

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/323697834>

Cerebral Circulation and Metabolism of Patients with Cerebral Injury

Article · March 2018

DOI: 10.15360/1813-9779-2018-1-4-11

CITATIONS

0

READ

1

4 authors, including:



Alex Trofimov

Nizhny Novgorod State Medical Academy

56 PUBLICATIONS 9 CITATIONS

SEE PROFILE

Церебральная циркуляция и метаболизм у пострадавших с черепно-мозговой травмой

Е. А. Абрамова¹, О. В. Военнов², Г. А. Бояринов², А. О. Трофимов^{1,2}

¹ Нижегородская областная клиническая больница им Н. А. Семашко, Россия, 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

² Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Cerebral Circulation and Metabolism of Patients with Cerebral Injury

Ekaterina A. Abramova¹, Oleg V. Voennov², Gennadii A. Boyarinov², Alexei O. Trofimov^{1,2}

¹ N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova Str., 603126 Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 10/1 Minin and Pozharsky Sq., 603950 Nizhny Novgorod GSP-470, Russia

Цель исследования — изучить изменения показателей церебральной макроциркуляции и метаболизма у пострадавших с сочетанной ЧМТ при инфузионном введении этилметилгидроксипиридина сукцината в дозах от 12,5 до 100 мг/час в зависимости от исходного паттерна мозгового кровотока.

Материалы и методы. Обследовали 25 пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ, которым дополнительно к стандартному лечению внутривенно вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) в дозе 12,5 мг/час в течение 1 часа, после чего увеличивали дозу до 25 мг/час в течение 1 часа, затем до 50 мг/час в течение 1 часа, затем осуществляли инфузию в дозе 100 мг/час в течение 1 часа. Каждый час, перед увеличением дозы, измеряли показатели церебральной макроциркуляции. Методом транскраниальной доплерографии (ТДГ) изучали показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): систолическую (V_{max}), диастолическую (V_{min}), среднюю скорость кровотока (V_m), пульсационный индекс (PI) и индекс сопротивления (RI), и оценивали содержание глюкозы, лактата, активность ЛДГ и значение pH венозной крови из яремной вены.

Результаты. Инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5/час до 100 мг/час при паттерне затрудненной перфузии и гипоперфузии сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде увеличения церебральной перфузии. При паттерне мягкого ангиоспазма отмечали благоприятные изменения показателей ЛСК в виде снижения скоростных показателей, нормализации пульсового индекса и индекса сопротивления, что свидетельствовало о нормализации сосудистого тонуса и разрешения ангиоспазма. При паттерне гиперперфузии регистрировали благоприятные изменения показателей ЛСК в виде уменьшения явлений гиперемии и нормализации сосудистого тонуса. При паттерне выраженного ангиоспазма отмечали нормализацию сосудистого тонуса. Нормализация ЛСК сопровождалась нормализацией содержания лактата, активности ЛДГ и значения pH венозной крови. Оптимальные результаты отмечали при инфузии в дозе 50–100 мг/час.

Заключение. У пациентов с сочетанной ЧМТ применение ЭМГПС в виде инфузий в дозе 12,5–100 мг/час приводит к благоприятным изменениям показателей ЛСК и метаболизма в виде нормализации их значений при любом паттерне мозгового кровотока.

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма; этилметилгидроксипиридина сукцинат; показатели церебральной макроциркуляции; глюкоза; лактат

The purpose of the study was to assess changes in cerebral macrocirculation and metabolism parameters in patients with concomitant cerebral injury during infusions of ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 12.5 to 100 mg/h depending on a source pattern of the cerebral blood flow.

Materials and methods. The study included 25 patients with severe concomitant cerebral injury who administered ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) intravenously in addition to the standard therapy at a dose of 12.5 mg/h for 1 hour, then the dose was increased up to 25 mg/h within 1 hour, then up to 50 mg/h within 1 hour followed by an infusion at a dose of 100 mg/h for 1 hour. Cerebral macrocirculation parameters were analyzed every hour before each dose increase. Transcranial dopplerography (TDG) was used to assess the following linear blood flow velocity (LBFV) parameters: systolic (V_{max}), diastolic (V_{min}), medium (V_m) LBFV, pulsation index (PI) and resistance index (RI), as well as glucose and lactate levels, lactate dehydrogenase (LDH) activity and the pH level in venous blood from a jugular vein.

Results. Positive changes of LBFV parameters in the form of cerebral perfusion increase were recorded in patients with hindered perfusion and hypoperfusion patterns after EMHPS infusions at a dose of 12.5 to 100 mg/h. Patients with a mild vasospasm pattern presented favorable changes in LBFV parameters including a decrease in

Адресс для корреспонденции:

Олег Военнов
E-mail: ovoennov@yandex.ru

Correspondence to:

Oleg Voennov
E-mail: ovoennov@yandex.ru

velocity parameters, normalization of the pulsation index and the resistance index which confirmed normalization of the vascular tone and vasospasm elimination. Positive changes in LBFV parameters in patients with a hyperperfusion pattern were noticed in the form of the reduction of hyperemia manifestations and normalization of the vascular tone. Patients with a severe vasospasm pattern presented normalization of the vascular tone. Normalization of LBFV parameters was accompanied by normalization of the lactate level, lactate dehydrogenase activity and the pH level in venous blood. Optimal values were found in infusions at a dose of 50–100 mg/h.

Conclusion. Infusions of EMHPS at a dose of 12.5–100 mg/h to patients with concomitant cerebral trauma resulted in normalization of LBFV and metabolism parameters in patients with all kinds of CBF patterns.

