

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ НЕКОТОРОЙ ПАТОЛОГИИ. ВЫЯСНЕНИЕ ВОЗМОЖНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

Н.А.Соловьев, Вик.В.Яснецов

Клиническая больница № 83 Федерального медико-биологического агентства РФ, Москва

Мексидол и пирацетам предупреждали развитие амнезии у мышей, вызванной комплексным экстремальным воздействием. Мексидол в отличие от пирацетама ослаблял этот вид амнезии у животных с билатеральной перевязкой общих сонных артерий. Мексидол оказывал выраженное антиамнестическое действие на моделях амнезии, вызванной максимальным электрошоком, скополамином и острой нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией. Мексидол при микроэлектрофоретическом введении угнетал спонтанную активность нейронов разных структур головного мозга в 4.2-7.4 раза чаще, чем стимулировал. На моделях токсической и панкреатогенной печеночной недостаточности у крыс показано благоприятное влияние мексидола на ее исход с учетом морфологических и биохимических показателей. Клинические данные подтвердили целесообразность применения мексидола в комплексной терапии острого панкреатита, осложненного развитием печеночной недостаточности.

Ключевые слова: амнезия, микроэлектрофорез, нейронная активность, печеночная недостаточность, панкреатит, мексидол

Отечественный лекарственный препарат “Мексидол” (этилметилгидроксипиридина сукцинат) имеет антиоксидантный и мембранопротекторный механизм действия и обладает уникальным спектром фармакологических свойств — проявляет ноотропную, нейропротекторную, анксиолитическую, противогипоксическую, антистрессорную, антиалкогольную, противопаркинсоническую и противосудорожную активность и др. [5-12]. В настоящее время мексидол широко применяют в разных областях медицины, например в неврологии, при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и связанных с ней заболеваниях [21,22]. Препарат также эффективен при невротических и невротоподобных расстройствах с проявлениями тревоги, страха, эмоционального напряжения, острой интоксикации нейрорептиками и алкоголем (этанолом), для купирования абстинентного синдрома, при лечении дефицита когнитивных функций у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, в хирургии, стоматологии и др. [5,8,13,16,18].

Однако ряд аспектов механизма и локализации действия мексидола, например, нейронные механизмы действия, не изучен. Также детально не выяснена эффективность препарата при некоторой патологии. Изложенное послужило основанием для проведения настоящей работы, в которой, в частности, предпринята попытка расшифровать механизм действия мексидола на нейронном уровне, а также исследовать его эффективность на разных моделях острой печеночной недостаточности (ПН) у животных. Затем на основании результатов экспериментального исследования мексидол применяли в клинике при остром панкреатите (ОП), осложненном развитием ПН.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Поведенческие эксперименты были выполнены на белых беспородных мышах-самцах массой 20-38 г. Выработку условной реакции пассивного избегания (УРПИ) у мышей проводили при электрокожном подкреплении [24,25]. Тестирование на сохранность УРПИ проводили

через 24 ч после амнезирующего воздействия. Комплексным экстремальным воздействием являлось плавание мышей в холодной воде с одновременным вращением колеса до изнеможения [23]. Мышей также подвергали воздействию электросудорожного шока (50 Гц, 50 мА, 0,3 с, транспинеально) сразу после выработки УРПИ [9]. Для воспроизведения модели скополамино-вой амнезии М-холиноблокатор вводили мышам внутривентриально в дозе 1 мг/кг сразу после выработки УРПИ [10]. Животные контрольной группы получали в том же объеме 0,9% NaCl внутривентриально.

В качестве препарата сравнения использовали классический ноотроп пирацетам, который вводили внутривентриально за 1 ч до обучения мышей УРПИ. Ишемию головного мозга у мышей воспроизводили путем одномоментной перевязки (под общей анестезией эфиром) обеих общих сонных артерий.

Для расшифровки возможного механизма действия мексидола проводили электрофизиологические исследования на переживающих поперечных срезах гиппокампа 27 крыс-самцов Вистар массой 150-200 г [17]. Суммарную электрическую активность регистрировали в пирамидном слое поля СА1 с помощью одноканальных стеклянных микроэлектродов, заполненных 0,15 М раствором NaCl. Орто- и антидромную электрическую стимуляцию осуществляли посредством платиновых биполярных электродов, которые помещали в области коллатералей Шаффера и альвеуса соответственно.

Для расшифровки механизма действия мексидола на нейронном уровне использовали стандартную стереотаксическую и микроэлектродную технику [2], а также метод микроионофореза физиологически активных веществ к отдельным нейронам разных структур головного мозга. Эти исследования проводили на 12 бодрствующих необездвиженных кроликах-самцах массой 2,4-2,7 кг. Внеклеточную регистрацию биоэлектрической активности отдельных нейронов и микроионофорез веществ осуществляли с помощью многоканальных стеклянных электродов [19]. Все вещества выводили током положительной полярности силой 10-60 нА. Кроме того, у ряда кроликов определяли порог болевой чувствительности при электрическом раздражении пульпы зуба [1].

Антиокислительную (антиоксидантную) активность веществ оценивали хемилюминесцентным методом в модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц и в гомогенате ткани печени [4]. Регистри-

ровали все стадии Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции: быструю вспышку, латентный период и медленную вспышку.

В двух сериях опытов на белых беспородных крысах-самцах массой 150-220 г использовали две модели острой ПН: 1) модель панкреатогенной ПН (ППН), когда ОП у крыс воспроизводили путем орошения поджелудочной железы хлорэтилом; 2) токсическую модель ПН (ТПН), вызванную однократным подкожным введением животным 5 мл/кг CCl₄ в виде 50% масляного раствора [3]. В каждой серии опытов животных делили на 3 группы по 60 крыс: 1-я группа — контрольная, в которой животные не получали лечения (изотонический раствор NaCl в течение 3 сут внутривентриально); 2-я группа — животные, которым через 24 ч после создания ПН в течение 3 сут вводили мексидол (100 мг/кг внутривентриально); 3-я группа — животные, которым через 24 ч после создания ПН в течение 3 сут вводили препарат сравнения эссенциале (70 мг/кг внутривентриально).

