

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.831-005-08
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-135-145>

Поступила в редакцию 03.01.2018
Received 03.01.2018

**Н. В. Галиновская¹, Е. В. Воропаев¹, И. А. Чешик², О. А. Иванцов³, О. В. Осипкина¹,
Н. М. Голубых¹, А. Е. Козлов², А. А. Коваленко¹, Т. С. Лось¹**

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

²Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

³Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ, Гомель, Республика Беларусь

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕХОДЯЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Аннотация. Обследовано 83 пациента с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК) – 55 с транзиторной ишемической атакой и 28 с церебральным гипертоническим кризом, а также 13 волонтеров. У пациентов на 1-е и 10-е сутки после ПНМК, а у волонтеров однократно определяли состояние variability сердечного ритма с расчетом среднеквадратичного отклонения последовательных RR-интервалов (SDNN), мс; процента пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за время записи (pNN50), %; моды (Mo), с; амплитуды моды (AMo), %; вариационного размаха ΔX , с. Для определения вегетативного тонуса вычисляли стресс-индекс (IN). Наступление повторных ишемических событий в течение первых 3 мес. выявляли посредством телефонного опроса. В группе лиц, которым в дополнение к базисной терапии применяли холиномиметическое лекарственное средство, в первые сутки пребывания в стационаре отмечалось более высокое значение SDNN, чем в контрольной группе ($p = 0,048$) и в группе сравнения ($p = 0,003$) – более 75 % межквартильного интервала диапазона нормальных значений (25–36 мс). После 10-дневного курса лечения изменения показателя SDNN в обеих группах не выявлено, а в основной он оставался выше контрольных значений ($p = 0,016$). При проведении терапии в этой группе наблюдалась тенденция к снижению уровня $IN_{1/2}$ по сравнению с таковым в контрольной группе ($p = 0,009$) и в группе сравнения ($p = 0,008$). При увеличении в течение 3-месячного периода наблюдения числа повторных ишемических событий при применении парасимпатомиметической терапии прогноз острых ишемических событий в группе пациентов с ПНМК был неблагоприятным.

На основании полученных данных SDNN предложен к использованию в качестве прогностического параметра для персонализации назначения холиномиметической терапии.

Ключевые слова: преходящие нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, парасимпатомиметическое лечение

Для цитирования: Лечение пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 135–145. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-135-145>

**N. V. Halinouskaya¹, E. V. Voropaev¹, I. A. Cheshik², A. A. Ivantsou³, V. V. Asipkina¹,
N. M. Halubykh¹, A. E. Kazlou², H. A. Kavalenka¹, T. S. Los¹**

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Radiobiology Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

³Gomel Regional Clinical Hospital of the Disabled of World War II, Gomel, Republic of Belarus

TREATMENT OF PATIENTS WITH TRANSIENT IMPAIRMENT OF THE CEREBRAL CIRCULATION

Abstract. The study involved 83 patients with passing infringements of brain blood circulation (PIBBC), among which are 55 patients with a transient ischemic attack and 28 patients with a cerebral hypertensive crisis, 13 volunteers. On the 1st and 10th day after PIBBC for patients and once for volunteers the state of heart rate variability with the indices: a standard deviation of consecutive RR-intervals (SDNN), ms; percentage of pairs of consecutive RR-intervals differing by more than 50 ms during the recording period (pNN50), %; a mode (Mo), s; a mode amplitude (AMO), %; a range of ΔX , s were determined. To determine a vegetative tone, a stress index (IN) was calculated. The second stroke or ischemic events were detected by means of telephone interviews over the period of 3 months. In the group with the use of addition cholinomimetic therapy on

the first day of hospitalization, a higher SDNN value was in comparison with the control group ($p = 0.048$); in the comparison group ($p = 0.003$), SDNN exceeded 75 % of the interquartile range of normal values (25–36 ms). After the 10-day course of treatment, changes in SDNN were not observed in the both groups, and in the main group SDNN remained above the control indices ($p = 0.016$). During therapy this group showed a tendency to decrease $IN_{1/2}$ with significantly lower values compared in the control group ($p = 0.009$) and in the comparison group ($p = 0.008$). The unfavorable prognosis of acute ischemic events in the PIBBC group with the use of parasympathomimetic therapy was determined during a 3-month period as a greater percentage of recurrent ischemic events.

Based on the data obtained, SDNN is proposed for use as a predictive parameter for the personification of the appointment of cholinomimetic therapy.

Keywords: passing infringements of brain blood circulation, transient ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, parasympathomimetic treatment

For citation: Halinouskaya N. V., Voropaev E. V., Cheshik I. A., Ivantsou A. A., Asipkina V. V., Halubykh N. M., Kazlou A. E., Kavalenka H. A., Los T. S. Treatment of patients with transient impairment of the cerebral circulation. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 135–145 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-135-145>

Введение. Инфаркт мозга (ИМ) занимает одну из лидирующих позиций в формировании общей смертности и тяжелой инвалидности в Республике Беларусь [1–3], в связи с чем особое внимание уделяется вопросам его прогнозирования и эффективной профилактики [4–7]. Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) – остро возникающие нарушения мозговых функций сосудистого генеза, проявляющиеся очаговой, общемозговой или смешанной симптоматикой, регрессирующей в течение 24 ч, которые, согласно классификации, включают транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и церебральный гипертонический криз (ЦГК) [8, 9]. По статистике, у 4–8 % пациентов, перенесших кратковременный неврологический дефицит сосудистого генеза, в течение месяца после первого эпизода развивается ИМ, а в течение 5 лет стойкий неврологический дефицит имеют 30 % заболевших [8, 9]. Патогенез ПНМК традиционно рассматривается с позиций незавершенной ишемии головного мозга [8], что определяет единые подходы к назначению лекарственных средств в острый период течения заболевания. Между тем, сегодня все большее внимание уделяется персонифицированной медицине, которая позволяет осуществлять индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом специфических особенностей течения заболевания. Это предполагает поиск патофизиологических механизмов протекания ишемии головного мозга в группе пациентов с ПНМК с целью предотвращения формирования некроза и коррекции проводимого лечения.