Keywords: *combined cerebral injury; ethylmethylhydroxypyridine succinate; cerebral macrocirculation parameter; glucose; lactate*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-4-11

Введение

Лечение пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ) является одной из важнейших задач неотложной медицины [1–5]. Неотложные мероприятия прежде всего преследуют целью выведение пострадавших из шока, обеспечение гомеостаза и решение вопроса об оперативном лечении [6–8].

Вместе с тем, неутешительные результаты стандартной терапии побуждают к поиску лечебных технологий, позволяющих минимизировать риск развития вторичных ишемических повреждений головного мозга [9–11].

Одним из лекарственных средств, обладающих доказанным универсальным цитопротективным действием, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) [12, 13].

Однако, в литературе нет данных о влиянии ЭМГПС на показатели церебральной макроциркуляции в зависимости от ее исходного паттерна и способа введения: болюсного или постоянной инфузии.

В этой связи изучение влияния инфузии ЭМГПС в дозе 12,5–100 мг/час на показатели линейной скорости кровотока и содержание глюкозы, лактата, активности ЛДГ и показатели КОС в венозной крови при различных паттернах мозгового кровотока у указанной категории больных представляет практический интерес.

Цель исследования – изучить изменения показателей церебральной макроциркуляции и метаболизма у пострадавших с сочетанной ЧМТ при инфузионном введении этилметилгидроксипиридина сукцината в дозах от 12,5 до 100 мг/час в зависимости от исходного паттерна мозгового кровотока.

Материал и методы

В исследование включили 25 пострадавших (табл. 1), из них 9 женщин и 16 мужчин, с тяжелой сочетанной ЧМТ. Критерии включения в исследование: возраст от 21 до 60 лет (средний возраст составил 42,3 (28;53) лет), ЧМТ средней и тяжелой степени, сочетанная с внечерепными повреждениями длинных трубчатых костей и/или органов грудной и брюшной полости, уровень сознания 4–13 баллов по шкале ком Глазго

Introduction

Treatment of patients with cerebral injury (CI) is considered to be one of the most important tasks of the emergency medicine [1–5]. First of all, emergency care is needed to recover patients from shock, to ensure hemostasis and to decide on surgical intervention [6–8].

However, unfavorable results of the standard therapy encourage searching for treatment technologies that allow to minimize the risk of secondary ischemic brain injury [9–11].

Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) represents one of medications with a confirmed universal cytoprotective effect [12, 13].

However, research literature contains no information concerning the EMHPS effect on cerebral macrocirculation parameters depending on a source pattern and the route of administration: bolus dosing or the continuous infusion.

In this connection, the study of the effect of EMHPS infusions at a dose of 12.5–100 mg/h on linear blood flow velocity parameters, glucose and lactate levels, LDH activity and the acid-base balance in venous blood is of a practical interest.

The purpose of the study was to assess changes in cerebral macrocirculation and metabolism parameters in patients with concomitant cerebral injury during infusions of ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 12.5 to 100 mg/h depending on a source pattern of the cerebral blood flow.

Materials and Methods

The study included 25 patients with severe concomitant CI (table 1). There were 9 female and 16 male patients. The inclusion criteria were as follows: age between 21 and 60 years (the average age was 42.3 (28; 53) years), moderate and severe CI combined with extracranial damage of long bones and/or thoracic and abdominal organs (with the consciousness depression of 4–13 points according to the Glasgow Coma Scale, GCS), the need in treatment in the ICU, patient's or patient's legal representative's consent for an EMHPS prescription.

The exclusion criteria were as follows: the consciousness depression of 3 points of the GCS, the simultaneous use of other agents affecting the cerebral vascular tone, diabetes mellitus, intolerance to the drug, the need for urgent neurosurgery intervention.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных.
Table 1. Characteristics of Patients.

Parameters	Values of parameters
Male, <i>n</i>	16
Female, <i>n</i>	9
Grave condition, <i>n</i>	19
Very grave condition, <i>n</i>	6
Isolated CI, <i>n</i>	5
Concomitant CI with skeletal trauma, <i>n</i>	2
Concomitant CI with skeletal trauma and thoracic and/or abdominal organs injuries, <i>n</i>	18
Consciousness level of 11–13 GCS points, <i>n</i>	15
Consciousness level of 8–10 GCS points, <i>n</i>	8
Consciousness level of 4–7 GCS points, <i>n</i>	2
Condition severity acc. to APACHE II, points Me (P25; P75)	23 (19; 25)

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters – показатели; Values of – значения. Male – мужчин; Female – женщин; Grave/ Very grave condition – тяжело/ крайне-тяжелое состояние; Isolated CI – изолированная ЧМТ; Concomitant CI with skeletal trauma – сочетанная ЧМТ со скелетной травмой; and thoracic and/or abdominal organs injuries – и повреждением органов грудной клетки и/или живота; Consciousness level of ... GCS points – уровень сознания ... баллы по ШКГ; Condition severity acc. to – тяжесть состояния по.

(ШКГ), необходимость проведения лечения в отделении реанимации, согласие пациента или его законных представителей на назначение ЭМГПС.

Критерии исключения: уровень сознания 3 балла по ШКГ, индивидуальная непереносимость ЭМГПС, одновременное использование других препаратов, влияющих на тонус сосудов головного мозга, сахарный диабет, необходимость в проведении экстренного нейрохирургического вмешательства.

