4***	<u>4092±256*****</u> 9732±352*****	<u>0.400±0.017</u> 0.380±0.009**

Примечание. В опытной группе с мексидолом приведено число зарегистрированных кривых.

Таблица 6. Дыхательная активность тканей головного мозга кроликов и степень его оксигенации после моделирования ЛИГМ ($\bar{X} \pm s_x$)

Показатель	Исходные значения	ЛИГМ, 3 ч	Реперфузия, 15 мин	Реперфузия, 2 ч
Максимальная скорость тканевого дыхания, мм рт. ст./мин	306±16 (n=29)	283±16 (n=32)	286±11 (n=25)	264±11* (n=28)
Константа транспорта O ₂ в тканях, мин ⁻¹	2.04±0.11 (n=29)	1.87±0.11 (n=33)	1.90±0.08 (n=29)	1.76±0.10* (n=28)
Стационарный уровень Po ₂ , мм рт. ст.	38.1±3.5 (n=30)	34.6±3.3 (n=29)	36.9±3.1 (n=25)	50.6±3.1* (n=29)

Примечание. Здесь и в табл. 7: * $p < 0.05$ по сравнению с исходными данными; n — число записанных кинетических кривых.

после 3-часовой ЛИГМ свидетельствуют о связанной с реперфузией активацией микрогемодинамики в этот период. Динамика последующих изменений отражает ухудшение кожной МГД, причем наиболее лабильным параметром является мощность спектра, ее сдвиги более выражены. Отмечаемое к 5-м суткам постепенное восстановление кожного кровотока, обусловленное, вероятно, развитием компенсаторных механизмов вазомоторной регуляции, не приводит к его полной нормализации.

Сравнительный анализ состояния кожной МГД у оперированных животных контрольной группы и кроликов с ЛИГМ после курсового применения в качестве антиоксиданта мексидола показал, что средняя частота и коэффициент асимметрии спектра у животных опытной группы на фоне терапии снижались и существенно не отличались от таковых у интактных кроликов (табл. 5). Мощность спектра у животных с ЛИГМ значительно возрастала и к окончанию курса лечения была в 3-7 раз выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, изменения спекл-оптических показателей МГД у кроликов с ЛИГМ после лечения мексидолом отражали активацию процессов микрогемодинамики в сосудах головного мозга и кожных покровах, что, очевидно, связано с выраженным вазодилатационным эффектом препарата.

Через 3 ч после создания ЛИГМ максимальная скорость дыхания тканей головного мозга и коэффициент массопереноса O₂ снижались, дальнейшее уменьшение этих показателей наблюдали в реперфузионном периоде. Стационарный уровень Po₂ на парietальной коре головного мозга в период реперфузии достоверно возрастал (табл. 6).

Измерение показателей массопереноса O₂ после введения мексидола на модели ЛИГМ показало, что через 3 ч после моделирования дыхательная активность тканей головного мозга снизилась. Через 2 ч от начала реперфузии параметры тканевого дыхания оставались на уровне ЛИГМ (табл. 7). Стационарный уровень Po₂ к окончанию ЛИГМ был повышен на 20% по сравнению с исходным, а в реперфузионный период нормализовался.

Стационарный уровень Po₂ является результатом сложения потребления O₂ и его поступления вследствие работы микроциркуляторного механизма. Его снижение свидетельствует об ухудшении снабжения тканей головного мозга O₂ [4]. После применения мексидола на модели ЛИГМ утилизация O₂ уменьшалась. В реперфузионном периоде нормализации тканевого дыхания не выявлено, но установленный нами антиоксидантный эффект проявился, в частности, снижением стационарного уровня Po₂ до контрольных значений с улучшением утилизации O₂ структурами головного мозга.

Таблица 7. Дыхательная активность тканей головного мозга кроликов и степень его оксигенации после моделирования ЛИГМ и курса мексидола ($\bar{X} \pm s_x$)

Показатель	Исходные данные	ЛИГМ, 3 ч	Реперфузия, 2 ч
Максимальная скорость тканевого дыхания, мм рт. ст./мин	281±9 (n=33)	245±10* (n=43)	245±14* (n=38)
Стационарный уровень Po ₂ , мм рт. ст.	45.8±4.4 (n=31)	56.46±2.80* (n=43)	45.9±4.1 (n=40)

Установленное после моделирования ЛИГМ без лечения достоверное снижение параметров дыхания и массопереноса O_2 (табл. 6), очевидно, связано с нарушением утилизации O_2 корковыми структурами в раннем постишемическом периоде. Применение мексидола на модели ЛИГМ не предотвращало снижения дыхательной активности тканей головного мозга после снятия зажимов с сонных артерий, но препятствовало дальнейшему уменьшению параметров дыхания и массопереноса O_2 в реперфузионном периоде. При этом стационарный уровень PO_2 нормализовался.

Таким образом, на модели ЛИГМ проведена экспериментальная оценка нейропротективной эффективности мексидола с изучением состояния церебральной и кожной МГД, показателей ПОЛ, кислородтранспортной функции и КОС крови, параметров массопереноса O_2 в тканях головного мозга. Применение мексидола в раннем постишемическом периоде у кроликов с ЛИГМ вызывало снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ с увеличением активности ферментативного звена антиоксидантной системы, улучшение снабжения тканей головного мозга O_2 , а также позитивные сдвиги КТФК и МГД-процессов в тканях, что проявлялось нормализацией спекл-оптических показателей кожной МГД и позитивными изменениями церебральной МГД (восстановление средней частоты спектра при тенденции к умеренному увеличению мощности спектра).

Установленная однонаправленность сдвигов спекл-оптических параметров МГД в кожных и церебральных микрососудах при ишемии головного мозга и однотипность эффектов после использования мексидола позволяет использовать их в качестве диагностических критериев нарушений микрогемодинамических процессов в головном мозге. С учетом ограничения возможности применения инвазивных методов исследования спекл-оптические показатели кожной

МГД, являясь достаточно информативными, могут быть использованы для оценки функционального состояния церебральной МГД при ишемических нарушениях в системе общих сонных артерий.

Применение мексидола ведет к нормализации или улучшению ряда гомеостатических констант организма, изменения которых играют важную роль в структуре патогенеза ишемии головного мозга, что служит патогенетическим обоснованием его использования в комплексной нейропротективной фармакотерапии больных с цереброваскулярной патологией ишемического генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виленский Б.С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., 1999.
2. *Воронина Т.А.* Отечественный препарат нового поколения мексидол. М., 2005.
3. *Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф.* // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 721-724.
4. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М., 2001.
5. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. Руководство. М., 1997.
6. *Лукьянова Л.Д.* // Вестн. РАМН. 2000. № 9. С. 3-12.
7. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. М., 1988.
8. *Титовец Э.П., Пархач Л.П.* Способ исследования массопереноса кислорода в биологических тканях. Патент № 2813 РБ.
9. *Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты* / Под ред. В.В.Зинчука. Гродно, 2003.
10. *Behmanesh S., Kempski O.* // Am. J. Physiol. 2000. Vol. 279. P. 1512-1517.
11. *McDowell F.H., Millikan C.H., Goldstein M.* // Stroke. 1980. Vol. 11, N 1. P. 1-3.
12. *Siesjo B.K.* // Crit. Care Med. 1998. Vol. 16, N 10. P. 954-963.
13. *Siesjo B.K., Katsura K., Kristian T.* // Adv. Neurol. 1996. Vol. 71. P. 209-233.
14. *Staub F., Mackert B., Kempski O. et al.* // J. Neurol. Sci. 1993. Vol. 119. P. 79-84.