Для функционирования организма человека характерен многоуровневый принцип организации. Включение механизмов и факторов системной регуляции функции зависит от скорости развития их эффекта, что в свою очередь зависит от принципов организации регулирующей системы. Исходя из этого, профессором В. Н. Казаковым [10] была предложена концепция нейроиммунноэндокринной стресс-регуляции функции (В. Н. Казаков, 2004), согласно которой при отклонении констант гомеостаза от нормального уровня ответ организма подразделяется на ряд последовательных стадий, строго детерминированных во времени [10].

Первым звеном, отвечающим за быструю реакцию на воздействие внешней среды, является вегетативная нервная система (ВНС). Ее активация осуществляется в течение нескольких секунд от момента внешнего или внутреннего воздействия, эффекты краткосрочны, реализуются с высокой скоростью и точно локализованы. ВНС напрямую связана с эндокринной системой. Согласно литературным данным, ВНС непосредственно иннервирует паренхиматозные ткани тимуса, селезенки, лимфатических узлов, аппендикса, костного мозга, опосредуя последующее включение иммунных механизмов [10].

Если восстановления гомеостатических констант не происходит или повреждение значительно, в реакцию вовлекается более медленно реагирующая эндокринная система. Реализация ее подвижности осуществляется в течение нескольких часов, но протекает более длительно, что обусловлено изменением метаболизма клетки и активацией геномных эффектов. Гормоны, имеющие белковую формулу, связываются с поверхностными рецепторами клеточных мембран и обеспечивают краткосрочные эффекты, такие как мышечное сокращение, увеличение секреции, активация гликогенолиза. При выраженном отклонении параметров гомеостаза от средних значений увеличивается секреция стероидных и тиреоидных гормонов, рецепторы которых

располагаются внутриклеточно. При этом активируются процессы генетической транскрипции или трансляции. Этот механизм можно выявить в течение 3–6 ч после начала процесса, а угасание его происходит в течение нескольких суток [10]. Эндокринная регуляция изменяет формирование нервной системы на ранних этапах онтогенетического развития, определяет нейрогенез в зрелом возрасте, регулирует процесс протекания апоптоза и нейропластичность (тиреоидные гормоны, эстрогены, андрогены), а в мозге взрослого человека модулирует сложные формы поведения. Возбудимость и механизмы межсинаптической передачи импульса в самой нервной системе определяются ионным составом крови, который регулируется парат-гормоном, кальцитонином, альдостероном, натрийуретическим пептидом.

Иммунологические изменения происходят в более поздние сроки ответной реакции организма, однако их эффекты более длительны и могут сохраняться в течение нескольких десятилетий. В результате этих сложных взаимодействий осуществляется адаптационное изменение статуса нейроиммуноэндокринной системы, обусловленного взаимодействием вегетативных, эндокринных и гуморальных факторов специфического и неспецифического иммунитета [10].

Процесс ишемии головного мозга имеет строгую временную градацию последовательно протекающих патологических механизмов, что позволяет предположить участие нейроиммуноэндокринной системы регуляции функции в виде саногенетического компонента.

Согласно теории нейроиммуноэндокринной стресс-регуляции функции [10], первым этапом реагирования организма человека на любое стрессовое воздействие, в том числе на острую ишемию головного мозга, является активация ВНС в первые несколько минут, которая и определяет последовательность включения других звеньев.

Роль ВНС заключается в поддержании функциональных параметров деятельности различных систем организма в границах гомеостаза, вегетативном обеспечении деятельности, адаптации к условиям изменяющейся внешней среды [11]. Выделяют два отдела ВНС – сегментарный и надсегментарный [11, 12]. Сегментарный отдел ВНС состоит из симпатического и парасимпатического звеньев. Симпатическое раздражение носит преимущественно диффузный и генерализованный характер, а локализация парасимпатических эффектов ограничена конкретными органами [11, 13]. Результирующим показателем взаимодействий сегментарных и надсегментарных образований является вариабельность сердечного ритма (ВСР) [12–14]. Развитие большинства патологических состояний приводит к активации симпатического звена ВНС с усилением влияния центральных механизмов регуляции и угнетением автономных [15, 16]. Такая реакция наблюдается при многих состояниях – предикторах ишемии головного мозга: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек [17].

Как установлено в наших предыдущих исследованиях, пациентов с ПНМК исходно отличают более высокая, чем при ИМ, активность симпатического отдела ВНС и реактивные изменения на проведение ортостатической пробы в виде нарастания влияния парасимпатического звена ВНС, что составляет особенность патогенеза данной клинической категории. Подобные изменения имели место в обеих подгруппах лиц с ПНМК: у пациентов с ТИА и ЦГК [18–20]. Симпатическая направленность вегетативного тонуса у пациентов с ТИА была значительно более выражена при возникновении ТИА в каротидных бассейнах [18, 19]. В отличие от лиц с ПНМК, для пациентов с ИМ с очагом некроза более 15 мм было характерно увеличение симпатических индексов после проведения пассивной ортостатической пробы, что указывает на различия в патогенезе переходящей ишемии головного мозга и ИМ. Группа лиц с ЦГК также характеризовалась преобладанием симпатического звена ВНС с сохранением реактивности в ответ на нагрузочное тестирование [18–20]. Степень выраженности симпатикотонии в покое у лиц с ТИА не зависела от патогенетического подтипа [18, 19]. При проведении базисной терапии по протоколам лечения ИМ изменений параметров ВСР у лиц с ЦГК не выявлено [19]. В группе пациентов с ТИА имело место незначительное снижение гуморальной регуляции активности ВНС [18].