Больные были госпитализированы в стационар непосредственно с места дорожно-транспортного происшествия (ДТП) или в течение 1–3-х суток после травмы были переведены из центральных районных больниц (ЦРБ) Нижегородской области. При поступлении в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Нижегородского регионального травматологического центра (НРТЦ) больных обследовали согласно стандартам – изучали показатели гемодинамики, дыхания, проводили ультразвуковые исследования (УЗИ), осуществляли электрокардиографию (ЭКГ), комплекс необходимых рентгенологических исследований (рентгенография, компьютерная томография, ЯМРТ), забирали кровь для анализа и проводили стандартную интенсивную терапию с целью стабилизации состояния больных.

Состояние как тяжелое оценивали у 16 больных, крайне-тяжелое – у 9 больных (табл. 1). У пациентов в крайне-тяжелом состоянии отмечали явления травматического или геморрагического шока, имелась необходимость в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), было нарушено сознание.

Стандартное лечение включало в себя обезболивание и седацию, респираторную поддержку по показаниям, антибактериальную терапию, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитного баланса, кислородной емкости крови, онкотического давления и профилактики синдрома ДВС, энтеральное и парентеральное питание, профилактику стресс-язв, коррекцию ВЧД.

С целью оценки влияния инфузии ЭМГПС в дозе 12,5–100 мг/час на показатели ЛСК и церебральный метаболизм осуществляли инфузии ЭМГПС в дозе 12,5 мг/час в течение 1 часа, после чего увеличивали дозу до 25 мг/час в течение 1 часа, затем до 50 мг/час в течение 1 часа, затем осуществляли инфузию в дозе 100 мг/час в

The patients were admitted to the Inpatient Department directly from road traffic accident (RTA) sites or transferred from central district hospitals (CDH) of Nizhny Novgorod region within the period of 1–3 days after the trauma. At the admission to the Inpatient Department and the Intensive Care Unit (ICU) of the Nizhny Novgorod Regional Traumatology Center (NRTS) the patients were examined in accordance with a standard procedure: hemodynamic and respiration parameters were assessed, ultrasound investigation (USI) and electrocardiography (ECG) were conducted along with the complex of radiologic examinations (X-ray studies, computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI)), blood tests were done and the general intensive care was carried out to stabilize the patients' condition.

16 of 25 patients were at a grave condition, 9 patients were classified as very grave (table 1). Traumatic and hemorrhagic shock developments were found in patients at a very grave condition, there were indications for the mechanical ventilation (MV) and the consciousness was impaired.

The standard treatment included analgesia and sedation, respiratory support as indicated, antibiotics, infusion-transfusion therapy to correct the water and electrolyte balance, arterial oxygen content, and oncotic pressure and to prevent disseminated intravascular coagulation syndrome, the enteral and parenteral nutrition, prevention of stress ulcers and correction of intracranial pressure (ICP).

In order to study the influence of EMHPS infusions at a dose of 12.5–100 mg/h on LBFV parameters and cerebral metabolism parameters, the enrolled patients received EMHPS infusions at a dose of 12.5 mg/h for 1 hour, then the dose was increased up to 25 mg/h within 1 hour, then up to 50 mg/h within 1 hour followed by an infusion at a dose of 100 mg/h for one hour. LBFV parameters were analyzed every hour before the increase of the dose as well as glucose and lactate levels, LDH activity and the pH level in venous blood from a jugular vein.

Transcranial Doppler was performed using an ultrasonic diagnostic system Sonomed 300V (Spectromed, Moscow, Russia) with a 2 MHz sensor. The standard method of R. Aaslid et al. [14] was used to probe the medial cerebral artery (MCA) and other vessels of the circle of Willis through the temporal «window». The systolic blood flow velocity (V_{max}), diastolic blood flow velocity (V_{min}), PI and RI were studied. When analyzing LBFV the following pa-

течение 1 часа. Каждый час перед увеличением дозы измеряли показатели ЛСК и оценивали содержание глюкозы, лактата, активность ЛДГ и значение рН венозной крови из яремной вены.

Транскраниальную доплерографию выполняли отечественной ультразвуковой диагностической системой «Сономед 300В» производства фирмы «Спектрмед» (г. Москва) датчиком 2 мГц. Использовали общепринятую методику R. Aaslid et al. [14] зондирования СМА и других сосудов виллизиева круга через височное «окно». Изучали систолическую скорость кровотока (V_{\max}), диастолическую скорость кровотока (V_{\min}), PI и RI. При анализе ЛСК за норму брали следующие показатели: V_{\max} — 80–100 см/сек, V_{\min} — 30–50 см/сек, PI — 0,7–1,0, RI — 0,5 (Б. В. Гайдар с соавт., 1987) [15].

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы «Excel» после проверки гипотезы на нормальность распределения в выборках по общепринятым формулам (Шимко П. Д., Власов М. П., 2003, Лакина Г. Ф., 1990) [16, 17]. Средние значения представляли в виде $M \pm \sigma$ или Me ($P_{25}; P_{75}$). Достоверность представленных данных непараметрических показателей определяли критерием Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При инфузионном введении ЭМГПС в нарастающей дозе: 12,5 — 25 — 50 — 100 мг/час регистрировали эффекты изменений показателей линейной скорости МК, пульсационного индекса и индекса сопротивления.

