

# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 11  
2011 № 2

ISSN 1608-4101



# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## №2

## ТОМ 11

## 2011

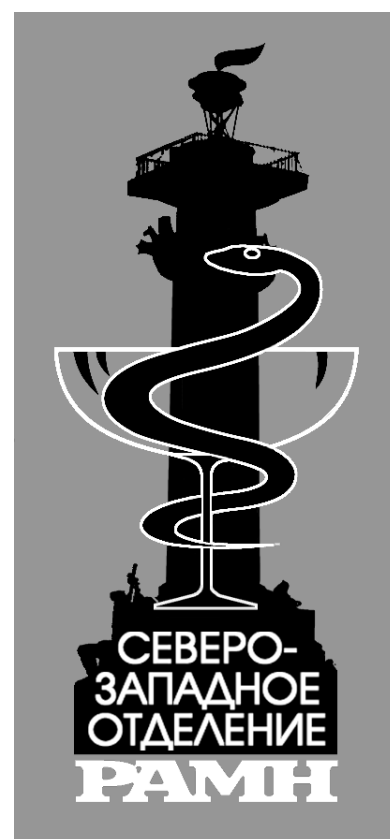
ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

*Дуданов И. П.* — член-корреспондент РАМН, главный редактор,  
*Сапронов Н. С.* — член-корреспондент РАМН, заместитель главного редактора,  
*Шабанов П. Д.* — профессор, ответственный секретарь,  
*Айламазян Э. К.* — академик РАМН,  
*Ерьюхин И. А.* — член-корреспондент РАМН,  
*Игнатов Ю. Д.* — академик РАМН,  
*Кетлинский С. А.* — член-корреспондент РАМН,  
*Лобзин Ю. В.* — академик РАМН,  
*Мазуров В. И.* — член-корреспондент РАМН,  
*Майстренко Н. А.* — член-корреспондент РАМН,  
*Одинок М. М.* — член-корреспондент РАМН,  
*Селиванов Е. А.* — член-корреспондент РАМН,  
*Семиглазов В. Ф.* — член-корреспондент РАМН,  
*Тотолян А. А.* — академик РАМН,  
*Щербо А. П.* — член-корреспондент РАМН.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

*Артамонова В. Г.* — академик РАМН,  
*Беляков Н. А.* — академик РАМН,  
*Гайдар Б. В.* — академик РАМН,  
*Гриненко А. Я.* — академик РАМН,  
*Жебрун А. Б.* — член-корреспондент РАМН,  
*Киселев О. И.* — академик РАМН,  
*Корнева Е. А.* — академик РАМН,  
*Корнилов Н. В.* — член-корреспондент РАМН,  
*Климов А. Н.* — академик РАМН,  
*Медик В. А.* — член-корреспондент РАМН,  
*Симбирцев С. А.* — член-корреспондент РАМН,  
*Сидоров П. И.* — академик РАМН,  
*Софронов Г. А.* — академик РАМН,  
*Шабров А. В.* — академик РАМН,  
*Шляхто Е. В.* — член-корреспондент РАМН,  
*Хавинсон В. Х.* — член-корреспондент РАМН,  
*Яицкий Н. А.* — академик РАМН,  
*Borland R.* — профессор (Австралия),  
*Ferreti J.* — профессор (США).



Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН.  
Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., 69/71, Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук, Редколлегия журнала «Медицинский академический журнал».  
Тел.: (812) 542-4397; Факс: (812)234-9487; E-mail: shabanov@mail.rcom.ru, <http://petsu.ru/Structure/MAJ/>