Обнаружена также отрицательная связь между гуморальным компонентом регуляции тонуса ВНС (M_0) и прямым показателем активности симпатического отдела ВНС (AM_0) в обеих группах пациентов с ПНМК в виде снижения симпатикотонии при повышении влияния гуморального компонента. Отличительной особенностью группы пациентов с ТИА, согласно данным регрессион-

ного анализа, являлась также отрицательная связь между активностью парасимпатического отдела ВНС и гуморальной составляющей регуляции деятельности ВНС, отличающая ее от когорты лиц с ИМ с очагом некроза более 15 мм ($p = 0,0016$), у которых имела место обратная зависимость. С нашей точки зрения, снижение активности парасимпатического звена ВНС при увеличении гормонального вклада в регуляцию деятельности ВНС обеспечивало функциональный резерв в ответ на нагрузку при проведении пассивной ортостатической пробы и расценивалось как саногенетический компонент у пациентов с ПНМК [18].

Таким образом, специфической чертой реагирования первого этапа стресс-реализующей системы при возникновении преходящей ишемии головного мозга, в отличие от группы лиц с ИМ, является исходная симпатическая направленность тонуса ВНС, обусловленная снижением участия парасимпатического звена и нарастанием его влияния при нагрузке. Это определяет активность включения последующих звеньев нейроиммуноэндокринной системы и составляет особенность патогенеза изучаемых клинических форм.

Лечение ИМ в Республике Беларусь проводится в соответствии с Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с неврологическими заболеваниями [21]. По результатам проведенных ранее исследований при применении в дополнение к базисной терапии ИМ препарата парасимпатомиметического действия (цитиколина в виде раствора для инъекций для внутривенного введения, 4 мл (1 г) однократно, в течение 10 дней) [22] у пациентов с ИМ выявлено положительное влияние на функциональное восстановление и увеличение активности супероксиддисмутазы сыворотки венозной крови. Наиболее эффективным применение цитиколина было в группе пациентов молодого возраста с объемом поражения головного мозга менее 15 мм [23]. Использование парасимпатомиметических лекарственных средств в комплексной терапии пациентов группы ПНМК ранее не проводилось.

Цель исследования – определить, какое влияние оказывает дополнительное холиномиметическое лечение на состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ПНМК в первую декаду после выявления преходящей ишемии головного мозга.

Объекты и методы исследования. *Характеристика обследованных групп.* Обследованы пациенты I неврологического отделения Областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны: 83 человека с ПНМК – 51 женщина и 32 мужчины (средний возраст 62 (56; 68) года), из которых 55 пациентов с ТИА (средний возраст 64 (56; 71) года) и 28 пациентов с ЦГК (средний возраст 59,5 (55; 64,5) года). В контрольную группу вошли 13 волонтеров – 9 женщин и 4 мужчин старше 45 лет (средний возраст 55 (51; 58) лет). Лабораторные исследования проводили на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

В клинической картине пациентов с ТИА преобладали жалобы на слабость в конечностях (42 %, 23 чел.), нарушение речи (25 %, 14 чел.), онемение в конечностях (25 %, 14 чел.), головокружение (47 %, 26 чел.), головную боль (33 %, 18 чел.). При поступлении были отмечены гемипарез (45 %, 25 чел.), сглаженность носогубной складки (62 %, 34 чел.), односторонний симптом Бабинского (65 %, 36 чел.), нарушение речи (9 %, 5 чел.), гемигипестезия (33 %, 18 чел.), статокINETические нарушения (36 %, 31 чел.). По шкале ABCD² 90-дневный риск ИМ составил 5 (4–6) баллов, что соответствует среднему риску. Лица с ЦГК предъявляли жалобы на головную боль (53 %, 15 чел.), головокружение (64 %, 18 чел.), онемение (21 %, 6 чел.), нарушение речи (11 %, 3 чел.), слабость в конечностях (7 %, 2 чел.). В неврологическом статусе при поступлении были описаны легкий гемипарез (7 %, 2 чел.), сглаженность носогубной складки (32 %, 9 чел.), односторонний симптом Бабинского (32 %, 9 чел.), статокINETические нарушения (61 %, 17 чел.). Сопутствующая патология пациентов с ПНМК представлена в табл. 1.

У лиц контрольной группы признаков соматической патологии на момент обследования не выявлено.

Методика определения параметров variability сердечного ритма. В качестве материала для исследования используют запись RR-тренда длительностью 5 мин. Обследование пациентов проводят при поступлении в стационар, на 1–2-е сутки заболевания (утром в состоянии покоя через 1 ч после приема пищи) и на 10–12-е сутки. Для определения вегетативного статуса на 1–2-е

Т а б л и ц а 1. Сопутствующая патология у лиц с ПНМК

Table 1. Concomitant pathology in patients with transient impairment of cerebral circulation

Патология	Клиническая форма	
	ТИА (n = 55)	ЦГК (n = 28)
ИМ или ТИА в анамнезе	15 % (n = 11)	14 % (n = 4)
Артериальная гипертензия I–II степени	33 % (n = 18)	36 % (n = 16)
Артериальная гипертензия III степени	51 % (n = 28)	57 % (n = 23)
Ишемическая болезнь сердца	53 % (n = 29)	40 % (n = 11)
Инфаркт миокарда	4 % (n = 2)	–
Сахарный диабет	18 % (n = 10)	11 % (n = 3)
Дисциркуляторная энцефалопатия	13 % (n = 3)	4 % (n = 1)
Патология щитовидной железы	9 % (n = 5)	25 % (n = 7)
Язвенная болезнь, хронический гастрит	11 % (n = 6)	21 % (n = 6)
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	5 % (n = 3)	11 % (n = 3)
Неврологические проявления остеохондроза	11 % (n = 6)	18 % (n = 5)

сутки заболевания натошак или через 1–2 ч после еды в состоянии спокойного бодрствования, в положении «лежа на спине» после 10-минутной адаптации выполняют анализ ВСП посредством регистрации его параметров на программно-аппаратном комплексе FUCUDA Kardio-MAX-7202 [10]. Непрерывную запись электрокардиограммы во втором стандартном отведении с регистрацией кардиоциклов осуществляют в течение 5 мин [10, 14]. Артефакты и экстрасистолы автоматически удаляют. При анализе полученных данных исключают лиц с выраженным нарушением сердечного ритма (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма) и пациентов, принимавших препараты группы β -блокаторов.

