

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ И СОЧЕТАННЫХ КАРДИО-ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Р.С. Мирзоян**

*Лаборатория фармакологии цереброваскулярных  
расстройств*

*НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва*

В клинической практике довольно часто встречаются сочетанные нарушения кровоснабжения двух важнейших органов – мозга и сердца и об этом свидетельствует настоящий Конгресс. Зависимость действия фармакологических средств от исходного состояния организма хорошо известна. Однако мы еще мало знаем о различиях в действии препаратов на кровоснабжение интактного и патологически измененного мозга. Более того, в литературе отсутствуют сведения о влиянии препаратов на мозговое кровообращение в условиях ишемического поражения сердца или сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения. Это обусловлено тем, что в экспериментальной фармакологии принято раздельное изучение состояний мозгового и коронарного кровообращения под влиянием фармакологических веществ.

Вместе с тем, развитие такого направления исследований позволит выявить особенности цереброваскулярной активности фармакологических веществ в условиях сосудистой патологии мозга и сердца или сочетанной патологии этих органов. Это будет способствовать разработке методологии поиска лекарственных средств, воздействующих на мозговое кровообращение, как в условиях цереброваскулярных расстройств, так и при сочетанных нарушениях кровоснабжения мозга и сердца.

В соответствии со сказанным, настоящая работа посвящена изучению особенностей действия известных и вновь синтезированных соединений с ГАМК-ергическим компонентом в механизме их действия на мозговое кровообращение в условиях ишемического и геморрагического поражения головного мозга по сравнению с интактными животными. В отдельный раздел выделены материалы по изучению цереброваскулярной активности блокатора кальциевых каналов нимодипина в условиях нарушений мозгового кровообращения ишемической и геморрагической природы, экспериментального инфаркта миокарда и сочетанной кардио-церебральной патологии по сравнению с интактными и ложнооперированными животными. Как известно нимодипин согласно литературным данным и результатам собственных исследований существенно усиливает кровоснабжение мозга [1, 16, 17, 18, 19] и увеличивает коронарный кровоток [3].

Из веществ с ГАМК-ергическим компонентом в механизме действия нами были выбраны следующие: разработанный под руководством академика РАМН С.Б. Середенкина селективный анксиолитик афобазол [11, 12] и находящиеся на стадии разработок вещества с цереброваскулярной активностью – лекарственная комбинация, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту [6], и синтезированный Н.М. Грецкой в лаборатории оксипиринов Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН под руководством проф. В.В. Безуглова конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином [5]. Выбор указанных соединений обусловлен

полученными нами ранее данными о том, что блокада ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикуккулином или пикротоксином существенно ослабляет или устраняет способность афобазола [13], пирролидона [9] и конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином увеличивать кровоснабжение мозга. Поэтому исследованные соединения обозначаются нами как агонисты ГАМК.

**Особенности действия агонистов ГАМК на мозговое кровообращение в условиях ишемического и геморрагического поражения головного мозга**

Эксперименты по изучению цереброваскулярной активности фармакологических препаратов проводили на наркотизированных (хлоралгидрат 350-400 мг/кг или уретан 1,3 г/кг, внутривенно) беспородных крысах-самцах. Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы "Transonic System Inc." (США). Игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга крысы с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «ВЮРАК» США, соединенным с персональным компьютером. Исследуемые вещества вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

В настоящее время широко используются две основные группы экспериментальных моделей, воспроизводящих ишемическое состояние мозга. Первая группа включает в себя моделирование нарушений кровоснабжения мозга по типу "ишемического инсульта", вызывающих локальное поражение мозга. Для этого, в основном, используются различные модификации окклюзии средней мозговой артерии. Ко второй группе относятся нарушения кровоснабжения мозга по типу "остановки сердца, т.е. модели глобальной ишемии мозга, в частности, двухсторонняя окклюзия общих сонных артерий с одновременной гипотензией. В наших опытах глобальную преходящую ишемию у крыс вызывали пережатием с помощью зажимов обеих общих сонных артерий в течение 15 минут. Одновременно методом кровопускания снижали уровень артериального давления до 40-50 мм рт. ст. Снижение артериального давления необходимо для нарушения функционирования вертебробазилярной системы, которая обеспечивает кровоснабжение жизненно важных центров, расположенных в стволовой области мозга. Спустя 15 минут удаляли зажимы и кровь реинфузировали (рис. 1, см. цветн. вкладку). Вещества вводили через 40-45 минут после глобальной преходящей ишемии мозга.