Журнал зарегистрирован Территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области  
Министерства РФ по делам печати, телевидения и средств массовых коммуникаций.  
Свидетельство о регистрации ПИ № 2-4952 от 17.01.2001 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР	
<b>Соколов А. Ю., Любашина О. А., Игнатов Ю. Д., Амелин А. В., Пантелеев С. С.</b> Роль сенситизации в механизмах формирования мигрени .....	3
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА	
<b>Шляхто Е. В., Ивасенко И. Н., Дорофеев В. В., Анисимова Л. О., Ивасенко Д. А., Бармашова А. А., Малкова А. Е.</b> Эффект эстрогена и дексаметазона на остеогенную дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга по дисбалансу окислительного гомеостаза в сыворотке крови мышей .....	15
<b>Зарубина И. В., Шабанов П. Д., Soultanov Vagif S.</b> К механизму противоишемического действия полипренолов .....	25
<b>Лосев Н. А., Евлахов В. И., Шалковская Л. Н.</b> Реципрокный характер взаимодействия мускариновых и никотиновых холинергических механизмов в регуляции системной гемодинамики .....	33
<b>Лебедев А. А., Шабанов П. Д.</b> Блокада рецепторов кортиколиберина в миндалинах и гипоталамическая самостимуляция у крыс .....	42
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
<b>Селиванов Е. А., Пшенкина Н. Н., Мурзина Е. В., Софронов Г. А., Ханевич М. Д., Сарычев В. А.</b> Состояние разработки и внедрения кровезаменителей на основе гемоглобина .....	49
<b>Багненко С. Ф., Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Теплов В. М., Кырнышев А. Г., Лапицкий А. В., Смирнов Д. Б.</b> К вероятному механизму действия субстратных антигипоксантов .....	61
<b>Шляхто Е. В., Карпенко М. А., Гордеев М. Л., Зверев Д. А., Яковлев А. Н., Панов А. В., Нифонтов Е. М.</b> Современная стратегия лечения больных с ишемической болезнью сердца: соотношение консервативных и хирургических технологий .....	66
<b>Белокоскова С. Г., Степанов И. И., Цикунов С. Г.</b> Роль локализации инсульта и конституционально-личностных особенностей больных как факторов риска развития постинсультных депрессий .....	71
<b>Танянский Д. А., Фирова Э. М., Шатилина Л. В., Денисенко А. Д.</b> Адипокины в патогенезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме .....	78
<b>Ковчур П. И., Бахлаев И. Е., Олейник Е. К., Олейник В. М., Чуров А. В.</b> Противовирусная терапия в комплексном лечении предопухолевых заболеваний шейки матки с хронической ВПЧ-инфекцией .....	86
<b>Маркелов Ю. М., Щёголева Л. В.</b> Использование математической модели распространения бацилярного туберкулеза для оценки и прогнозирования эпидемиологической ситуации .....	97
<b>Загайнов В. Е.</b> Результаты применения аппаратного комплекса с локальным воздействием сверхвысоко-частотной энергии для разрушения колоректальных метастазов в печени .....	104
<b>Дуданов И. П., Белицкая В. Г., Лаптев К. В., Васильченко Н. О., Коблов Е. С., Стерлин О. В.</b> Реконструктивные операции на сонных артериях в комплексном лечении острого ишемического инсульта .....	109
<b>Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Бабич А. И.</b> Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных новообразований надпочечников .....	117
ЮБИЛЕИ	
<b>Ани́чков Николай Мильевич</b> к 70-летию со дня рождения .....	127
<b>Самойлов Владимир Олегович</b> к 70-летию со дня рождения .....	130