О гепатозащитных свойствах исследуемых препаратов судили по выживаемости животных, а также по изменению биохимических и морфологических показателей. Забор кусочков печени для морфологического исследования и крови для биохимического анализа производили в одни и те же сроки после воспроизведения ППН или ТПН. Для светооптического исследования кусочки печени и поджелудочной железы фиксировали 10% нейтральным формалином по Лилли и заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Романовскому—Гимзе. Для электронно-микроскопического изучения из каждой зоны забирали по 3 кусочка ткани. Фиксацию производили 1% раствором осмиевой кислоты на веронал-ацетатном буфере по G.Palade. Обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, затем в абсолютном ацетоне и заливали в аралдит. В каждом наблюдении с электронных блоков были изготовлены полутонкие срезы, которые окрашивали смесью азура II и метиленового синего и изучали под световым микроскопом. Ультратонкие срезы получали после прицельной ультратомии на ультратоме “ЛКВ-880-3”, окрашивали уранилацетатом и азотнокислым свинцом по E.Reynolds, изучали под электронным микроскопом “ЭМВ-100Л” при исходном увеличении 10-40×10³.

В крови определяли активность α-амилазы, липазы, трипсина, АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), каталазы, СОД [14]. Об интенсивности ПОЛ судили

по содержанию в сыворотке крови ТБК-активных продуктов и диеновых конъюгатов [20].

Клиническую эффективность мексидола при комплексном лечении больных ОП, осложненным развитием ПН, оценивали на 144 больных с ППН, которые были разделены на 3 группы: 1-я — контрольная, 53 больных, получавших только традиционную терапию основного заболевания; 2-я — основная, 61 пациент, которым в комплекс лечебных мероприятий была включена терапия мексидолом (600-1200 мг/сут внутривенно капельно в течение 3-6 сут в зависимости от стадии и формы заболевания); 3-я группа — 30 пациентов, получавших вместе с общепринятой комплексной терапией лечение гепатопротектором эссенциале (препарат сравнения). Во 2-й группе было 42 больных с панкреонекрозом (8 из них оперированы) и 19 пациентов с отечной формой ОП, поэтому 2-я группа пациентов была разделена: подгруппа 2А ($n=42$) — больные с ПН на фоне деструктивного ОП, подгруппа 2Б — пациенты с ПН на фоне отечной формы ОП. В 3-й группе также выделяли 2 подгруппы: подгруппа 3А ($n=17$) — больные ПН, инициированной панкреонекрозом, подгруппа 3Б ($n=13$) — больные, у которых ПН сочеталась с отечной формой ОП.

Числовые данные обрабатывали методами вариационной статистики. Для оценки значимости различий двух выборок применяли параметрический (t критерий Стьюдента) и непараметрические (точный метод Фишера и др.) критерии [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании антиамнестических свойств мексидола (100 мг/кг) выявлено, что он, как и

препарат сравнения пираретам (800 мг/кг), полностью предупреждал у неоперированных мышшей развитие амнезии УРПИ, вызванной комплексным экстремальным воздействием. У большей части (66%) мышшей с перевязанными общими сонными артериями это воздействие также вызывало амнезию УРПИ. Мексидол (100 мг/кг), в отличие от пираретама (800 мг/кг), значимо ($p<0.05$) уменьшал выраженность амнезии УРПИ в 1.8 раза.

На других моделях амнезии, вызванной электросудорожным шоком, скополамином и острой нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией, обнаружено, что у мышшей мексидол (100 мг/кг) полностью предупреждал развитие амнезии УРПИ, обусловленной разными амнезирующими воздействиями.

Микроионофоретическое исследование влияния мексидола на спонтанную активность нейронов разных структур головного мозга кроликов показало, что препарат оказывает примерно одинаковое действие на нервные клетки этих структур (табл. 1). Так, он в основном угнетал фоновую импульсацию нейронов (у 52-55% клеток), а усиление спонтанной активности встречалось довольно редко (у 7-13% клеток). Следовательно, мексидол оказывает прямое влияние на 59-68% нейронов разных структур головного мозга; при этом тормозная реакция на микроионофоретически подводимый препарат встречается в 4.2-7.4 раза чаще ($p<0.05$), чем возбуждающая.

На фоне действия ГАМК-негативных веществ бикикуллина и пикротоксина (микроионофорез до аппликации мексидола) угнетающее влияние мексидола на спонтанную активность ряда нейронов новой коры и гиппокампа (более 60%) полностью предотвращалось или существ-

Таблица 1. Влияние микроионофоретически подводимого мексидола на спонтанную активность нейронов головного мозга

Область головного мозга	Всего нейронов	Эффект мексидола	Число случаев	
			абс.	%
Сенсомоторная кора большого мозга	35	Возбуждающий	4	11.4
		Угнетающий	19	54.3
		Отсутствует	12	34.3
Гиппокамп	31	Возбуждающий	4	13
		Угнетающий	17	55
		Отсутствует	10	32
Заднее вентральное ядро таламуса	29	Возбуждающий	2	7
		Угнетающий	15	52
		Отсутствует	12	41

венно ослаблялось. Это свидетельствует о том, что у этих нейронов угнетающее действие препарата на клетки реализуется через ГАМК_A-бензодиазепин-рецепторный комплекс.

Мексидол при микроионофоретическом подведении ослаблял вызванные ноцицептивным электрокожным раздражением конечности ответы нейронов заднего вентрального ядра таламуса (63%) и сенсомоторной коры большого мозга (51%). Кроме того, препарат при введении в дозе 100 мг/кг внутривенно у 7 кроликов из 9 значительно повышал порог болевой чувствительности (при электрическом раздражении пульпы зуба) на $27 \pm 4\%$. При этом параллельно наблюдалось угнетение вызванных реакций корковых нейронов в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение. Эти данные свидетельствуют о способности мексидола вызывать болеутоляющий эффект и о локализации указанного действия.