Ранее на модели локальной ишемии мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии у крыс, была обнаружена выраженная нейропротекторная активность лекарственной комбинации, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту, и афобазола [2, 14]. Нами было изучено влияние афобазола, указанной лекарственной комбинации, и конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином на другой модели, а именно, в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга.

При исследовании влияния афобазола на локальный мозговой кровоток у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга, было показано, что препарат (5 мг/кг), введенный через 45 минут после

ишемии вызвал значительное увеличение локального мозгового кровотока в среднем на  $40 \pm 9,3\%$ , тогда как у интактных животных увеличение мозгового кровотока под влиянием той же дозы препарата составило  $19,4 \pm 2,9\%$  (рис. 2, см. цветн. вкладку). Таким образом, проведенные эксперименты показали, что афобазол вызывает значительно более выраженное увеличение мозгового кровотока у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга.

Лекарственная комбинация, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту (по 20 мг/кг каждого компонента), также вызывает значительное улучшение состояния микроциркуляции в коре головного мозга у крыс через 20-30 минут после глобального преходящего ишемического поражения мозга. Цереброваскулярные эффекты комбинации у крыс в условиях глобальной ишемии выражены в значительно большей степени по сравнению с интактными животными. Если у животных после ишемического поражения мозговой кровоток под влиянием лекарственной комбинации возрастал на  $52,0 \pm 12,7\%$ , то у интактных – увеличение кровотока составило  $27,0 \pm 6,5\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Следовательно,

римальном полушарии в симметричной поврежденной зоне коры головного мозга позволило установить, что «геморрагический инсульт» вызывает значительное понижение уровня мозгового кровотока. Сразу же после моделирования геморрагического инсульта уровень локального мозгового кровотока начинал снижаться, а через 30 минут это снижение составило в среднем  $30 \pm 6,6\%$  к исходному уровню. Затем в течение всего эксперимента уровень кровотока продолжал оставаться сниженным (рис. 4, см. цветн. вкладку).

Интрацеребральная геморрагия вызвала снижение артериального давления в среднем на  $22 \pm 4,7\%$ , которое либо частично и кратковременно восстанавливалось, либо оставалось пониженным на протяжении всего эксперимента. Изучаемые вещества вводили через 30 минут после проведения процедуры, вызываемой «геморрагический инсульт».

Изучение влияния афобазола на мозговое кровообращение в условиях модели геморрагического инсульта позволило выявить способность препарата значительно усиливать кровоснабжение пораженного головного мозга. Цереброваскулярный эффект препарата

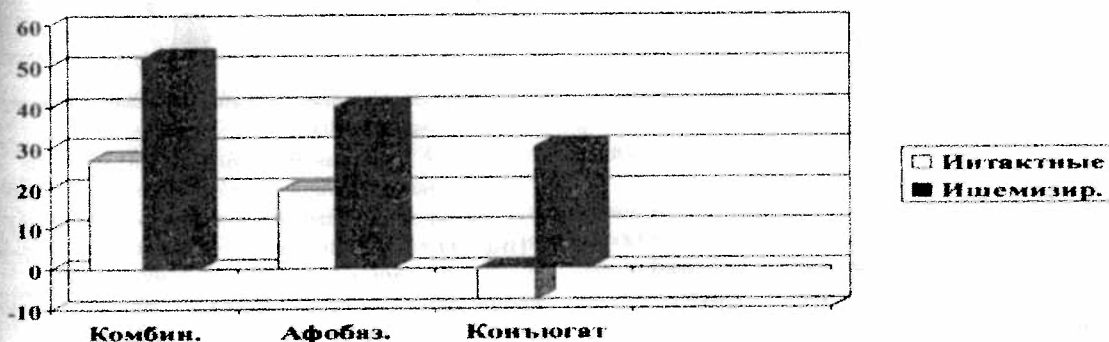


Рис. 3. Сравнительные данные о влиянии лекарственной комбинации, афобазола и конъюгата ГАМК с докзатексаеноилдофамином на локальный мозговой кровоток интактных и ишемизированных крыс