На основе полученных серий RR-интервалов вычисляют следующие статистические временные показатели:

среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN, мс) – показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения, отражающий общий тонус ВНС и зависящий от влияния на синусовый узел центральных и периферических регуляторных механизмов (уменьшение данного показателя свидетельствует о росте симпатического влияния и подавлении активности автономного контура);

процент пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50, %), – степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим;

моду длительности интервалов RR (M_o , с) – наиболее часто встречающееся значение RR-интервалов, указывающее на доминирующий уровень функционирования синусового узла и отражающее степень гуморальных влияний;

амплитуду моды (A_{M_o} , %) – долю RR-интервалов анализируемого временного ряда, соответствующих значению моды (показатель активности симпатического звена регуляции, увеличение значений которого свидетельствует о симпатикотонии и ригидности сердечного ритма);

вариационный размах (ΔX , с) – разницу в длительности наибольшего и наименьшего RR-интервала анализируемого временного ряда (условный параметр активности парасимпатического отдела ВНС, высокие значения которого отражают сильное вагусное влияние на ВСП).

Для определения вегетативного тонуса рассчитывали индекс напряжения (IN) по формуле $IN = A_{M_o}/2\Delta X M_o$, где IN – индекс напряжения; A_{M_o} – амплитуда моды; ΔX – вариационный размах; M_o – мода. IN отражает степень централизации управления сердечным ритмом, а также выраженность преобладания активности симпатического отдела ВНС над парасимпатическим [10, 14]. Исходя из значений IN в покое определяли общую характеристику вегетативного статуса (табл. 2).

Для определения активности супероксиддисмутазы (СОД) взятие сыворотки крови из локтевой вены проводили утром натошак на 1–2-е и 10–12-е сутки от момента развития ПНМК. В кювету с 2 мл 0,2 М карбонатного буфера (рН 10,55) помещали 0,1 мл раствора адреналина

Т а б л и ц а 2. **Определение вегетативных тонуса на основании значений IN [1, 2]**

Table 2. **Determination of the vegetative tone based on the values of IN [1, 2]**

IN	Тонус ВНС
<30	Ваготония
30–90	Эйтония
90–160	Симпатикотония
>160	Гиперсимпатикотония

гидрохлорида, перемешивали и регистрировали его автоокисление на спектрофотометре SOLAR RV1251 при длине волны 347 нм. По изменению оптической плотности в единицу времени оценивали скорость реакции автоокисления адреналина. Затем измеряли этот же показатель при внесении в тест-систему 0,1 мл сыворотки крови. Процент ингибирования или активации реакции в присутствии сыворотки крови вычисляли по следующей формуле: % ингибирования = $(1 - \Delta E_{\text{опыт}} / \Delta E_{\text{контроль}}) \cdot 100$ %, где $\Delta E_{\text{опыт}}$ и $\Delta E_{\text{контроль}}$ – скорости реакции автоокисления адреналина соответственно в присутствии и в отсутствие сыворотки крови [18].

Способность к ингибированию автоокисления адреналина в присутствии образца сыворотки крови пациента оценивали как активность СОД сыворотки крови (в единицах активности), рост процента ингибирования реакции – как увеличение антиоксидантной активности СОД.

Все группы проходили клиническое обследование согласно протоколам диагностики и лечения неврологических заболеваний в Республике Беларусь. При проведении исследования у пациентов было получено информированное согласие. Исследование одобрено Советом по этике Гомельского государственного медицинского университета.

Наступление повторных ишемических событий в виде ПНМК, ИМ, инфаркта миокарда, смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний выявляли посредством телефонного опроса за определенные периоды (3 мес. и 1 год) после перенесенного ПНМК.

Методы статистической обработки данных. Статистический анализ данных проведен с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы STATISTICA 7.0. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Med (LQ; UQ). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использован критерий Манна–Уитни, а качественные признаки оценены с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли тест Вилкоксона [20].

Результаты и их обсуждение. Учитывая влияние препарата холина альфосцерата на статус ВНС и участие тонуса и реактивности ВНС в генезе ишемии головного мозга [22, 23], нами проанализировано состояние основных параметров ВСП у пациентов, которым дополнительно назначена холиномиметическая терапия. Ввиду того что лечение лиц с ПНМК не входило в протокол исследования, пациенты, включенные в регистр, для назначения препарата не отбирались, а были случайно рандомизированы персоналом неврологического отделения из числа поступивших с ПНМК. Основанием для использования холина альфосцерата служили инструкция к назначению лекарственного средства, инструкция на метод [22, 23] и международные клинические рекомендации с указанием положительного результата в случае применения данного лекарственного средства в группе лиц с ИМ [6]. В когорте пациентов с ПНМК препарат холина альфосцерата дополнял базисную терапию у 14 пациентов с ТИА или ЦГК (табл. 3). **Лекарственное средство парасимпатомиметического действия** применяли начиная с первых суток заболевания, курс лечения составлял 10–12 сут до момента выписки из неврологического отделения.

Изменения параметров ВНС в группах без использования холиномиметической терапии (группа сравнения), в группе с применением холина альфосцерата (основная группа) и в контроле приведены в табл. 3.

После проведения 10-дневного курса базисной терапии единственным изменением в данной группе являлось незначительное снижение вклада гуморальной регуляции функционирования ВНС ($M_{1/2}$; $p = 0,037$), что обуславливало, согласно полученным нами ранее данным, уменьшение симпатикотонии и определяло отсутствие различий с контролем при повторном сравнении ($p > 0,1$).

У пациентов с ПНМК группы сравнения, которым применялась базисная терапия в первые сутки с момента поступления в стационар, в отличие от лиц контрольной группы, преобладал симпатический тонус ВНС, о чем свидетельствовали более высокие значения AMo ($p = 0,05$) и IN_1 ($p = 0,01$) и снижение активности парасимпатического звена ВНС – $pNN50_1$ ($p = 0,046$).