Электрофизиологическое исследование действия мексидола на переживающих срезах гиппокампа крыс показало, что препарат в концентрации от 1 мкМ до 2 мМ существенно не изменяет популяционные ответы. Мексидол в концентрации 4 мМ подавлял первый ортодромный популяционный ответ на $61 \pm 4\%$, второй — на $57 \pm 4\%$. Специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 существенно (на 61%, $p < 0.05$) ослаблял депрессирующий эффект мексидола.

Итак, на основе электрофизиологического исследования механизма действия мексидола можно заключить, что препарат оказывает прямое влияние (преимущественно угнетающее) на большинство нейронов разных структур головного мозга, в том числе неокортекса, гиппокампа и заднего вентрального ядра таламуса. В основе этого влияния, по-видимому, лежит способность мексидола блокировать каналы NMDA-рецепторного комплекса. Это приводит, в частности, к угнетению как нейронной активности (спонтанной и вызванной), так и синаптической передачи в системе коллатерали Шаффера—пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа, а также может лежать в основе центрального благоприятного действия мексидола, в том числе на высшие интегративные функции мозга, и в защите последних от разных экстремальных (в том числе амнезирующих) воздействий.

Другая экспериментальная часть работы заключалась в оценке эффективности мексидола при лечении ПН у крыс. Летальность в группе крыс с ППН, получавших мексидол, составила 10% (в контроле — 40%), у получавших препа-

рат сравнения эссенциале — 28.3%. При электронно-микроскопическом исследовании ткани печени через 3 сут после воспроизведения ОП (на фоне лечения мексидолом) отмечен менее выраженный характер дистрофии по сравнению с таковой в контрольной группе. Митохондрии и гранулярная эндоплазматическая сеть были довольно хорошо развиты, цистерны эндоплазматической сети расширены. Через 7-10 сут резко увеличивались число и размеры митохондрий с преимущественным расположением на сосудистых полюсах гепатоцитов. Гранулярная эндоплазматическая сеть была развита умеренно и ориентирована по мембранам митохондрий. Во многих гепатоцитах обнаруживались ядрышки в ядрах, контакт ядрышек с хроматином под нуклеолеммой. Ядра большие, рядом с ними в области множественных ядерных пор располагались скопления цистерн эндоплазматической сети (показатель активности метаболизма клетки). На сосудистых полюсах гепатоцитов обнаруживались в большом количестве вакуоли с зернистым содержимым, что свидетельствует об активности секреторных процессов гепатоцитов.

Нормализация большинства биохимических показателей, отражающих секреторно-экскреторную функцию печени (АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ), степень энзимной токсемии (α -амилаза, липаза, трипсин), уровень ПОЛ и состояние антиоксидантной системы (активность каталазы, СОД, антирадикальная активность плазмы, антиокислительная активность сыворотки, содержание ТБК-активных продуктов) происходила через 3-7 сут (табл. 2).

Сходные данные в отношении мексидола и эссенциале получены и на модели ТПН. Обнаружено, что мексидол действует преимущественно на митохондрии (отмечена менее выраженная дистрофия митохондрий по сравнению с другими органеллами, хорошая визуализация крист даже на ранних сроках после воспроизведения ТПН, увеличение числа и размеров митохондрий через 7-10 сут).

Таким образом, на основании анализа морфологических изменений, происходящих в ткани печени и непосредственно в гепатоцитах, а также динамики основных биохимических показателей крови, отражающих явления синдромов цитолиза и холестаза, активации процессов ПОЛ и снижения антиокислительной активности организма можно сделать заключение, что мексидол оказывает благоприятное влияние на разных моделях ПН у животных. Действие препарата проявляется, в частности, ингибированием ПОЛ, повышением антиокислительной