лекарственная комбинация оказывает более выраженное усиление кровоснабжения мозга в условиях ишемии мозга, что вносит существенный вклад в реализацию нейропротекторного эффекта препарата.

Проведенное на крысах с использованием конъюгата ГАМК с докзатексаеноилдофамином (1 мг/кг, в/в) исследование показало, что через 60 минут после глобальной преходящей ишемии головного мозга он вызывает усиление локального мозгового кровотока у наркотизированных животных в среднем на  $29 \pm 3,9\%$  (рис. 2, см. цветн. вкладку и рис. 3). Цереброваскулярный эффект конъюгата продолжается 80-90 минут после его введения. При этом следует подчеркнуть, что у интактных животных соединение не оказывает влияния на кровоснабжение мозга.

Следующий этап настоящего исследования был посвящен изучению влияния изучаемых соединений на мозговое кровообращение в условиях другой модели цереброваскулярных расстройств, а именно, геморрагического поражения мозга. Эксперименты по моделированию кровоизлияния в головной мозг крыс проводили по методике А.Н. Макаренко и соавторов [7]. Наркотизированным хлоралгидратом крысам в стереотаксической установке при помощи специального устройства (мандрен-нож) осуществляли деstrukцию мозговой ткани в области внутренней капсулы с последующим (через 2-3 минуты) введением в место повреждения артериальной крови, взятой из бедренной артерии животного (0,1 мл).

Исследование локального кровотока в контралате-

начинает развиваться сразу же после его внутривенного введения и достигает максимальных значений через 60 минут после инъекции. Увеличение мозгового кровотока под влиянием афобазола составляет в среднем  $36 \pm 7,1\%$ . Затем в течение всего эксперимента на протяжении 90 минут мы не наблюдали снижения уровня кровоснабжения мозга (рис. 5 и 6, см. цветн. вкладку).

Эксперименты с использованием лекарственной комбинации, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту (по 20 мг/кг каждого из компонентов), в этих условиях показали, что сразу же после введения комбинации в большинстве опытов наблюдается увеличение мозгового кровотока, которое к 10-15 минутам достигает максимальных величин и составляет  $30 \pm 8,9\%$ . В дальнейшем отмечается понижение локального мозгового кровотока (рис. 6, см. цветн. вкладку).

Опыты с использованием конъюгата ГАМК с докзатексаеноилдофамином показали, что соединение при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг в большинстве опытов (в 11 из 14) также вызывает увеличение локального мозгового кровотока у крыс, перенесших геморрагическое поражение головного мозга. Увеличение кровотока в среднем составляет  $27 \pm 7,6\%$  (рис. 6, см. цветн. вкладку). Цереброваскулярный эффект конъюгата ГАМК начинает развиваться через 20-30 минут после введения и достигает максимальных значений спустя 40-60 минут. В течение 90 минут наблюдений после «геморрагического инсульта» уровень мозгового кровотока продолжает оставаться значительно выше исходного уровня. В 3 опытах из 14 в



условиях геморрагического поражения мозга конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином не вызывал усиления церебральной гемодинамики. Конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином оказывает разнонаправленное влияние на уровень артериального давления в условиях геморрагического поражения мозга. В половине опытов соединение вызывает небольшое повышение уровня артериального давления, в других случаях – давление под влиянием конъюгата снижается. Следовательно, увеличение мозгового кровообращения под влиянием конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином обусловлено его воздействием на тонус сосудов мозга и не определяется изменениями перфузионного давления. Необходимо отметить, что и в условиях геморрагического поражения мозга конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином так же, как и при ишемическом поражении мозга усиливает кровоснабжение мозга, в отличие от интактных животных, у которых мозговое кровообращение под влиянием указанного соединения не претерпевает существенных изменений.