У больных с затрудненной перфузией головного мозга динамику показателей отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС отметили снижение PI с 0,85 до 0,79 ед, что составило 7%. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали увеличение V_{\max} на 7%, V_{\min} — на 14,1%, а также уменьшение RI на 5,5% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали увеличение V_{\max} на 21,2%, V_{\min} — на 36,7%, а также уменьшение PI на 18% и RI на 11% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали увеличение V_{\max} на 42,5%, V_{\min} — на 60,4%, а также уменьшение PI на 14,1% и RI на 11,1% от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,5–5,7 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с $2,2 \pm 0,01$ до $1,3 \pm 0,01$ ммоль/л, что составило 40,1%. Активность ЛДГ снизилась на 20,5%, а рН увеличилось с 7,29 до 7,38.

Динамику показателей ЛСК и метаболизма у больных с мягким ангиоспазмом отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС отметили снижение PI с 0,93 до 0,83 ед, что составило 10,7%. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{\max} на 21,3%, а также уменьшение RI на 12% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС

parameters were considered as normal: V_{\max} of 80–100 cm/s, V_{\min} 30–50 cm/s, PI 0.7–1.0 and RI 0.5 (Gaidar B. V. et al., 1987) [15].

The statistical analysis of the findings was carried out using the Excel software after testing the values distribution for normality by the standard formulas (Shimko P. D., Vlasov M. P., 2003, Lakina G. F., 1990) [16, 17]. Mean values were presented as $M \pm \sigma$ or Me ($P_{25}; P_{75}$). Significance of the presented data of nonparametric indices was assessed by Fisher test. A difference was considered significant at $p \leq 0,05$.

Results and Discussion

The effect of changes of linear cerebral blood flow velocity, pulsation index and resistance index was recorded in cases of EMHPS infusions in an ascending dose of 12.5 — 25 — 50 — 100 mg/h.

Table 2 shows the dynamics of parameters in patients with a hindered perfusion pattern.

As it appears from the data in table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg patients had PI decreased from 0.85 to 0.79 units which is a 7% decrease. After the infusion at a dose of 25 mg during another hour there were a 7% rise of V_{\max} , a 14.1% increase of V_{\min} , as well as a 5.5% decrease of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 21.2% rise of V_{\max} , a 36.7% increase of V_{\min} , as well as a 18% decrease of PI and a 11% drop of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 42.5% rise of V_{\max} , a 60.4% increase of V_{\min} as well as a 14.1% decrease of PI and a 11.1% drop of RI as compared to the baseline.

The dynamics of observation didn't show any significant changes of the glucose level in blood which amounted to 5.5–5.7 mmol/l. The lactate level in blood went lower from 2.2 ± 0.01 to 1.3 ± 0.01 mmol/l which was equal to a 40.1% decrease. The LDH activity dropped by 20.5% and the pH level increased from 7.29 to 7.38.

The dynamics of LBVF and metabolism parameters of patients with a mild vasospasm pattern is presented in table 2.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg a value of PI decrease from 0.93 to 0.83 units, jr a drop by 10.7%, became evident. After the EMHPS infusion at a dose of 25 mg during another hour, there was a 21.3% decrease of V_{\max} whereas RI dropped to 12% compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 21.8% reduction of V_{\max} , a 10.9% decrease of V_{\min} and a 16.1% drop of PI with a decrease of RI to 10.3% comparing to their initial level. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 26.3% decrease of V_{\max} , a 19.3% drop of V_{\min} , as well as a 10.7% reduction of PI and a 8.6% decrease of RI comparing to their initial level.

The dynamics of observation showed a certain decrease of the glucose level from 5.7 ± 0.2 to 5.1 ± 0.2 mmol/l. The lactate blood level decreased from

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей.
Table 2. The dynamics of study parameters.