Таблица 2. Динамика ряда биохимических показателей крови у животных с ППН ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Срок после воспроизведения ОП, сут				
			1	2	3	7	10
Активность α -амилазы, ед.	271 \pm 23	1-я	1297 \pm 74 ⁺	1136 \pm 34 ⁺	931 \pm 28 ⁺	343 \pm 14 ⁺	
		2-я		892 \pm 29 [*]	502 \pm 16 [*]	282 \pm 11 [*]	
		3-я		897 \pm 28 [*]	519 \pm 15 [*]	290 \pm 12 [*]	
Активность липазы, ед.	0.56 \pm 0.18	1-я	1.93 \pm 0.06 ⁺	1.79 \pm 0.05 ⁺	1.57 \pm 0.04 ⁺	1.05 \pm 0.03 ⁺	
		2-я		1.14 \pm 0.05 [*]	0.73 \pm 0.04 [*]	0.52 \pm 0.03 [*]	
		3-я		1.19 \pm 0.06 [*]	0.78 \pm 0.04 [*]	0.59 \pm 0.04 [*]	
Активность трипсина, ед.	1.8 \pm 0.1	1-я	7.9 \pm 0.1 ⁺	6.80 \pm 0.08 ⁺	4.30 \pm 0.08 ⁺	2.10 \pm 0.06 ⁺	
		2-я		5.10 \pm 0.07 [*]	3.60 \pm 0.06 [*]	2.10 \pm 0.05	
		3-я		5.40 \pm 0.07 [*]	3.90 \pm 0.06 [*]	2.10 \pm 0.06	
Антитриптическая активность плазмы, ИЕ/мл	30.0 \pm 4.3	1-я	11.3 \pm 1.1 ⁺	11.7 \pm 1.1 ⁺	11.9 \pm 1.1 ⁺	16.1 \pm 1.2 ⁺	
		2-я		18.2 \pm 1.1 [*]	29.6 \pm 1.2 [*]	31.2 \pm 1.5 [*]	
		3-я		16.1 \pm 1.1 [*]	28.1 \pm 1.1 [*]	30.1 \pm 1.2 [*]	
Содержание ТБК-активных продуктов, нмоль/мл	2.7 \pm 0.2	1-я	19.5 \pm 1.1 ⁺	17.5 \pm 1.0 ⁺	12.9 \pm 0.9 ⁺	7.8 \pm 0.7 ⁺	
		2-я		12.2 \pm 0.9 [*]	7.1 \pm 0.6 [*]	2.9 \pm 0.2 [*]	
		3-я		13.8 \pm 0.8 [*]	7.8 \pm 0.6 [*]	3.8 \pm 0.3 [*]	
Активность каталазы, мкат/л	56.2 \pm 2.2	1-я	112.3 \pm 5.3 ⁺	110.6 \pm 3.8 ⁺	91.1 \pm 3.1 ⁺	73.3 \pm 2.6 ⁺	60.7 \pm 2.5 ⁺
		2-я		72.4 \pm 2.7 [*]	70.6 \pm 2.6 [*]	60.1 \pm 2.4 [*]	59.6 \pm 2.5
		3-я		89.7 \pm 3.1 [*]	76.9 \pm 2.7 [*]	69.1 \pm 2.5	63.8 \pm 2.5
Антирадикальная активность плазмы, %	67.0 \pm 1.9	1-я	22.1 \pm 1.6 ⁺	23.8 \pm 1.5 ⁺	34.5 \pm 1.6 ⁺	48.6 \pm 1.6 ⁺	68.1 \pm 1.5 ⁺
		2-я		33.9 \pm 1.8 [*]	54.7 \pm 1.6 [*]	65.0 \pm 1.7 [*]	67.2 \pm 1.8
		3-я		30.2 \pm 1.7 [*]	41.2 \pm 1.7 [*]	51.9 \pm 1.7	66.9 \pm 1.6
ГГТП, ЕД/мл	27.3 \pm 1.9	1-я	83.2 \pm 3.8 ⁺	81.2 \pm 3.5 ⁺	62.1 \pm 2.6 ⁺	35.6 \pm 2.1 ⁺	32.4 \pm 2.1
		2-я		70.8 \pm 3.5 [*]	42.5 \pm 1.8 [*]	32.6 \pm 1.9	30.2 \pm 1.7
		3-я		71.9 \pm 3.1	58.4 \pm 2.3	34.8 \pm 2.0	31.6 \pm 1.4
СОД, ед.акт/мл эритроцитов	181 \pm 5	1-я	112 \pm 5 ⁺	139 \pm 5 ⁺	156 \pm 4 ⁺	170 \pm 5 ⁺	176 \pm 5 ⁺
		2-я		156 \pm 5 [*]	165 \pm 5	178 \pm 6	185 \pm 6
		3-я		143 \pm 6	148 \pm 4	167 \pm 5	178 \pm 6
Антиокислительная активность сыворотки, %	52.4 \pm 4.8	1-я	28.6 \pm 2.1 ⁺	32.8 \pm 2.2 ⁺	36.4 \pm 2.4 ⁺	42.7 \pm 2.3 ⁺	50.9 \pm 2.1
		2-я		30.7 \pm 2.2	49.2 \pm 2.2 [*]	53.9 \pm 2.2 [*]	57.2 \pm 2.3 [*]
		3-я		31.2 \pm 2.1	38.3 \pm 2.8	44.6 \pm 2.8	54.5 \pm 2.7

продолжение таблицы 2.

Показатель	Норма	Группа	Срок после воспроизведения ОП, сут						
			1	2	3	7	10		
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	362±25	1-я	827±26*	842±19*	684±18*	586±16*	434±15*		
		2-я		653±18*	566±16*	494±14	393±13*		
		3-я		739±20*	668±17	568±16	412±13		
ЛДГ, ЕД/л	2605±49	1-я	5029±89*	5274±76*	4130±68*	3143±59*	2632±47		
		2-я		4322±74*	3726±74*	3153±58	2584±45		
		3-я		4121±75*	3814±73*	3136±59	2611±49		
АсАТ, моль/л	0.34±0.01	1-я	0.64±0.06*	0.65±0.04*	0.56±0.03*	0.49±0.02*	0.42±0.02*		
		2-я		0.54±0.03*	0.53±0.02	0.42±0.03*	0.35±0.02*		
		3-я		0.63±0.03	0.53±0.03	0.46±0.02	0.38±0.02		
АлАТ, моль/л	0.420±0.004	1-я	0.96±0.06*	1.02±0.07*	0.76±0.05*	0.53±0.02*	0.45±0.02		
		2-я		0.70±0.04*	0.62±0.03*	0.50±0.02	0.42±0.02		
		3-я		0.91±0.06	0.75±0.04	0.51±0.02	0.43±0.02		

Примечание. $p < 0.05$ по сравнению *с 1-й группой, °с интактными животными (норма).

активности, уменьшением зоны поражения печеночной ткани, повреждений на уровне органелл гепатоцитов, ускорением процессов адаптации и регенерации гепатоцитов с активацией их метаболизма, а также снижением общей интоксикации и энзимной токсемии. Эти данные свидетельствуют об эффективности мексидола в качестве гепатопротекторного средства на разных моделях ПН.

В модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц мексидол тормозил ПОЛ на всех стадиях Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции: уменьшал интенсивность быстрой вспышки и скорость медленной вспышки, увеличивал латентный период. При этом антиокислительная активность мексидола составляла $3.3 \times 10^3 M^{-1}$. Мексидол также подавлял хемилюминесценцию в гомогенате ткани печени. Следовательно, в механизме гепатопротекторного действия препарата одну из ведущих ролей играет его способность тормозить ПОЛ в печени.

Заключительная часть работы была посвящена исследованию эффективности мексидола при комплексном лечении больных ОП, который осложнился развитием ПН. Диагноз ППН устанавливали на основании клинической картины, данных эндоскопического обследования — гастродуоденоскопии и лечебно-диагностической лапароскопии, заключения ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, данных биохимических исследований, а также интраоперационного обследования у оперированных больных. Летальных исходов в этой группе было 6 (14.3%). Больные с отечной формой ОП выписывались на 6-8 сутки пребывания в стационаре, летальных исходов не было. Больные, прооперированные по поводу деструктивного ОП, находились в стационаре в течение 20-34 сут, после чего выписывались на амбулаторное долечивание.