Таким образом, исследованные агонисты ГАМК оказывают выраженное влияние на кровоснабжение мозга как в условиях ишемического, так и геморрагического поражения мозга. Характерно, что цереброваскулярный эффект изученных веществ наиболее выражен в условиях экспериментальной патологии мозга. Можно полагать, что эта особенность действия исследованных веществ обусловлена их воздействием на ГАМК рецепторы сосудов мозга.

Особенности цереброваскулярной активности нимодипина при ишемическом и геморрагическом поражении мозга, экспериментальном инфаркте миокарда и при сочетанных ишемических расстройствах сердца и мозга

Исследование влияние нимодипина на мозговое кровообращение проводилось по следующему протоколу:

1. Изучение влияния нимодипина на локальный мозговой кровоток у интактных животных.
2. Изучение влияния препарата на локальный мозговой кровоток у животных, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга.
3. Изучение влияния препарата на локальный мозговой кровоток у животных после геморрагического поражения головного мозга.
4. Изучение влияния нимодипина на локальный мозговой кровоток у животных через 3 суток после перевязки левой коронарной артерии.
5. Изучение влияния препарата на локальный мозговой кровоток у ложнопериоперированных животных.
6. Изучение влияния нимодипина на локальный мозговой кровоток у животных при сочетанных нарушениях коронарного и мозгового кровообращения, у которых через 3 суток после перевязки левой коронарной артерии вызвали глобальную преходящую ишемию головного мозга.
7. Изучение влияния препарата на локальный мозговой кровоток у ложнопериоперированных животных после глобальной преходящей ишемии головного мозга.

Проведенные опыты позволили установить, что нимодипин в дозе 0,03 мг/кг при внутривенном введении оказывает существенное влияние на локальный мозговой кровоток в коре головного мозга крыс. Препарат в большинстве опытов вызывает усиление кровотока в коре в среднем на  $38 \pm 5,0\%$  (рис. 7). Цереброваскулярный эффект нимодипина развивается сразу же после введения, достигает максимальных значений к 10 минуте и сохраняется в течение 60 минут. Во всех опытах нимодипин

понижает уровень артериального давления в среднем на  $32 \pm 2,3\%$ . Гипотензивный эффект нимодипина развивается сразу же после введения препарата. Через 5 минут уровень артериального давления частично восстанавливается, но не достигает исходных значений. Артериальное давление продолжает оставаться пониженным на протяжении всего эксперимента (60-90 минут).

Следующая серия опытов была посвящена изучению влияния препарата в той же дозе на состояние микроциркуляции в коре после глобальной преходящей ишемии головного мозга. Оказалось, что нимодипин у животных после глобальной преходящей ишемии головного мозга усиливает микроциркуляцию в среднем на  $37 \pm 11,9\%$  (рис. 7).

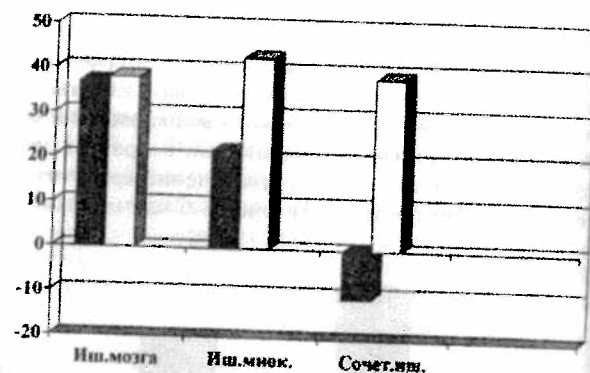


Рис. 7. Влияние нимодипина (0,03 мг/кг) на локальный мозговой кровоток у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга [Иш. мозга], окклюзии левой коронарной артерии [Иш.миок.] и сочетанных нарушений кровоснабжения сердца и мозга [Сочет.иш.] (черные столбцы) по сравнению с интактными и ложнопериоперированными животными (светлые столбцы). По оси ординат изменения в %

Следовательно, нимодипин в одинаковой степени усиливает кровоснабжение интактного и ишемизированного мозга, т.е. глобальная ишемия мозга не оказывает влияние на чувствительность сосудов мозга к нимодипину, который и в этих условиях, за счет блокады медленных кальциевых каналов, понижает тонус церебральных сосудов.