Parameters	Values of parameters upon the EMHPS infusion at a dose of 12.5–100 mg/h in study patterns				
	Baseline	12.5	25	50	100
Pattern	Hindered perfusion				
V _{max} , ml/s	67.9±2.4	81.3±1.9*	105.7±3.1*	104.3±3.2*	98.5±2.9*
V _{min} , ml/s	28.8±0.9	34.8±1.1	45.7±1.3*	56.2±1.2*	44.6±1.2*
PI, U	0.93±0.02	0.92±0.03	0.91±0.04	0.66±0.02*	0.82±0.02*
RI, U	0.57±0.01	0.57±0.01	0.56±0.02	0.46±0.01*	0.54±0.02
Glucose, mmol/l	5.9±0.02	5.2±0.04	4.9±0.02*	5.6±0.05	5.7±0.04
Lactate, mmol/l	2.2±0.01	1.9±0.01	1.6±0.01*	1.5±0.01*	1.3±0.01*
LDH, U/l	399.7±14.5	353.3±10.1	335.3±12.3	327.3±11.6*	317.6±10.8*
pH	7.29±0.23	7.31±0.32	7.34±0.26	7.36±0.29	7.38±0.33*
Pattern	Mild vasospasm				
V _{max} , ml/s	146.7±4.6	131.4±3.8	115.5±3.6*	114.7±2.7*	108.4±4.1*
V _{min} , ml/s	62.3±1.4	60.9±1.6	57.2±2.1	55.5±1.8*	50.3±2.3*
PI, U	0.93±0.03	0.83±0.03*	0.76±0.02*	0.78±0.03*	0.83±0.02*
RI, U	0.58±0.02	0.54±0.02	0.51±0.01*	0.52±0.02*	0.53±0.01*
Glucose, mmol/l	5.7±0.2	5.5±0.2	5.4±0.15	5.2±0.18	5.1±0.2
Lactate, mmol/l	1.95±0.01	1.8±0.01	1.7±0.01	1.7±0.01	1.5±0.01*
LDH, U/l	453.3±11.4	468.7±12.8	411.4±15.4	398.8±9.6*	377.2±10.3*
pH	7.31±0.22	7.32±0.28	7.34±0.31	7.35±0.32	7.36±0.28
Pattern	Severe vasospasm				
V _{max} , ml/s	181.7±5.1	178.7±7.9	162.5±5.4*	145.2±4.6*	141.1±6.3*
V _{min} , ml/s	58.5±2.9	61.3±2.6	52.9±2.3*	51.6±2.8*	52.4±2.1*
PI, U	1.23±0.04	1.17±0.04	1.22±0.03	1.13±0.02*	1.08±0.02*
RI, U	0.67±0.03	0.65±0.02	0.67±0.03	0.64±0.02	0.62±0.02
Glucose, mmol/l	5.9±0.26	5.8±0.24	5.5±0.22	5.5±0.27	5.6±0.25
Lactate, mmol/l	2.25±0.06	1.95±0.07	1.85±0.05*	1.7±0.04*	1.6±0.08*
LDH, U/l	497.3±16.7	483.4±21.2	464.7±19.4	433.3±14.2*	435.7±10.9*
pH	7.25±0.31	7.33±0.28	7.34±0.22	7.35±0.25	7.33±0.38
Pattern	Hypoperfusion				
V _{max} , ml/s	62.3±2.8	63.5±2.2	66.7±2.4	75.5±3.1*	88.8±3.9*
V _{min} , ml/s	28.3±1.3	29.6±1.4	32.3±1.5*	38.7±1.7*	45.4±2.1*
PI, U	0.85±0.02	0.79±0.01*	0.78±0.01*	0.72±0.02*	0.73±0.02*
RI, U	0.54±0.01	0.52±0.01	0.51±0.01	0.48±0.01*	0.48±0.01*
Glucose, mmol/l	5.5±0.24	5.4±0.22	5.5±0.11	5.6±0.18	5.7±0.21
Lactate, mmol/l	2.1±0.01	1.95±0.02	1.9±0.01	1.7±0.01	1.5±0.01*
LDH, U/l	453.3±10.5	457.3±9.3	417.3±7.7	397.4±8.4*	375.7±6.9*
pH	7.32±0.12	7.33±0.1	7.34±0.15	7.35±0.14	7.35±0.17
Pattern	Hyperperfusion				
V _{max} , ml/s	118.6±2.1	115.5±2.2	109.9±2.4*	105.3±1.8*	96.8±1.9*
V _{min} , ml/s	58.4±1.8	57.3±1.4	56.2±1.3	53.5±1.7	48.9±1.6*
PI, U	0.76±0.02	0.75±0.01	0.72±0.02	0.73±0.01	0.74±0.01
RI, U	0.51±0.02	0.5±0.01	0.48±0.01	0.49±0.02	0.49±0.01
Glucose, mmol/l	5.9±0.11	5.8±0.2	6.05±0.14	5.6±0.12	5.7±0.09
Lactate, mmol/l	1.9±0.01	1.9±0.01	1.9±0.01	1.7±0.01	1.6±0.01
LDH, U/l	403.6±8.1	393.7±5.5	357.9±4.6*	353.3±3.9*	345.2±4.5*
pH	7.33±0.18	7.33±0.12	7.34±0.08	7.35±0.13	7.35±0.15

Note. * – result is significantly different from the baseline, $P \leq 0.05$.

Примечание. upon the EMHPS infusion at a dose of ... in study groups – при скорости инфузии ЭМГПС в исследуемых группах; Baseline – исходное значение; Pattern – паттерн; Hindered perfusion – с затрудненной перфузией; Mild vasospasm – с мягким ангиоспазмом; Severe vasospasm – с грубым ангиоспазмом; Hypoperfusion/ Hyperperfusion – гипоперфузии/гиперперфузии; Glucose – глюкоза; Lactate – лактат; LDH – ЛДГ. * – результат достоверно отличается от исходного значения, $p \leq 0.05$.

регистрировали уменьшение V_{max} на 21,8%, V_{min} – на 10,9%, а также уменьшение PI на 16,1% и RI на 10,3% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 26,3%, V_{min} – на 19,3%, а также уменьшение PI на 10,7% и RI на 8,6% от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови несколько уменьшилось с 5,7±0,2 до 5,1±0,2 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с 1,9±0,01 до 1,5±0,01 ммоль/л, что составило 21%. Активность ЛДГ уменьшилась на 17,1%, а pH увеличилось с 7,31 до 7,36.

1.9±0.01 to 1.5±0.01 mmol/l which was equal to a 21% decrease. The LDH activity dropped by 17.1% and the pH level increased from 7.31 to 7.36.

The dynamics of LBVF and metabolism parameters of patients with a severe vasospasm pattern is presented in table 2.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg, no significant changes were recorded. After the infusion at a dose of 25 mg for 1 hour, there was a 10.5% decrease of V_{max}, a 9.6% drop of V_{min} as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 20.1%

Динамику показателей ЛСК и метаболизма у больных с грубым ангиоспазмом отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС каких-либо достоверных изменений не регистрировали. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 10,5%, V_{min} – на 9,6% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 20,1%, V_{min} – на 11,8%, а также уменьшение PI на 11,7% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 22%, V_{min} – на 10,4%, а также уменьшение PI на 12,1 % от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,9–5,6 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с $2,25 \pm 0,06$ до $1,6 \pm 0,08$ ммоль/л, что составило 28,8%. Активность ЛДГ снижалась на 12,4%, pH составлял 7,25–7,33.