## CONTENTS

REVIEW	
<b>Sokolov A. Y., Lyubashina O. A., Ignatov Y. D., Amelin A. V., Panteleev S. S.</b> The role of sensitization in migraine .....	3
BASIS MEDICINE	
<b>Shlyakhto E. V., Ivashenko I. N., Dorofeykov V. V., Anisimova L. O., Ivashenko D. A., Barmashova A. A., Malkova A. E.</b> Effect of estron and dexamethasone on osteogenous differentiation of multipotent mesenchimal stromal bone marrow cells by means of disbalance in oxidant homeostasis in blood serum of mice .....	15
<b>Zarubina I. V., Shabanov P. D., Soultanov Vagif S.</b> About mechanism antiischemic action for polyprenols .....	25
<b>Losev N. A., Evlakhov V. I., Shalkovskaya L. N.</b> The reciprocal character of the muscarinic and nicotinic cholinergic mechanisms interaction in the systemic hemodynamics regulation .....	33
<b>Lebedev A. A., Shabanov P. D.</b> Blockade of corticoliberin receptors in amygdala and self-stimulation of the hypothalamus .....	42
CLINICAL MEDICINE	
<b>Selivanov E. A., Pshenkina N. N., Murzina E. V., Sofronov G. A., Khanevich M. D., Sarychev V. A.</b> Current development and introduction of hemoglobin-based blood substitutes .....	49
<b>Bagnenko S. F., Shakh B. N., Lapshin V. N., Teplov V. M., Kyrnyshchev A. G., Lapitskii A. V., Smirnov D. B.</b> On the question of the probable mechanism of action of substrate antihypoxants .....	61
<b>Shlyakhto E. V., Karpenko M. A., Gordeev M. L., Zverev D. A., Yakovlev A. N., Panov A. V., Nifontov E. M.</b> Modern treatment strategy of ischemic heart disease patients: conservative and surgical technologies ratio .....	66
<b>Belokoskova S. G., Stepanov I. I., Tsikunov S. G.</b> The role of localization of stroke and personality traits of patients as risk factors for poststroke depression .....	71
<b>Tanyanskiy D. A., Firova E. M., Shatilina L. V., Denisenko A. D.</b> Adipokines in pathogenesis of atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome .....	78
<b>Kovchur P. I., Bahlaev I. E., Oleinik E. K., Oleinik V. M., Churov A. V.</b> Antiviral therapy in the complex treatment of preneoplastic cervix uteri diseases with chronic HPV-infection .....	86
<b>Markelov, Yu. M., Schyogoleva, L. V.</b> Application of mathematical model of the spread of bacillary tuberculosis for estimation and forecasting of epidemiological situation .....	97
<b>Zagainov, V. E.</b> Assessment of a new device for local application of microwaves to destroy colorectal metastases in the liver .....	104
<b>Dudanov I. P., Belitskaya V. G., Laptev K. V., Vasilchenko N. O., Koblov E. S., Sterlin O. V.</b> Reconstructive operations on carotid arteries as a crucial part of the comprehensive treatment of acute ischemic stroke .....	109
<b>Maystrenko N. A., Romashchenko P. N., Babich A. I.</b> The modern approaches to diagnostics and treatment malignant adrenal glands neoplasms .....	117
JUBILEES	
<b>Anichkov Nikolay Mil'evich</b> on the 70 <sup>th</sup> anniversary .....	127
<b>Samoilov Vladimir Olegovich</b> on the 70 <sup>th</sup> anniversary .....	130

## К МЕХАНИЗМУ ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ

ЗАРУБИНА И. В., ШАБАНОВ П. Д., SOULTANOV VAGIF S.<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург,  
<sup>1</sup>Solagran Limited, Victoria, Australia

**Зарубина И. В., Шабанов П. Д., Soultanov Vagif S.** К механизму противоишемического действия полипренолов // Мед. академ. журн. 2011. Т. 11. № 2. С. 25–32. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6; Solagran Limited, Level 1, 480, St. Kilda Road, Melbourne 3004, Victoria, Australia, e-mail: vagif.soultanov@solagran.com

Целью работы было изучение церебропротекторных и энергостабилизирующих эффектов полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс на основании определения содержания креатинфосфата, адениловых нуклеотидов и их энергетического заряда, лактата и пирувата в тканях головного мозга. У крыс лигировали обе сонные артерии и в течение 7 дней внутрибрюшинно вводили ропрен в дозах 4,3 или 11,6 мг/кг. Препаратом сравнения был пирацетам (200 мг/кг). Результатом лечения явилось выраженное улучшение неврологического статуса ишемизированных животных, нормализация в головном мозге энергетического обмена (содержания креатинфосфата, адениловых нуклеотидов и их энергетического заряда), уменьшение лактоацидоза. Эффект был более выражен у ропрена в дозе 11,6 мг/кг, он был сопоставим с действием препарата сравнения пирацетама. Сделан вывод о церебропротекторных и энергостабилизирующих эффектах ропрена при ишемии головного мозга у крыс. Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике для лечения нейродегенеративных заболеваний, последствий ишемических и травматических повреждений головного мозга.