В отдельной серии опытов исследовали влияние нимодипина на мозговое кровообращение в условиях геморрагического поражения мозга. Как было отмечено выше, при геморрагическом поражении мозга имеет место значительное и генерализованное понижение уровня кровоснабжения мозга в контралатеральном полушарии. Здесь необходимо также упомянуть, что в настоящее время нимодипин, в основном, применяется при лечении больных с геморрагическим инсультом. Нимодипин вводили через 30 минут после геморрагического поражения мозга. Цереброваскулярный эффект нимодипина развивается сразу же после введения и через 5 минут после инъекции препарата кровоток возрастает в среднем на  $18 \pm 4,8\%$  (рис. 6, см. цветн. вкладку). Сосудорасширяющий эффект нимодипина сохраняется в течение всего эксперимента – 60-90 минут.

Отдельные серии опытов были посвящены изучению влияния нимодипина на локальный мозговой кровоток крыс через 3 суток после перевязки левой коронарной артерии и у ложнопериоперированных животных. Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали у крыс по [20]. Через 3-е суток после операции животных наркотизировали (уретан 1,3 г/кг, внутривенно) и

регистрации ЭКГ с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8/В». В эксперименты по изучению влияния препарата на мозговое кровообращение брали только тех крыс, у которых в I или II стандартных отведениях ЭКГ наблюдался глубокий зубец Q или комплекс QS. Ложнооперированным животным проводили такую же операцию без окклюзии коронарной артерии.

Полученные данные обрабатывали статистически, рассчитывали средние арифметические показатели и их квадратичные ошибки. Нормальность распределения определяли при помощи критерия Шапиро-Уилкса. Статистическую значимость изменений определяли с помощью многомерного дисперсионного анализа, дисперсионного анализа для повторных измерений и метода множественных сравнений Дункана. Обработку проводили с помощью компьютерной программы «Statistika-6» [4,15].

Эксперименты показали, что нимодипин у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда в значительно меньшей степени, чем у интактных и ложнооперированных животных увеличивает локальный мозговой кровоток всего на  $21,8 \pm 3,8\%$  (у интактных на  $38 \pm 5\%$ ; у ложнооперированных на  $42,7 \pm 6,8\%$ ). Разница в обоих случаях статистически значима при  $p < 0,05$  (рис. 7.). Артериальное давление снижалось в этих условиях на  $41,0 \pm 2,4\%$  (у интактных на  $32 \pm 2,3\%$ ; у ложнооперированных на  $36,3 \pm 3,0\%$ ). Отсутствие статистически значимой разницы в гипотензивном эффекте нимодипина в этих сериях опытов указывает на то, что изменения мозгового кровообращения под влиянием препарата обусловлены, в основном, непосредственным влиянием нимодипина на сосуды мозга.

Таким образом, опыты показали, что в условиях нарушений коронарного кровообращения понижается чувствительность сосудов мозга к нимодипину, так как у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда в значительно меньшей степени под влиянием препарата понижается тонус церебральных сосудов.

Далее нимодипин исследовали в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения. Для этой цели животных через трое суток после перевязки левой коронарной артерии, подвергали глобальной преходящей ишемии мозга и затем изучали цереброваскулярную активность нимодипина. Проведенные эксперименты позволили установить, что нимодипин в этих условиях не обладает цереброваскулярной активностью. Как видно из рисунка 7 препарат не только не увеличивает кровоснабжение мозга, но даже уменьшает его на  $10,9 \pm 6,2\%$ . Необходимо отметить, что у интактных и ложнооперированных животных препарат в указанной дозе увеличивает локальный мозговой кровоток на  $38 \pm 5\%$  и  $38,5 \pm 8,9\%$ , соответственно  $p < 0,01$  (рис. 7). При сочетанных нарушениях коронарного и мозгового кровообращения нимодипин понижает уровень артериального давления на  $44,3 \pm 4,5\%$  (у интактных на  $32 \pm 2,3\%$ ; у ложнооперированных на  $35,8 \pm 2,8\%$ ). Отсутствие статистически значимой разницы в изменениях уровня артериального давления в этих сериях опытов указывает на то, что изменения мозгового кровообращения под влиянием препарата, в основном, обусловлены цереброваскулярной активностью нимодипина. Следует также подчеркнуть, что эта активность не претерпевает изменений при замене наркотического средства – хлоралгидрата или уретана.