В группе лиц, которым в дополнение к базисной терапии применяли холиномиметическое лекарственное средство в первые сутки пребывания в стационаре, выявлено более высокое значение

SDNN по отношению к контролю ($p = 0,048$), а также к группе лиц с ПНМК ($p = 0,003$), что указывало на большую ригидность сердечного ритма [14]. При этом изучаемый показатель выходил за пределы 75 % межквартильного интервала диапазона нормальных возрастных значений (25–36 мс), определенных по энтропии цифр в контроле. После проведенного 10-дневного курса лечения изменения SDNN в обеих группах выявлено не было, а в основной он оставался выше контрольных значений ($p = 0,016$).

Таблиця 3. Состояние ВНС по анализу параметров ВСР у пациентов с ПНМК с/без применения холина альфосцерата и в контроле (Med (LQ; UQ))

Table 3. State of the autonomic nervous system by the analysis of parameters of heart rate variability in patients with transient impairment of cerebral circulation with or without the use of choline alfoscerate and in the control (Med (LQ; UQ))

Показатель	Группа сравнения ($n = 70/21$)	Группа основная ($n = 14/5$)	Контроль ($n = 13$)
SDNN ₁ , мс	27 (20; 36)	45 (38; 49) ^{*,+}	31 (25; 36)
SDNN ₂ , мс	30 (27; 34)	43 (42; 49) ^{*,+}	
pNN50 ₁ , %	3,1 (2,2; 3,8) [*]	5,1 (3,7; 5,3) ⁺	4 (3,3; 5,5)
pNN50 ₂ , %	3,4 (3; 3,8)	4,5 (4,2; 4,6) ⁺	
Mo ₁ , мс	0,87 (0,82; 0,95)	0,92 (0,79; 1)	0,85 (0,75; 0,91)
Mo ₂ , мс	0,83 (0,77; 0,89) ^Δ	0,93 (0,87; 1,06)	
AMo ₁ , %	20 (16,3; 27) [*]	16 (12; 31)	16,1 (13,3; 20,8)
AMo ₂ , %	17 (15; 22)	12,5 (10; 19)	
ΔX ₁ , мс	0,14 (0,11; 0,22)	0,2 (0,16; 0,27)	0,17 (0,15; 0,22)
ΔX ₂ , мс	0,15 (0,13; 0,96)	0,3 (0,22; 0,39) ⁺	
IN ₁	78,5 (42,1; 138,9) [*]	41,3 (24,3; 178,6)	54,5 (38,2; 80,1)
IN ₂	53,7 (39; 97,3)	15,3 (13,1; 24,5) ^{*,+,ΔΔ}	
kR ₁	1,03 (0,65; 1,96)	1,54 (1,17; 2,57)	1,12 (0,65; 1,28)
kR ₂	1,27 (0,92; 2,33)	1,55 (1,41; 2,75)	

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем; + – $p < 0,05$ при сравнении с группой базисной терапии; Δ – $p < 0,05$ в динамике; ΔΔ – $p < 0,1$ в динамике лечения.

Более высокое значение прямого парасимпатического индекса pNN50₁ при поступлении предполагало больший уровень активности парасимпатического звена ВНС в группе сравнения ($p = 0,047$ при сравнении с контролем). При поступлении и на 10–12-е сутки у пациентов основной группы вклад этого отдела ВНС был более значим ($p = 0,024$ и $p = 0,017$ соответственно), чем в группе сравнения. Второй параметр, отражающий вариабельность сердечного ритма (ΔX₁), в первом измерении в обеих группах не отличался от такового у волонтеров. Однако по прошествии первой декады в группе сравнения он оказался существенно ниже, чем в когорте лиц после применения холиномиметической терапии ($p = 0,04$), что свидетельствовало о нарастании влияния парасимпатического звена ВНС на общий статус ВНС.

По значениям показателя IN различий между пациентами с ПНМК до лечения не выявлено. Однако в процессе терапии в группе сравнения наблюдалась тенденция к существенному снижению IN_{1/2} по сравнению с таковым в контрольной группе ($p = 0,009$) и группе сравнения ($p = 0,008$). В последней IN₂ после проведения 10-дневного курса лечения от нормы не отличался.

Учитывая протективную роль исходной симпатикотонии в группе пациентов с ПНМК, применение препаратов для снижения активности симпатического отдела ВНС в первую декаду после возникновения ПНМК, по нашему мнению, возможно только после исследования состояния ВНС.

Согласно данным анализа, в первые сутки от начала заболевания нами выявлено существенное снижение активности СОД сыворотки крови во всех группах ПНМК (у пациентов с ТИА – 38,6 (10; 55,4) Ед, $p < 0,001$; в контрольной группе – 75,6 (39; 95) Ед; у лиц с ЦГК – 33,2 (7,3; 69,5) Ед, $p < 0,001$),

что может свидетельствовать о снижении активности ферментативного звена антиоксидантного потенциала. Внутренних различий в группах пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, так же как и различий между формами ПНМК, нами не установлено. Приведенные выше отличия сохранялись и на 10–12-е сутки пребывания в стационаре с достоверно более низкими цифрами СОД у лиц с ишемией головного мозга (у лиц с ТИА – 34,2 (26,4;38,6) Ед, $p = 0,002$; у пациентов с ЦГК – 39 (26,5; 48,6) Ед, $p = 0,005$). В ходе проведения терапии выявлено незначительное повышение уровня СОД в группе лиц с ЦГК ($p = 0,052$).

Активность СОД у лиц ПНМК с применением холина альфосцерата оценена всего у 5 пациентов с ТИА (39 (6,45; 56,9) Ед) и у 4 пациентов с ЦГК (50 (28,1; 67,5) Ед). Данные СОД при поступлении не отличались от контрольных цифр и не имели различий между исследуемыми группами.