Пациентам подгруппы 2А проводили терапию мексидолом по 400 мг 3 раза в день внутривенно капельно, курс 6 сут, подгруппы 2Б — по 200 мг 3 раза в день внутривенно капельно, курс 3-4 сут. Лечение во всех случаях начинали с момента установки диагноза, на 1-2-е сутки пребывания в стационаре. Контроль эффективности лечения проводили с использованием данных разных исследований в динамике (УЗИ органов брюшной полости, биохимические показатели и общеклинические анализы), а также на основании динамического наблюдения за состоянием больного.

Среди больных с панкреонекрозом отмечалась следующая динамика показателей цитолитического синдрома в сыворотке крови (табл. 3). Активность АсАТ, АлАТ достоверно ($p < 0.05$ по сравнению с 1-й группой, начиная с 7-х суток) снижалась на фоне базисной терапии с мексидолом, приближаясь к 14-м суткам к своим нормальным значениям. В отношении ГГТП динамика была более выраженной и активность фермента снижалась за наблюдаемый период до нормы ($p < 0.05$, начиная с 7-х суток), чего не наблюдалось в 1-й группе. Длительно оставался высоким уровень ЛДГ, который даже через 14 сут превышал нормальные величины на 150%, но при этом активность ЛДГ была значимо ($p < 0.05$) меньше, чем в 1-й группе, где на 14-е сутки она превышала норму на 250%.

Индикаторы гепатодепрессии средней степени чувствительности (общий белок, холинэстераза и протромбиновый индекс) указывали на развитие данного синдрома у больных с панкреонекрозом. Степень тяжести синдрома соответствовала снижению указанных показателей менее чем на 10% нормы, что расценивалось как легкая и средняя ПН. К 14-м суткам после операции данные показатели достигали нормы ($p < 0.05$ по сравнению с соответствующими показателями 1-й группы, начиная с 7-10-х суток). В 1-й группе эти показатели снижались на 10-20%, что соответствовало развитию средней и тяжелой ПН.

Среди показателей холестатического синдрома отмечена следующая динамика. Как и в 1-й группе, отчетливо снижались активность щелочной фосфатазы и содержание непрямого билирубина. Уровень билирубина у больных с панкреонекрозом снижался до нормы к 7-м суткам. Несмотря на значительное снижение, сохранялась довольно высокая активность щелочной фосфатазы, значения которой во 2-й группе имели более выраженную положительную динамику, чем в 1-й ($p < 0.05$ по сравнению с 1-й группой, начиная с 10-х суток).

Лейкоцитоз при поступлении в стационар у больных 2-й группы был в пределах $16-26 \times 10^9/\text{л}$ с характерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и выраженной лимфопенией. Лейкоцитарный индекс интоксикации через 1 сут превышал норму у больных подгрупп 2Б и 2А в 4.8 и 7 раз соответственно и снижался до нормы через 7 и 10 сут соответственно (табл. 4). В подгруппе 2Б лейкоцитарный индекс интоксикации был достоверно ($p < 0.05$) ниже, чем в 1-й группе, начиная с 7-х суток, тогда как в подгруппе 2А — с 3-х суток. Содержание молекул сред-

ней массы достоверно снижалось только в подгруппе 2А ($p < 0.05$, начиная с 7-х суток, по сравнению с 1-й группой; табл. 4).

В подгруппе 2Б проявления холестатического, цитолитического и гепатодепрессивного синдромов были менее выражены. Нормализация большинства исследованных показателей происходила через 3-7 сут, тогда как в контрольной группе — лишь через 10-14 сут.

Соответствующая картина наблюдалась и в динамике клинической картины заболевания: регресс болевого синдрома, явлений динамической кишечной непроходимости, тошноты, общего недомогания происходил у больных 2-й группы в среднем на 3-4 сут раньше, чем в 1-й группе ($p < 0.05$), что влияло на сроки лечения в стационаре. Несмотря на поступление 3 больных в тяжелом состоянии с выраженными явлениями интоксикации и энзимной токсемии, летальных исходов в подгруппе 2Б не было. Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии в среднем на 6-8-е сутки от момента поступления в стационар.

При исследовании биохимических показателей, отражающих состояние ПОЛ (табл. 5), у больных 2-й группы с развившейся на фоне разных форм ОП ППН следует отметить более значимое ($p < 0.05$), чем в 1-й группе, снижение уровня диеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Достоверное ($p < 0.05$) снижение по сравнению с 1-й группой содержания ТБК-активных продуктов выявлено только в подгруппе 2А. Кроме того, в отличие от 1-й группы, во 2-й группе отмечена достоверная положительная динамика концентрации α -токоферола в обеих подгруппах больных. Это свидетельствует об активации антиоксидантной системы, ингибировании ПОЛ в мембранных структурах, регенерации естественных антиоксидантов из депо организма и эффективности проводимой терапии.

Активность α -амилазы, липазы и трипсина нормализовалась в среднем через 7 сут у больных подгруппы 2Б и через 10-14 сут — в подгруппе 2А (табл. 6), что отражает более выраженную положительную динамику, чем в 1-й группе. Достоверное ($p < 0.05$) снижение активности по сравнению с 1-й группой определялось в отношении α -амилазы и трипсина в обеих подгруппах больных, тогда как значимой разницы в динамике активности липазы в 1-й и 2-й группах при отечной форме ОП не выявлено.

Итак, результаты нашего клинического исследования свидетельствуют об эффективности мексидола при лечении больных, у которых на фоне разных форм ОП развивалась ППН.