Важно отметить, что при глобальной преходящей ишемии головного мозга у интактных и

ложнооперированных животных не меняется чувствительность церебральных сосудов к нимодипину, тогда как у животных с экспериментальным инфарктом миокарда ишемия мозга усугубляет патологическое воздействие нарушений коронарного кровообращения на сосуды мозга. Это выражается в том, что при сочетанных нарушениях коронарного и мозгового кровообращения нимодипин не оказывает влияния на тонус сосудов мозга, т.е. при двойной патологии исчезает способность церебральных сосудов к сосудорасширяющему эффекту блокатора медленных кальциевых каналов.

Следовательно, реакция сосудов мозга на нимодипин не претерпевает изменений при нарушениях мозгового кровообращения ишемической природы. Однако, при экспериментальном инфаркте миокарда цереброваскулярный эффект препарата существенно ослабляется, а в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения чувствительность к нимодипину церебральных сосудов полностью блокируется. Можно полагать, что в этих условиях в значительной степени нарушается способность сосудов мозга реагировать на блокаду медленных кальциевых каналов.

Результаты проведенных исследований необходимо учитывать при применении нимодипина у больных с нарушениями коронарного кровообращения и при сочетанных сосудистых заболеваниях мозга и сердца. Вместе с тем, полученные результаты указывают на необходимость использования нового комплексного подхода для изучения цереброваскулярной активности фармакологических веществ в условиях патологии коронарного кровообращения с целью их рационального применения у больных с сочетанными сосудистыми заболеваниями этих двух важнейших органов.

В заключении следует отметить, что нейротекторная активность агонистов ГАМК в значительной степени обусловлена их способностью усиливать мозговое кровообращение у экспериментальных животных как при ишемическом, так и геморрагическом поражении головного мозга по сравнению с интактными. Это, по-видимому, обусловлено либо их характерной особенностью воздействовать на ГАМК-рецепторы сосудов мозга в условиях экспериментальных цереброваскулярной патологии, либо с изменением в условиях патологии чувствительности указанных рецепторов к фармакологическому воздействию.

Цереброваскулярная активность нимодипина не претерпевает существенных изменений в условиях ишемического поражения мозга, тогда как эффект препарата существенно ослабляется в условиях экспериментального инфаркта миокарда, а при сочетанной кардио-церебральной патологии препарат не оказывает влияния на мозговое кровообращение.

Таким образом, проведенное исследование позволяет предложить новую методологию изыскания и изучения лекарственных средств лечения больных с сочетанными нарушениями кровоснабжения мозга и сердца.

#### Список литературы

1. В.В. Александрин, Н.А. Хайлов, Г.Р. Мирзоян, Т.С. Ганьшина. *Экспер. и клин. фармакол.*, 2002, 65 (2), 17-19.
2. Баласанян М.Г. Изучение роли оксида азота в механизмах нейротекторного и ангиопротекторного действия афобазола в сравнительном аспекте. Автореф. дисс. докт. фарм. наук, Ереван, 2003.
3. Г.В. Казанова, Г.Ю. Кирсанова, И.Б. Цорин, Г.Г. Чичканов. *Фармакол. и токсикол.*, 1990, 53 (3), 13-15.
4. А.И. Кобзарь. *Прикладная математическая статистика*, Физматлит, Москва, 2006.
5. И.Н. Курдюмов, Т.С. Ганьшина, Н.Р. Мирзоян и др. *Экспер. и клин.*