Таким образом, необходимость персонифицированного назначения холиномиметического лечения в группе с преходящей ишемией головного мозга подтверждается более неблагоприятным прогнозом острых ишемических событий в группе пациентов с ПНМК при применении холина альфосцерата. В процессе проведения терапии у трех пациентов отмечались повторные сосудистые события. В двух случаях инфаркт миокарда и ИМ сформировались в сроки до 10 сут; в одном случае повторный ИМ возник в течение месяца после перенесенного ПНМК. В связи с этим обстоятельством дальнейшее применение препарата у пациентов данной группы было прекращено.

Дополнительным свидетельством неблагоприятного влияния парасимпатомиметического средства у пациентов с преходящими формами ишемии головного мозга послужил факт улучшения когнитивного статуса в соответствии с баллами шкалы Mini Mental State Examination в основной группе сравнения ($p > 0,1$), а полученный результат оказался хуже такового в группе сравнения (23 (21–25) балла, $p = 0,029$) при отсутствии различий между основной группой и группой сравнения в начале лечения ($p > 0,1$). По результатам проведенного анализа показано, что сумма баллов, набранных в результате прохождения теста Mini Mental State Examination, у пациентов с ТИА на первые сутки составила 27 (23; 29) баллов, а в контрольной группе – 30 ($p = 0,013$). У лиц с ЦГК этот же показатель до лечения равнялся 25 (24; 29) баллам [24]. После проведенного курса лечения в стационаре длительностью 10–12 сут, согласно протоколам диагностики и лечения неврологических заболеваний, данный показатель в обеих группах ПНМК увеличился и составил 28 (26; 29) баллов при ТИА ($p < 0,001$) и 26 (26; 28) баллов при ЦГК ($p = 0,004$), однако на момент выписки он не достигал контрольных значений в группе лиц с ЦГК ($p = 0,003$ при сравнении с контролем) и ТИА ($p = 0,001$). При этом в группе пациентов с лакунарным инсультом, согласно шкале Mini Mental State Examination, отмечалась обратная динамика – снижение показателя независимо от области распространения ишемии головного мозга [24]. Таким образом, полученный результат по оценке когнитивных функций экспресс-методом Mini Mental State Examination у пациентов с ПНМК с дополнительным применением холиномиметической терапии расценен нами как неблагоприятный.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено нежелательное действие лекарственного средства парасимпатомиметического действия у пациентов с ПНМК, которое проявлялось в виде снижения напряженности симпатического отдела ВНС, что сочеталось с неблагоприятным клиническим прогнозом. Прогностическим потенциалом для решения вопроса о возможности применения холина альфосцерата после перенесенной преходящей ишемии в остром периоде заболевания являлось определение результирующего параметра BCP – SDNN в покое. SDNN используется для оценки общей BCP [25]. Данный параметр зависит от активности обоих звеньев ВНС – симпатического и парасимпатического. При этом увеличение SDNN связано с усилением парасимпатикотонии, в то время как его снижение указывает на подавление парасимпатической регуляции и на рост активности симпатического звена ВНС [25].

Оценка SDNN информативна в отношении определения риска смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Максимально информативен параметр при стандартизированной 5-минутной длительности записи электрокардиограммы, так как более длительный промежуток обследования повышает вариабельность сердечного ритма. Данный параметр наиболее тесно связан с показателем риска смерти при инфаркте миокарда и зависит от топографии возникшей ишемии миокарда [25]. Продемонстрирована также зависимость тиреоидного статуса и SDNN [26], по результатам чего построена система выявления рецидива тиреотоксикоза.

Учитывая тот факт, что ВНС, как указывалось нами ранее, является наиболее ранним звеном реагирования нейроиммуноэндокринной системы регуляции функции в ответ на возникновение ишемии головного мозга, можно утверждать, что в случае ПНМК напряжение симпатического отдела ВНС определяет возможный саногенетический механизм предотвращения некроза в головном мозге. Повышение SDNN, свидетельствующее о большем влиянии парасимпатического звена в дебюте заболевания, указывает на возможный неблагоприятный исход и определяет направление проводимых лечебных мероприятий.

На основании полученных данных параметр статуса ВНС – SDNN, отражающий ВСР на 1–2-е сутки после перенесенной преходящей ишемии головного мозга, предложен в качестве прогностического показателя для персонализации назначаемой холиномиметической терапии. Применение холина альфасцерата у пациентов с ПНМК (ТИА и ЦГК) возможно только после уточнения состояния вегетативного статуса с обязательной оценкой значения IN (более 90), что соответствует симпатикотонии, а результирующая тонуса ВНС (SDNN) не должна превышать верхней границы межквартильного интервала возрастных нормальных значений в 36 мс.

При выполнении повторного измерения параметров ВНС у пациентов с ПНМК снижение значения IN до менее 54,5 (38,2; 80,1) на фоне использования дополнительной парасимпатомиметической терапии является неблагоприятным признаком и требует отмены назначенного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований гранта Президента Республики Беларусь на 2017 г. в области науки.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the State Program for Scientific Research of the President of the Republic of Belarus Grant for 2017 in the field of science.