Таблица 3. Биохимические показатели крови у больных с панкреонекрозом при лечении мексидолом и эссенциале ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Срок исследования, сут				
			1	3	7	10	14
Общий белок, г/л	65-85	1-я	61±3	53±2	55±3	57±2	59±3
		2-я	64±2	55±3	56±2	71±3*	78±3*
		3-я	67±2	57±3	54±2	56±2	61±3
Мочевина, ммоль/л	3.3-8.3	1-я	9.2±1.3	10.5±1.4	9.7±1.6	8.4±1.7	7.6±0.8
		2-я	8.1±1.7	6.1±1.5*	6.3±1.4	5.1±1.1	4.9±0.8*
		3-я	10.2±1.5	9.6±0.9	8.3±0.8	7.1±0.6	6.6±0.4
АлАТ, усл. ед/л	5-35	1-я	234±8	177±7*	157±6*	98±4*	77±3*
		2-я	242±8	166±7	98±6*	57±5*	49±4*
		3-я	255±7	187±6	110±4*	85±3	74±3
АсАТ, усл. ед/л	5-40	1-я	257±11	230±9	142±7*	95±4*	71±3*
		2-я	260±7	230±5	115±6*	78±5*	42±4*
		3-я	272±6	195±7*	107±5*	81±4*	67±3
Щелочная фосфатаза, усл. ед/л	50-120	1-я	220±9	195±8	184±6*	165±5*	148±5*
		2-я	244±8	180±6	172±5	151±4*	125±3*
		3-я	235±5	205±4	182±4	161±3	155±3
ГГТП, усл. ед/л	5-50	1-я	255±15	170±8*	96±6*	87±5*	78±4*
		2-я	280±6	155±6	71±5*	50±4*	45±3*
		3-я	263±7	172±6	98±5	94±3	65±2*
ЛДГ, усл. ед/л	80-140	1-я	3320±26	2330±24*	960±18*	782±14*	635±12*
		2-я	3470±35	2115±20*	855±14*	479±11*	350±5*
		3-я	3400±24	2315±16	1011±8	720±6*	576±4*
Холинэстераза, усл. ед.	140-200	1-я	145±4	124±5*	112±3*	119±2*	122±3*
		2-я	138±5	134±4	141±3*	148±3*	160±2*
		3-я	132±3	122±3	117±2	124±4	131±3
Билирубин непрямой, мкмоль/л	6-17	1-я	32±4	21±3*	19±3*	16±2*	15±2*
		2-я	30±2	20±3	17±3	16±2	14±2
		3-я	28±4	19±3	17±2	16±2	14±3

Примечание. Здесь и в табл. 4-6: $p < 0.05$ по сравнению *с 1-й группой, *с 1-ми сутками.

Таблица 4. Показатели эндогенной интоксикации у больных с ПН на фоне панкреонекроза при лечении мексидолом и эссенциале ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Сроки исследования, сут			
			1	3	7	10
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл. ед.	0.5-1.5	1-я	10.9±0.7	7.2±0.5 ⁺	5.1±0.2 ⁺	3.0±0.1 ⁺
		2-я	10.5±0.8	5.8±0.4 [*]	3.2±0.3 [*]	1.4±0.2 [*]
		3-я	10.7±0.6	7.1±0.4	4.8±0.2	2.9±0.1
Содержание молекул средней массы, усл. ед.	до 0.28	1-я	0.55±0.09	0.48±0.06	0.40±0.05	0.35±0.05
		2-я	0.53±0.08	0.39±0.05	0.29±0.01 [*]	0.24±0.01 [*]
		3-я	0.54±0.08	0.47±0.06	0.35±0.05	0.32±0.05

Это подтверждается достоверно более быстрой редукцией клинической картины основных проявлений заболевания, положительной динамикой определяемых биохимических показателей, результатами динамического наблюдения и обследования больных (УЗИ, рентгенологические методы исследования, эндоскопические манипуляции) по сравнению с 1-й группой больных, получавших только базисную терапию. Необходимо подчеркнуть, что эффективность включения мексидола в комплексную терапию более явно прослеживается у тяжелых больных с развитием ПН на фоне деструктивных форм ОП.

Для сравнительной оценки эффективности мексидола в качестве препарата сравнения был выбран типичный гепатопротектор эссенциале. Его применяли в стандартных дозах: 10 мл в 5% растворе глюкозы 1 раз в сутки внутривенно в течение 23-25 сут у больных подгруппы 3А и

10 сут — у больных подгруппы 3Б. Диагноз ППН устанавливали, как и в других группах. Лечебно-диагностическую лапароскопию применяли в 8 случаях.

В подгруппе 3А 9 больных (52.9%) были прооперированы в 1-4-е сутки после поступления из-за появления перитонеальной симптоматики, нарастания энзимной токсемии, развития гнойных осложнений и неэффективности проводимой терапии. У 8 больных был выявлен автономный панкреонекроз, у 9 — билиарный; 9 больным, прооперированным по поводу панкреонекроза, были выполнены лапаротомия, наложение холецистостомы, оментопанкреатопексия, дренирование и тампонирование слепочной сумки, дренирование брюшной полости. У 4 больных аналогичная операция сочеталась с холецистэктомией в связи с выявленным хроническим калькулезным холециститом в стадии обострения. У 8 больных операция была за-

Таблица 5. Динамика показателей ПОЛ и содержания α -токоферола у больных с ППН на фоне панкреонекроза при лечении мексидолом и эссенциале ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Сутки		
		1-е	7-е	10-е
Диеновые конъюгаты, D_{233} /мл	1-я	0.65±0.03	0.59±0.02	0.54±0.03 ⁺
	2-я	0.63±0.03	0.45±0.02 [*]	0.29±0.03 [*]
	3-я	0.57±0.4	0.49±0.02 [*]	0.37±0.3 [*]
Основания Шиффа, фл усл.ед/мл×мг	1-я	27.1±1.3	15.3±0.9 ⁺	18.7±1.1 ⁺
	2-я	29.4±1.8	14.4±0.8	11.3±0.6 [*]
	3-я	27.4±1.5	15.2±0.5	14.3±0.3 [*]
ТБК-активные продукты, нмоль/мл	1-я	6.2±0.4	3.6±0.3 ⁺	3.1±0.3 ⁺
	2-я	6.2±0.6	2.8±0.25 [*]	2.3±0.2 [*]
	3-я	6.2±0.9	3.5±0.4	2.8±0.3
α -Токоферол, мкг/мл×мг	1-я	49.3±1.7	33.4±1.6 ⁺	35.7±1.6 ⁺
	2-я	45.4±1.6	68.2±1.3 [*]	72.5±1.4 [*]
	3-я	51.2±1.4	37.3±1.3	42.5±1.5 [*]