У больных с паттерном гипоперфузии головного мозга динамику показателей отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС отметили снижение PI с 0,85 до 0,79 ед, что составило 7%. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали увеличение V_{max} на 7%, V_{min} – на 14,1%, а также уменьшение RI на 5,5% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали увеличение V_{max} на 21,2%, V_{min} – на 36,7%, а также уменьшение PI на 18% и RI на 11% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали увеличение V_{max} на 42,5%, V_{min} – на 60,4%, а также уменьшение PI на 14,1 % и RI на 11,1% от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,5–5,7 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с 2,1 до 1,5 ммоль/л, активность ЛДГ – на 17,2%, pH составлял 7,32–7,35.

У больных с паттерном гиперперфузии головного мозга динамику показателей отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС достоверных изменений не отмечали. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 7,6% от исходного значения. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 11,3% от исходного значения. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 18,3%, V_{min} – на 17,2% от исходных значений. PI и RI остались в пределах нормативных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,9–5,7 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с 1,9 до 1,6 ммоль/л, активность ЛДГ снизилась на 14,4%, pH составлял 7,33–7,35.

Как следует из полученных результатов инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5/час до 100 мг/час при паттерне затрудненной перфузии сопровождалась благоприятными изменениями показателей

reduction of V_{max} , a 11.8% decrease of V_{min} , as well as a 11.7% drop of PI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 22% decrease of V_{max} , a 10.4% drop of V_{min} , as well as a 12.1% reduction of PI comparing to their initial level.

The dynamics of observation didn't show any significant changes in the glucose blood level which amounted to 5.9–5.6 mmol/l. The lactate blood level decreased from 2.25 ± 0.06 to 1.6 ± 0.08 mmol/l which was equal to a 28.8% decrease. The LDH activity dropped by 12.4% and the pH level amounted to 7.25–7.33.

Table 2 shows the dynamics of parameters of patients with a cerebral hypoperfusion pattern.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg a PI decrease from 0.85 to 0.79 units was recorded which is equal to a 7% drop. After the infusion at a dose of 25 mg for 1 hour there was a 7% rise of V_{max} , a 14.1% increase of V_{min} , as well as a 5.5% decrease of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 21.2% rise of V_{max} , a 36.7% increase of V_{min} , as well as a 18% decrease of PI and a 11% drop of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 42.5% rise of V_{max} , a 60.4% increase of V_{min} , as well as a 14.1% decrease of PI and a 11.1% drop of RI as compared to the baseline.

The dynamics of observation didn't show any significant changes in the glucose blood level which amounted to 5.5–5.7 mmol/l. The lactate blood level decreased from 2.1 to 1.5 mmol/l, the LDH activity dropped by 17.2% and the pH level amounted to 7.32–7.35.

The dynamics of LBVF and metabolism parameters of patients with a cerebral hyperperfusion pattern is reflected in table 2.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg no significant changes were recorded. After the infusion at a dose of 25 mg for 1 hour there was a 7.6% decrease of V_{max} noticed as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 11.3% reduction of V_{max} as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 18.3% decrease of V_{max} , a 17.2% drop of V_{min} as compared to the baseline. PI and RI remained within reference limits.

The dynamics of observation did not show any significant changes of the glucose blood level which amounted to 5.9–5.7 mmol/l. The lactate blood level decreased from 1.9 to 1.6 mmol/l, the LDH activity dropped by 14.4% and the pH level amounted to 7.33–7.35.

The findings show that the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg/h to 100 mg/h in cases of a hindered perfusion pattern was followed by positive changes of LBVF parameters in the form of cerebral perfusion increase and normalization of the vascular tone. Moreover, a distinct tendency towards the rise of linear

ЛСК в виде увеличения церебральной перфузии и нормализацией сосудистого тонуса. Причем по мере увеличения дозы отмечалась отчетливая тенденция к увеличению линейных показателей скорости кровотока. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с изначальной гипоперфузией, что подтверждалось динамикой содержания лактата крови и нормализацией КОС.

Инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5/час до 100 мг/час при паттерне мягкого ангиоспазма сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде снижения скоростных показателей, нормализации пульсового индекса и индекса сопротивления, что свидетельствовало о нормализации сосудистого тонуса и разрешения ангиоспазма. Причем максимальное снижение скоростных показателей отмечали при дозе 25–100 мг/час. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с мягким ангиоспазмом, что подтверждалось динамикой содержания лактата крови и нормализацией pH венозной крови.

Аналогичным образом, инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5 до 100 мг/час при паттерне выраженного ангиоспазма хотя и не купировала ангиоспазм, но сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде уменьшения показателей ЛСК и нормализации сосудистого тонуса, что способствовало улучшению церебральной перфузии. Причем максимальные снижения скоростных показателей отмечали при дозе 50–100 мг/час. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с выраженным ангиоспазмом, что подтверждалось динамикой содержания лактата, активности ЛДГ и pH венозной крови.

Инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5 до 100 мг/час при паттерне гипоперфузии головного мозга также сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде улучшения церебральной перфузии и нормализации сосудистого тонуса. Причем, по мере увеличения дозы, отмечали отчетливую тенденцию к увеличению линейных показателей скорости кровотока. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с изначальной гипоперфузией, что подтверждалось динамикой содержания лактата, активности ЛДГ и значения pH венозной крови.