Список использованных источников

1. Организация первичной профилактики ишемического инсульта / С. А. Лихачев [и др.] // *Здравоохранение*. – 2012. – № 8. – С. 20–25.
2. Sacco, R. L. Declining stroke incidence and improving survival in US communities. Evidence for success and future challenges / R. L. Sacco, C. Dong // *J. of the Amer. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 312, N 3. – P. 237–238. DOI: 10.1001/jama.2014.7693
3. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011 / S. Koton [et al.] // *J. of the Amer. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 312, N 3. – P. 259–268. DOI: 10.1001/jama.2014.7692
4. Адаптивная нейро-нечеткая модель для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак / Б. В. Дривотинов [и др.] // *Воен. медицина*. – 2007. – № 4. – С. 101–106.
5. Об утверждении Инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 09 сент. 2011 г., № 878. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2011. – 22 с.
6. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, N 3. – P. 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
7. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke / K. E. Lager [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Rev.* – 2014. – Vol. 2, N 5. – Art. CD00910. DOI: 10.1002/14651858.CD009103.pub2
8. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачёв, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // *Мед. новости*. – 2003. – № 10. – С. 31–37.
9. Definition and evaluation of transient ischemic attack / J. D. Easton [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, N 6. – P. 2276–2293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
10. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // *Арх. клин. и эксперим. медицины*. – 2004. – Т. 13, № 1–2. – С. 3–10.
11. Влияние ортостатической пробы на показатели variability ритма у больных с артериальной гипертензией и редкими пароксизмами мерцательной аритмии / В. А. Снежицкий [и др.] // *Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф., 24–25 мая 2007 г., г. Витебск / Витеб. гос. мед. ун-т ; науч. ред. В. П. Подпалов*. – Витебск, 2007. – С. 45–48.
12. Вейн, А. М. Вегето-сосудистая дистония / А. М. Вейн. – М. : Медицина, 2005. – 580 с.
13. Bolis, L. Handbook of the Autonomic Nervous System in Health and Disease / L. Bolis, J. Licinio, S. Govoni. – New York : Dekker, 2003. – 667 p.
14. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский [и др.] // *Вестн. аритмологии*. – 2002. – № 24. – С. 65–86.
15. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy / J. C. Reil [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2011. – Vol. 100, N 1. – P. 11–19. DOI: 10.1007/s00392-010-0207-x
16. Hansson, G. K. Inflammation and atherosclerosis / G. K. Hansson, A.-K. L. Robertson, C. Söderberg-Nauclér // *Annu. Rev. of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2006. – Vol. 1. – P. 297–329. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
17. Biomarkers of Cardiometabolic Risk, Inflammation and Disease / ed. : F. Palavra, F. Reis, D. Marado. – New York ; London : Springer, 2015. – 165 p.

18. Галиновская, Н. В. Психовегетативный статус при ишемических повреждениях головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, Л. А. Лемешков. – Гомель : Изд-во Гомел. гос. мед. ун-та, 2015. – 227 с.
19. Зависимость вегетативного статуса от тяжести ишемического поражения головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1 (31). – С. 92–97.
20. Смычек, В. Б. Клинико-патофизиологические особенности церебрального гипертонического криза / В. Б. Смычек, Н. В. Галиновская // Казан. мед. журн. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 181–187.
21. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы : прил. 7 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 мая 2005 г., № 274 // Здравоохранение. – 2009. – № 4. – С. 62–74.
22. Метод отбора пациентов с инфарктом мозга для лечения парасимпатомиметическими средствами: инструкция на метод № 0056–0811 / Н. Н. Усова [и др.]. – Гомель : б. и., 2011. – 6 с.
23. Дифференцированное применение цитиколина для лечения инфарктов головного мозга / Н. Н. Усова [и др.] // Международный неврол. журн. – 2011. – № 7. – С. 54–59.
24. Нейропсихологический статус у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 2 (48). – С. 38–42.
25. Cygankiewicz, I. Heart rate variability / I. Cygankiewicz, W. Zareba // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. – Vol. 117. – P. 379–393. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6
26. Вариабельность сердечного ритма в оценке эффективности терапии болезни Грейвса радиоактивным йодом / М. Л. Будкина [и др.] // Клини. и эксперим. тиреолог. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 30–34.

References

1. Likhachev S. A., Nedz'ved' G. K., Semak A. E., Anatskaya L. N., Gonchar I. A., Lur'e T. V., Chechik N. M. Organization of ischemic stroke primary prevention. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2012, no. 8, pp. 20–25 (in Russian).
2. Sacco R. L., Dong C. Declining stroke incidence and improving survival in US communities. Evidence for success and future challenges. *Journal of the American Medical Association*, 2010, vol. 19, no. 6, pp. 237–238. DOI: 10.1001/jama.2014.7693
3. Koton S., Schneider A. L., Rosamond W. D., Shahar E., Sang Y., Gottesman R. F., Coresh J. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *Journal of the American Medical Association*, 2014, vol. 312, no. 3, pp. 259–268. DOI: 10.1001/jama.2014.7692
4. Drivotinov V. V., Apanel E. N., Novoselova N. A. Adaptive neuro-fuzzy model for differential diagnosis of transient ischemic attacks subtypes. *Voennaya meditsina* [Military Medicine], 2007, no. 4, pp. 101–106 (in Russian).
5. *About approval of the Instruction of stroke and transient ischemic attacks prevention: the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*, September 9, 2011, no. 878. Minsk, Ministry of Health of the Republic of Belarus, 2011. 22 p. (in Russian).
6. Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P., Bruno A., Connors J. J., Demaerschalk B. M., Khatri P., McMullan P. W., Qureshi A. I., Rosenfield K., Scott P. A., Summers D. R., Wang D. Z., Wintermark M., Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*, 2013, vol. 44, no. 3, pp. 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
7. Lager K. E., Mistri A. K., Khunti K., Haunton V. J., Sett A. K., Wilson A. D. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2014, vol. 2, no. 5, art. CD00910. DOI: 10.1002/14651858.CD009103.pub2.
8. Likhachev S. A., Astapenko A. V., Belyavskii N. N. Transient ischemic attack: etiology, pathogenesis, classification, clinic, diagnostics. *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2003, vol. 10, pp. 31–37 (in Russian).
9. Easton J. D., Saver J. L., Albers G. W., Alberts M. J., Chaturvedi S., Feldmann E., Hatsukami T. S., Higashida R. T., Johnston S. C., Kidwell C. S., Lutsep H. L., Miller E., Sacco R. L. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*, 2009, vol. 40, no. 6, pp. 2276–2293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
10. Kazakov V. N., Snegir' M. A., Snegir' A. G., Gaidarova E. V., Ivnev B. B., Natrus L. V. Interaction ways of neural, endocrine and immune systems in the regulation of organism functions. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny* [Archiv of Clinical and Experimental Medicine], 2004, vol. 13, no. 1–2, pp. 3–10 (in Russian).
11. Snezhitskii V. A., Pyrochkin V. M., Pelesa E. S., Mironchik E. V., Madekina G. A. Influence of orthostatic test on the indices of rhythm variability in patients with arterial hypertension and rare paroxysms of atrial fibrillation. *Sovremennye aspekty profilaktiki, diagnostiki i lecheniya arterial'noi gipertenzii: materialy IV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (24–25 maya 2007 g., Vitebsk)* [Modern aspects of prevention of diagnosis and treatment of atrial hypertension: materials of the IV International scientific and practical conference (May 24–25, 2007, Vitebsk)]. Vitebsk, 2007, pp. 45–48 (in Russian).
12. Vein A. M. *Autonomic disfunction*. Moscow, Meditsina Publ., 2005. 580 p. (in Russian).
13. Bolis L., Licinio J., Govoni S. *Handbook of the autonomic nervous system in health and disease*. New York, Dekker, 2003. 667 p.
14. Baevskii R. M., Ivanov G. G., Gavrilushkin A. P., Dovgalevskii P. Ya., Kukushkin Yu. A., Mironova T. F., Prilutskii D. A., Semenov A. V., Fedorov V. F., Fleishman A. N., Medvedev M. M., Chireikin L. V. Analysis of heart rate variability with the use of various electrocardiographic systems. *Vestnik Aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2002, no. 24, pp. 65–86 (in Russian).
15. Reil J. C., Custodis F., Swedberg K., Komajda M., Borer J. S., Ford I., Tavazzi L., Laufs U., Böhm M. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. *Clinical Research in Cardiology*, 2011, vol. 100, no. 1, pp. 11–19. DOI: 10.1007/s00392-010-0207-x
16. Hansson G. K., Robertson A.-K. L., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2006, vol. 1, pp. 297–329. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
17. Palavra F., Reis F., Marado D. (eds.) *Biomarkers of cardiometabolic risk, inflammation and disease*. New York, London, Springer, 2015. 165 p.