- фармакол., 2008, 71(4), 26-29.
6. Б.В. Луныкина, Т.С. Гавышина, Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый, Р.С. Мирзоян. Экспер. и клин. фармакол., 2003, 66, (1), 20-22.
7. Макаренко А.Н., Косицин Н.С., Пасикова Н.В. и соавт. Журнал Высшей нервной деятельности, 2002, 52 (6), 760-763.
8. Н.Р. Мирзоян, Т.С. Гавышина, Н.Н. Курдюкина, Р.С. Боро. Экспер. и клин. фармакол., 2008, 71 (2), 17-20.
9. Р.С. Мирзоян. Экспер. и клин. фармакол., 2003, 66 (2), 53-56.
10. Р.С. Мирзоян, Д.Л. Мацинский, Г.А. Семкина. Биол. эксперим. биол. и мед., 1994, 118 (10), 419-413.
11. Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Л.В. Чумаков, С.Б. Середенин. Экспер. и клин. фармакол., 2001, 64(2), 15-19.
12. С.Б. Середенин, Т.А. Воронина. Г.Г. Незнамов и др., Вестник РАМН, 1998, №11, 2-9.
13. Н.В. Силкина, Т.С. Гавышина, С.Б. Середенин, Р.С. Мирзоян. Экспер. и клин. фармакол., 2005, 68, (1), 20-24.
14. А.В. Точян. Фармакологическая коррекция кровоснабжения и функционального состояния мозга при его локальном ишемическом поражении, автореф. дисс. докт. мед. наук, Москва, 1998.
15. А.А. Халифян. STATISTIKA 6. Статистический анализ данных, Бином, Москва 2007.
16. Hays G.W., Gourley J.K., Heistad D.D., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1983, 225, 24-28.
17. Kazda S., Garthoff b., Krause H.P. Drug Res., 1982, 32, 331-338.
18. Mc Calden T.A., Nath R.G., Thiele K., Simke., 1984, 145, 527-530.
19. Mohamed A.A., McCulloch J., Mendelow A.D. et al., J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1984, 4, 206-211.
20. A.I. Selye, E. Bajusz, S. Crasse. Angiology, 1960, 11 (5), 398-407.





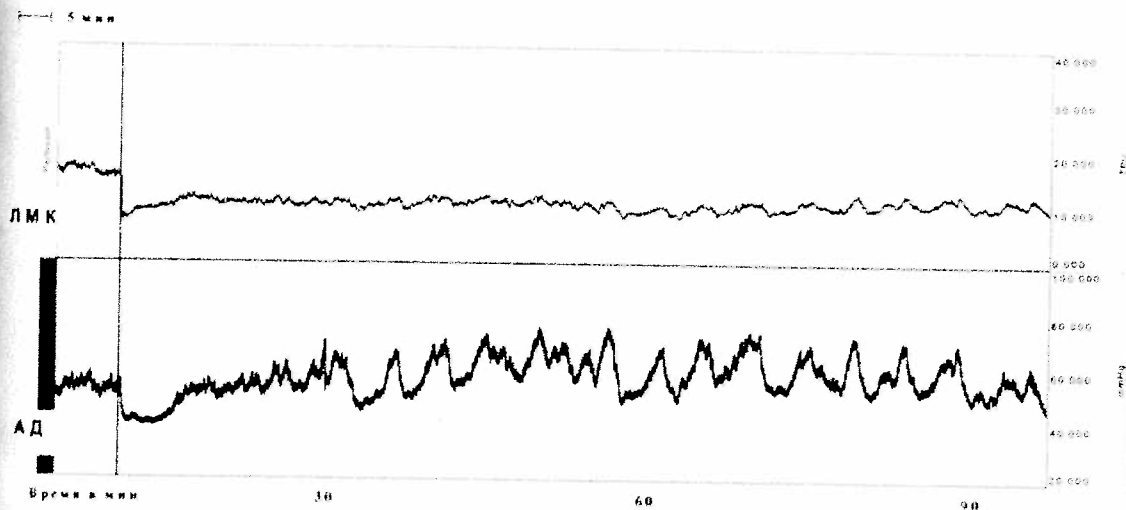


Рис. 4. Изменения локального мозгового кровотока (ЛМК) и артериального давления (АД) у крысы в условиях «геморрагического инсульта».