Аналогично, инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5 до 100 мг/час при паттерне гиперперфузии головного мозга сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде уменьшения явлений церебральной гиперемии и нормализации сосудистого тонуса. Причем максимальные снижения значений скоростных показателей отмечали при дозе 50–100 мг/час. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с изначальной гиперперфузией, что подтверждалось динамикой содержания лактата, активности ЛДГ и значения pH венозной крови.

Следовательно, у пациентов в остром периоде ЧМТ применение ЭМГПС в виде инфузий в дозе

parameters of blood flow velocity was noticed with the increase of the dose. Such changes may be considered favorable in patients with initial hypoperfusion which was confirmed by the dynamics of the lactate level and ABB normalization.

The EMHPS infusions at a dose of 12.5 mg/h to 100 mg/h to patients with a mild vasospasm pattern had favorable changes in LBFV parameters including a decrease in velocity parameters, normalization of the pulsation index and the resistance index which confirmed normalization of the vascular tone and vasospasm elimination. The most significant decrease of velocity parameters was recorded during infusions at a dose of 25–100 mg/h. Such changes may be considered favorable in patients with a mild vasospasm, which was confirmed by the dynamics of the lactate level and normalization of pH level in venous blood.

Similarly, the EMHPS infusion at a dose of 12.5–100 mg/h in cases of a severe vasospasm pattern was followed by decreasing the LBFV parameters and normalization of the vascular tone, thus enhancing cerebral perfusion, even though vasospasm itself was not arrested. The most significant decrease of velocity parameters was recorded during infusions at a dose of 50–100 mg/h. The latter changes might be considered as favorable in patients with a severe vasospasm, which was confirmed by the dynamics of the lactate level, LDH activity and the pH level in venous blood.

The EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg/h to 100 mg/h in cases of a hypoperfusion pattern was also followed by positive changes of LBFV parameters like cerebral perfusion enhancement and normalization of the vascular tone. Moreover, a distinct tendency towards the rise of linear indices of blood flow velocity was noticed with increasing the dose. Such changes may be considered favorable in patients with initial hypoperfusion which was confirmed by the dynamics of the lactate level and the pH level in venous blood.

Similarly, the EMHPS infusion at a dose of 12.5–100 mg/h in cases of a hyperperfusion pattern was followed by positive changes of LBFV parameters in the form of the reduction of hyperemia changes and normalization of the vascular tone. The most significant decrease of velocity parameters was recorded during infusions at a dose of 50–100 mg/h. The above changes may be considered favorable in patients with initial hyperperfusion which was confirmed by the dynamics of the lactate level, LDH activity and the pH level in venous blood.

Therefore, EMHPS infusions at a dose of 12.5–100 mg/h in patients with acute CI result in favorable changes in LBFV parameters in the form of normalization of their values in all types of CBF patterns. The above results are likely to be explained by a vasomodulatory effect of EMHPS related to the enhancement of arterial compliance and normalization of its tone. Such vascular effects, in their turn, may be explained by the influence of EMHPS on vessel wall metabolism and this also

12,5–100 мг/час приводит к благоприятным изменениям показателей ЛСК в виде нормализации их значений при любом паттерне мозгового кровотока. Указанное, вероятно, обусловлено вазомодулирующим эффектом ЭМГПС, связанным с улучшением податливости сосудистой стенки и нормализации ее тонуса. В свою очередь данные сосудистые эффекты обусловлены влиянием ЭМГПС на метаболизм сосудистой стенки, что согласуется с данными литературы [18, 19]. Вероятно, что цитопротективные эффекты ЭМГПС реализуются как через сосудистый компонент – улучшение кровотока, так и через их непосредственное нейропротективное действие.

Литература

1. Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма. СПб.: СпецЛит; 2002: 271.
2. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниченко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Пронин И.Н., Захарова И.Е., Гаврилова А.Г., Охлопков В.А., Еониан С.А., Зайцев О.С., Яковлев С.Б., Горьков Н.М., Ошоров А.Б., Шурхай В.А. Целевая научно-техническая программа – стратегический путь решения проблем, связанных с черепно-мозговой травмой. *Рос. мед. вестн.* 2010; 15 (3): 92-96.
3. Мидори И.М., Берсенева В.П., Рябуха Н.П. Синдром сдавления головного мозга при черепно-мозговой травме. *Вестн. хирургии им И.И. Грекова.* 2012; 171 (6): 66-68. PMID: 23488267
4. Первухин С.А., Лебедева М.Н., Елистратов А.А., Пальмаш А.В., Стаценко И.А. Респираторные нарушения в остром периоде осложненной травмы шейного отдела позвоночника. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 30-42. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-30-42
5. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Воинов О.В., Мошина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудистотромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (5): 42-51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
6. Мороз В.В., Чурляев Ю.А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М.; 2006: 403.
7. Шмаков А.Н., Данченко С.В. Исследования «золотого часа» при тяжелой черепно-мозговой травме. *Медицинский алфавит.* 2011; 1 (3): 38-40.
8. Тальнов А.Э., Петриков С.С., Пурас Ю.В., Солодов А.А., Титова Ю.В. Современные методы лечения ушибов головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011; 1; 8-15.
9. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлова А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18
10. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янищевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВМедА; 2002: 77.
11. Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J., Conte V., McIntosh T.K. Evolution of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (13): 1645-1680. PMID: 16729876
12. Скоромец А.А., Дьяконова М.М. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: Наука; 2007: 200.
13. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврол. журнал.* 2007; 12 (4): 3-7.
14. Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recoding of flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982; 57 (6): 769-774. DOI: 10.3171/jns.1982.57.6.0769. PMID: 7143059
15. Гайдар Б.В., Семерня В.М., Вайнштейн Г.Б. О взаимосвязи уровня кровотока и реактивности мозговых сосудов с функциональным состоянием ткани мозга. *Физиол. журнал СССР им. И.М.Сеченова.* 1986; 72 (5): 603-611. PMID: 3721004
16. Шимко П.Д., Власов М.П. Статистика. М.: Феникс; 2003: 448.
17. Лакина Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990: 352.
18. Гнездилова А.В., Лебедева М.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Мексидол и сочетанная сосудистая патология мозга и сердца. *Эксперим. клин. фармакология.* 2011; 74 (6): 20-23. PMID: 21870770
19. Верижникова Е.В., Шоломов И.И., Дорошенко Л.М. Применение препарата «Мексидол» в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2006; Прил. 1: 104.