вершена люмботомией с установкой дренажа и тампона в забрюшинное пространство. В послеоперационном периоде больные 7-13 сут находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, после стабилизации состояния их переводили в общехирургическое отделение клиники. В данной подгруппе было 4 летальных исхода (23.5%). Больных выписывали на амбулаторное долечивание на 29-39-е сутки пребывания в стационаре.

В подгруппе 3Б 2 больным в связи с прогрессированием основного заболевания, появлением панкреатогенного перитонита были выполнены эндоскопическая санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки в сочетании с канюлированием и новокаиновой блокадой круглой связки печени. Летальных исходов не было. Больных выписывали на 7-11-е сутки после поступления.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществляли на основании оценки динамики клинической картины, изменений в биохимических показателях и данных инструментального обследования (УЗИ, рентгенологические методы обследования).

В подгруппе 3А активность АлАТ, АсАТ и ГГТП отчетливо ($p < 0.05$) снижалась, но активность ферментов даже к 14-м суткам не достигала нормы. По сравнению с больными 1-й группы динамика активности ЛДГ с 10-х суток была положительной. Синдром цитолиза гепатоцитов в 3-й группе был более выраженным по сравнению со 2-й группой.

Индикаторы гепатодепрессивного синдрома показали развитие среднетяжелой ПН: снижение активности холинэстеразы сыворотки, содержания общего белка и протромбинового индекса на 10-20% по отношению к норме. К

14-м суткам эти показатели достигали нормы. В подгруппе 3А эти показатели также снижались на 10-20%, что соответствует развитию средней и тяжелой ПН (достоверной разницы в динамике указанных показателей не выявлено), тогда как в подгруппе 3Б развивалась ПН легкой и средней тяжести со снижением показателей менее чем на 10%.

Индикаторы холестатического синдрома имели отчетливую положительную динамику. Уровень билирубина снижался до нормы на 7-е сутки, но активность щелочной фосфатазы превышала норму даже на 14-е сутки, тогда как во 2-й группе активность фермента снижалась до нормы. Активность ГГТП на 14-е сутки была значимо ($p < 0.05$) ниже, чем в 1-й группе.

Лейкоцитоз при поступлении в стационар у больных панкреонекрозом, как и у аналогичных больных 1-й и 2-й групп, был в пределах $16-26 \times 10^9/\text{л}$ с характерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и выраженной лимфопенией. Лейкоцитарный индекс интоксикации и содержание молекул средней массы нормализовывались у больных подгруппы 3Б на 10-е сутки, а у больных подгруппы 3А — даже на 10-е сутки не достигали нормы (табл. 4), что совпадает с результатами в 1-й группе. На фоне терапии эссенциале лейкоцитоз у больных с панкреонекрозом снижался, однако длительно сохранялся на уровне $9-11 \times 10^9/\text{л}$ при общей нормализации формулы белой крови.

При исследовании динамики биохимических показателей в подгруппе 3Б выявлено, что только активность ЛДГ оставалась выше нормы к 10-м суткам, что совпадает с результатами в 1-й группе. В 3-й группе данный показатель снижался до нормы, а положительная динамика других показателей была более выраженной.

Таблица 6. Активность панкреатических ферментов сыворотки крови больных с ПН на фоне панкреонекроза при лечении мексидолом и эссенциале ($M \pm m$)

Панкреатический α -фермент сыворотки крови	Норма	Группа	Срок исследования, сут			
			1	3	7	10
Активность α -амилазы, ед.	До 32	1-я	168.3 \pm 22.1	149.8 \pm 6.7	103.2 \pm 7.2*	62.8 \pm 4.3*
		2-я	162.3 \pm 19.6	128.4 \pm 7.4*	65.2 \pm 5.6*	30.4 \pm 3.7*
		3-я	167.3 \pm 20.4	136.4 \pm 8.3	94.2 \pm 5.5	54.4 \pm 3.9
Активность липазы, ед.	До 0.5	1-я	2.30 \pm 0.09	2.00 \pm 0.11	1.70 \pm 0.08*	1.10 \pm 0.07*
		2-я	2.20 \pm 0.07	1.70 \pm 0.09*	1.4 \pm 0.1*	0.60 \pm 0.08*
		3-я	2.30 \pm 0.07	1.90 \pm 0.09	1.60 \pm 0.09	0.80 \pm 0.05
Активность трипсина, ед.	До 2.8	1-я	16.3 \pm 0.4	14.7 \pm 0.2	11.2 \pm 0.5*	8.3 \pm 0.4*
		2-я	16.8 \pm 0.2	12.5 \pm 0.4*	8.4 \pm 0.3*	3.9 \pm 0.1*
		3-я	16.7 \pm 0.3	13.8 \pm 0.4	9.9 \pm 0.3	7.7 \pm 0.2

Достоверной разницы в динамике активности АсАТ и АлАТ в 1-й и 3-й группах не выявлено.

Результаты исследования динамики показателей холестатического и гепатодепрессивного синдромов сходны с данными, полученными в 1-й группе, — нормализация большинства показателей к 7-10-м суткам.