18. Galinovskaya N. V., Usova N. N., Lemeshkov L. A. *Psychovegetative status in patients with ischemic brain damage*. Gomel, Gomel State Medical University Publ., 2015. 227 p. (in Russian).
19. Galinovskaya N. V., Smychek V. B., Latysheva V. Ya., Usova N. N., Bazhkova, N. V. Relationship between vegetative status and stroke severity. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of Human Health and Ecology], 2012, no. 1 (31), pp. 92–97 (in Russian).
20. Smychek V. B., Galinovskaya N. V. Clinical and pathophysiologic features of cerebral hypertensive crisis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2016, vol. 97, no. 2, pp. 181–187 (in Russian).
21. Clinical protocols for diagnosis and treatment of patients with pathology of the nervous system: Addition 7 to Order of the Ministry of Health of Republic of Belarus, May 19, 2005, no. 274. *Zdravookhranenie* [Health Care], 2009, no. 4, pp. 62–74 (in Russian).
22. Usova N. N., Galinovskaya N. V., Lemeshkov L. A., Latysheva V. Ya., Gritsuk A. N. Method of selection of stroke patients for the parasympathomimetic treatment: instruction on the method no. 0056–0811. Gomel, s. n., 2011. 6 p. (in Russian).
23. Usova N. N., Galinovskaya N. V., Gritsuk A. I., Latysheva V. Ya. Differentiated using of citicoline for the stroke treatment. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* [International Neurologic Journal], 2011, no. 7, pp. 54–59 (in Russian).
24. Galinovskaya N. V., Levshenkova A. A., Sidorenko E. I., Podol'skaya Yu. I. Neuropsychological status of patients with transient ischemic attack. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of Human Health and Ecology], 2016, no. 2 (48), pp. 38–42 (in Russian).
25. Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate variability. *Handbook of Clinical Neurology*, 2013, vol. 117, pp. 379–393. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6
26. Budkina M. L., Zolotykh N. J., Strongin L. G., Shestakova G. V. The heart rate variability in the evaluation of the radioactive iodine therapy effectiveness of Graves' disease. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and Experimental Thyroidology], 2009, vol. 5, no. 1, pp. 30–34 (in Russian).

Информация об авторах

Галиновская Наталья Викторовна – д-р мед. наук, доцент, декан факультета. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: stroke.ynt@tut.by.

Воропаев Евгений Викторович – канд. мед. наук, доцент, проректор по научной работе. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: vorohaev.evgenii@gmail.com.

Чешик Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, директор. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: igor.cheshik@gmail.com.

Иванцов Олег Анатольевич – глав. врач. Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны (ул. Ильича, 288, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: giov@mail.gomel.by.

Осипкина Ольга Викторовна – заведующий лабораторией. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: olga.osipkina@mail.ru.

Голубых Надежда Михайловна – врач-лаборант. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: nil@gsmu.by.

Козлов Александр Евгеньевич – мл. науч. сотрудник. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: cozlov.aleksander@yandex.ru.

Коваленко Анна Анатольевна – субординатор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: nuta4ever96@mail.ru.

Лось Татьяна Сергеевна – субординатор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: tanechka.losik@mail.ru.

Information about the authors

Natallia V. Halinouskaya – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Dean of the Faculty. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: stroke.ynt@tut.by.

Eygeny V. Voropaev – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Vice rector. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: vorohaev.evgenii@gmail.com.

Igar A. Cheshik – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninsky Str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: igor.cheshik@gmail.com.

Aleh A. Ivantsou – Head of the Gomel Regional Clinical Hospital of the Disabled of World War II (288, Iljicha Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: giov@mail.gomel.by.

Volha V. Asipkina – Head of the Laboratory. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: olga.osipkina@mail.ru.

Nadjeya M. Halubykh – Head of the Laboratory. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: nil@gsmu.by.

Alyaksandar E. Kazlou – Junior researcher. Radiobiology Institute of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninsky Str., Gomel, Republic of Belarus). E-mail: cozlov.aleksander@yandex.ru.

Hanna A. Kavalenka – subordinate. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: nuta4ever96@mail.ru.

Tatyana S. Los – subordinate. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: tanechka.losik@mail.ru.