Поступила 22.08.17

corresponds to information reflected in research literature [18, 19]. Cytoprotective effects of EMHPS are presumably implemented through a vascular component (enhancement of the blood flow), as well as through their neuroprotective action.

Заключение

У пациентов с сочетанной ЧМТ применение ЭМГПС в виде инфузий в дозе 12,5–100 мг/час приводит к благоприятным изменениям показателей ЛСК и метаболизма в виде нормализации их значений при любом паттерне мозгового кровотока.

References

1. Kondakov E.N., Krivetsky V.V. Craniocerebral injury. Sankt Peterburg: SpetsLit; 2002: 271. [In Russ.]
2. Potapov A.A., Kononov A.N., Kornienko V.N., Kravchuk A.D., Likhterman L.B., Pronin I.N., Zakharova I.E., Gavrilova A.G., Okhlopov V.A., Eoniyan S.A., Zaitsev O.S., Yakovlev S.B., Gorkov N.M., Oshorov A.B., Shukhray V.A. The target scientific and technical program - strategic way of solution of social and medical problems related to craniocerebral trauma. *Rossiskie Meditsinskie Vesti.* 2010; 15 (3): 92-96. [In Russ.]
3. Midori I.M., Berseneva V.P., Ryabukha N.P. Syndrome of brain compression in craniocerebral trauma. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova.* 2012; 171 (6): 66-68. PMID: 23488267. [In Russ.]
4. Pervukhin S.A., Lebedeva M.N., Elistratov A.A., Palmash A.V., Statsenko I.A. Respiratory disorders in complicated cervical spine injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (2): 30-42. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-30-42. [In Russ., In Engl.]
5. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Derjugin A.V., Solovjeva O.D., Zaytsev R.R., Voimov O.V., Moshina E.V., Shumilova A.V. Role of secondary brain damage factors in activation of vascular platelet hemostasis in traumatic brain injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (5): 42-51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51. [In Russ., In Engl.]
6. Moroz V.V., Churlyayev Yu.A. Secondary brain damage in severe traumatic brain injury. Moscow; 2006: 403. [In Russ.]
7. Shmakov A.N., Danchenko S.V. Investigation into 'golden hour' in severe craniocerebral injury. *Meditsinsky Alfavit.* 2011; 1 (3): 38-40. [In Russ.]
8. Talyov A.E., Petrikov S.S., Puras Yu.V., Solodov A.A., Titova Yu.V. Current treatments for brain contusions. *Neurologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2011; 1; 8-15. [In Russ.]
9. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18. [In Russ., In Engl.]
10. Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishchevsky S.N. Ischemia of the brain. Neuroprotective therapy. Differentiated approach. Sankt Peterburg: VMA; 2002: 77. [In Russ.]
11. Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J., Conte V., McIntosh T.K. Evolution of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (13): 1645-1680. PMID: 16729876
12. Skoromets A.A., Dyakonova M.M. Neuroprotection of acute and chronic cerebrovascular insufficiency. Sankt Peterburg: Nauka; 2007: 200. [In Russ.]
13. Sushina Z.A., Maksimova M.Yu., Fedorova T.N. Oxidative stress and the principal directions of neuroprotection in patients with stroke. *Neurologichesky Zhurnal.* 2007; 12 (4): 3-7. [In Russ.]
14. Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recoding of flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982; 57 (6): 769-774. DOI: 10.3171/jns.1982.57.6.0769. PMID: 7143059
15. Gaidar B.V., Semernya V.M., Vainshtein G.B. Relation of the level of blood flow and reactivity of cerebral vessels to the functional state of brain tissue. *Fiziologichesky Zhurnal SSSR Imeni I.M.Sechenova.* 1986; 72 (5): 603-611. PMID: 3721004. [In Russ.]
16. Shimko P.D., Vlasov M.P. Statistics. Moscow: Feniks; 2003: 448. [In Russ.]
17. Lakina G.F. Biometrics. Moscow: Vysshaya Shkola; 1990: 352. [In Russ.]
18. Gnezdilova A.V., Lebedeva M.A., Ganishina T.S., Mirzoyan R.S. Effect of mexidol on combined vascular pathology of brain and heart. *Ekspierimantnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2011; 74 (6): 20-23. PMID: 21870770. [In Russ.]
19. Verzhnikov E.V., Sholomov I.I., Doroshenko L.M. The use of «Mexidol» in the intensive care of patients with multiorgan insufficiency. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 2006; Suppl 1: 104. [In Russ.]

Received 22.08.17