Обозначения сверху вниз: локальный мозговой кровоток (ЛМК) в усл. ед., артериальное давление (АД) в мм рт.ст., отметка времени в мин.

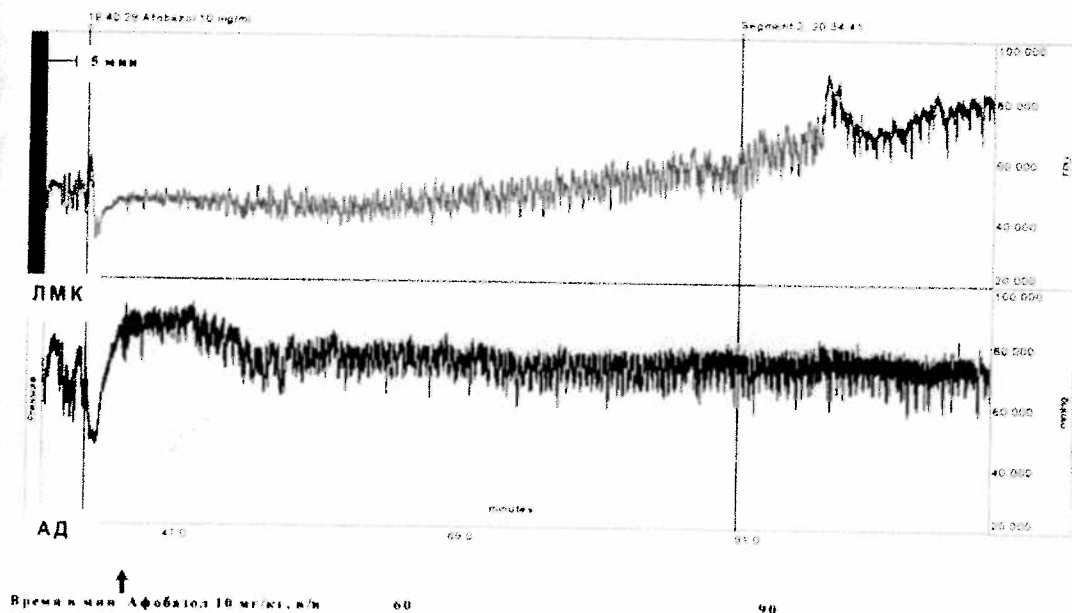


Рис. 5. Влияние афобазола (10 мг/кг внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) и артериальное давление (АД) в условиях «геморрагического инсульта».

Обозначения сверху вниз: локальный мозговой кровоток (ЛМК) в усл. ед., артериальное давление (АД) в мм рт.ст., отметка введения афобазола и времени в мин.

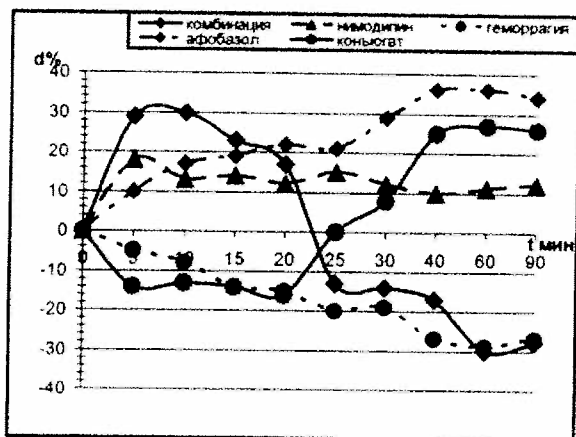


Рис. 6. Сводные данные о влиянии геморрагического поражения мозга, лекарственной комбинации, конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином и нимодипина на изменения локального кровотока (в %) в контралатеральном полушарии коры головного мозга крыс через 30 минут после «геморрагического инсульта»