При исследовании показателей ПОЛ следует отметить, что, как и у больных 1-й группы, в 3-й группе степень снижения концентрации диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов и оснований Шиффа была значительно меньше, чем в группе больных 2-й группы. В подгруппе 3А достоверной разницы в динамике уровня ТБК-активных продуктов по сравнению с 1-й группой не выявлено (табл. 5). В подгруппе 3Б отсутствовала достоверная динамика в отношении всех показателей ПОЛ по сравнению 1-й группой. Содержание α -токоферола у больных подгруппы 3А снижалось, свидетельствуя о дефиците антиоксидантов и неэффективности антиоксидантной системы, и незначительно росло у больных подгруппы 3Б, достигая более высоких значений, чем в 1-й группе ($p < 0.05$).

Активность липазы и трипсина снижалась к 10-м суткам до нормы у больных подгруппы 3Б при сохраняющейся повышенной активности α -амилазы (в 1.3 раза выше нормы). В подгруппе 3А активность α -амилазы, липазы и трипсина превышала свои нормальные величины на 10-е сутки в 1.7, 1.6 и 2.8 раз соответственно (табл. 6). Достоверной разницы в динамике активности ферментов в 1-й и 3-й группах не выявлено.

Анализ результатов лечения больных 3-й группы показал, что они значительно уступают соответствующим результатам, полученным при лечении больных 2-й группы, и несколько превосходят таковые при применении только базисной терапии (1-я группа). Включение мексидола в схему комплексного лечения больных с ППН позволило сократить сроки пребывания больных в стационаре в среднем до 7 ± 1 сут (в контрольной группе 12 ± 1 сут; $p < 0.05$) у больных с отечной формой ОП и до 26 ± 1 сут (в контрольной группе 39 ± 5 сут; $p < 0.05$) у больных с панкреонекрозом. В группе больных, получавших эссенциале, эти показатели составили, соответственно, 9 ± 2 и 34 ± 5 сут. Следует отметить, что включение мексидола в консервативную терапию сопровождалось значительным и достоверным повышением ее эффективности. Это особенно четко прослеживается у тяжелых больных с панкреонекрозом. Если в основной группе переход от консервативного лечения к оператив-

ному (в том числе к эндохирургическим пособиям) был произведен только в 19% случаев, то в контрольной группе — в 67.6%, а в группе больных, получавших эссенциале, — в 52.9%.

Эти положительные результаты нашли отражение в снижении летальности. В основной группе летальность больных с панкреонекрозом, получавших мексидол, составила 14.3%, тогда как в контрольной группе — 27.3%, а в группе сравнения — 23.5%. Отмечено более легкое течение ПН во 2-й группе, чем в 1-й и 3-й. Во 2-й группе степень ПН расценивалась в большинстве случаев как легкая и средняя, тогда как в группах контроля и сравнения — как средняя или тяжелая. Необходимо также отметить достоверное снижение количества осложнений во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й группами. В 1-й группе этот показатель был в 1.9 раза больше, чем во 2-й, а в 3-й группе — в 1.6 раза.

Таким образом, на основании проведенного экспериментально-клинического исследования можно сделать вывод о перспективности использования мексидола в комплексе лечебных мероприятий при ОП, осложненном развитием ПН, как с профилактической, так и с лечебной целью. Его применение позволяет предотвращать прогрессирование дистрофических и некротических изменений в поджелудочной железе и печени, ускоряет в них процессы регенерации, позволяет нормализовать клинико-лабораторную картину и состояние больных, сократить сроки пребывания в стационаре, количество осложнений и снизить уровень летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булаев В.М., Коробов Н.В. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П.Фисенко. М., 2000. С. 162-164.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П.Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Под. ред. А.С.Батуева. М., 1991.
3. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П.Фисенко. М., 2000. С. 228-232.
4. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. // Биофизика. 1992. Т. 37, Вып. 6. С. 1041-1047.
5. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2004.
6. Воронина Т.А. // Психофармакол. биол. наркол. 2001. Т. 1, № 1. С. 2-12.
7. Воронина Т.А. // Фармакол. и токсикол. 1991. Т. 54, № 2. С. 6-11.
8. Воронина Т.А. // Экспер. и клин. фармакол. 2003. Т. 66, № 2. С. 10-14.

9. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П.Фисенко. М., 2000. С. 138-146.
 10. Воронина Т.А., Островская Р.У. // Там же. С. 153-158.
 11. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Экспер. и клин. фармакол. 1998. Т. 61, № 4. С. 3-9.
 12. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
 13. Иванов Ю.В., Яснецов В.В., Чудных С.М., Соловьев Н.А. Лечение острого панкреатита. М., 2005.
 14. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. М., 1987.
 15. Лакин Г.Ф. Биометрия. М., 1990.
 16. Ларенцова Л.И., Максимовский Ю.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Применение антиоксиданта мексидола в стоматологической практике (антиоксидантная защита при стрессе, боли, воспалении). Метод. реком. М., 2002.
 17. Мотин В.Г., Яснецов В.В., Ковалев С.М., Крылова И.Н. // Бюл. exper. биол. и мед. 2000. Т. 130, № 9. С. 252-254.
 18. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Давыдова И.А., Телешова Е.С. // Журн. неврол. и психиатр. 2000. Т. 100, № 6. С. 33-37.
 19. Правдивцев В.А., Осипов Н.М., Яснецов В.В. // Фармакол. и токсикол. 1981. № 2. С. 224-226.
 20. Стальная И.Д., Гаршвили Т.Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. М., 1977. С. 66-68.
 21. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танашиян М.М. и др. Клиническая эффективность мексидола и влияние его на реологические свойства крови и гемоперфузию головного мозга при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. М., 2002.
 22. Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта мексидола у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Метод. реком. М., 2002.
 23. Яснецов Вик.В., Проворнова Н.А. // Экспер. и клин. фармакол. 2003. Т. 66, № 3. С. 66-68.
 24. Cumin R., Bandle E.F., Gamzu E., Haefely W.E. // Psychopharmacology. 1982. Vol. 78. P. 104-111.
 25. Mondadori C., Bhatnagar A., Borkovski J., Hausler A. // Brain Res. 1990. Vol. 506. P. 101-108.
-