**Ключевые слова:** ропрен, ишемия, головной мозг, энергетика, АТФ, АДФ, АМФ, креатинфосфат, лактат, пируват, крысы.

**Zarubina I. V., Shabanov P. D., Soultanov Vagif S.** About mechanism antiischemic action for polyprenols // Med. Acad. Journ. 2011. Vol. 11. № 2. P. 25–32. Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044, Russia; Solagran Limited, Level 1, 480, St. Kilda Road, Melbourne 3004, Victoria, Australia; e-mail: vagif.soultanov@solagran.com

The aim of the paper was to study cerebroprotective and energy stabilizing effects of polyprenol drug ropren in ischemia of the brain according to determination of the levels for creatine phosphate, adenyly nucleotides, and their energetic charge, lactate and pyruvate in the brain tissue. Both carotid arteries were ligated in rats, and then ropren (4.3 or 11.6 mg/kg) was injected intraperitoneally every day within 7 days after ligation. The drug of choice was nootropics piracetam (200 mg/kg). The treatment was resulted in improving of neurological status of ischemic rats, normalization of energy metabolism in the brain tissue (contents of creatine phosphate, adenyly nucleotides, and their energetic charge), decrease of lactate acidosis. The effect was higher after administration of ropren in dose 11.6 mg/kg and it was similar as after treatment with piracetam. It was concluded that ropren possessed cerebroprotective and energy stabilizing effects in ischemia of the brain in rats.

**Key words:** ropren, ischemia, brain, energy metabolism, ATP, ADP, AMP, creatine phosphate, lactate, pyruvate, rats

Для корреспонденции: Зарубина Ирина Викторовна, тел.: (812) 542-43-97, моб. 8-921-332-3252; E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru

## ВВЕДЕНИЕ

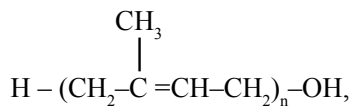
Использование адекватных и легко воспроизводимых моделей ишемических расстройств важно для поиска путей их фармакологической коррекции. В большинстве экспериментальных моделей ишемии используют окклюзию сосудов. Принципиально все модели можно разделить на две группы: глобальной и фокальной ишемии. Глобальная ишемия, моделируемая окклюзией сосудов, по сути, не является истинно полной, тем не менее, при ней поражается большая часть переднего мозга. Наиболее распространенными моделями неполной переднемозговой ишемии являются следующие: 1) окклюзия четырех сосудов, 2) окклюзия двух сосудов в сочетании с гипотензией, 3) окклюзия двух сосудов у монгольских песчанок [6, 7, 9, 19, 20]. Каждая из них имеет свои

преимущества и недостатки. Однако есть одно обстоятельство, которое объединяет все экспериментальные модели ишемии, – это развивающаяся при ишемии циркуляторная гипоксия мозга [4, 9]. И во многом лечение постишемических последствий сводится к назначению антигипоксантов [1, 13].

Арсенал противогипоксических и противоишемических средств в настоящее время достаточно широк. Сюда можно отнести амтизол, гутимин, метапрот, гипоксен, триметазидин, мексидол, блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флунаризин, нимодипин), производные винка-алкалоидов (винпоцетин, кавинтон, винкамин), некоторые ноотропы (пирацетам, фенотропил, пантогам). Однако современная фармакология требует открытия и изучения новых антигипоксантов и противоишемических

средств, в том числе растительного происхождения. К их числу может быть отнесен и ропрен, получаемый из нейтральной части хвои сосны и ели. И хотя ропрен зарегистрирован и позиционирован, прежде всего, как гепатопротектор, у него обнаружены выраженные психоактивирующие свойства, антидепрессантная активность, способность влиять на обмен дофамина в структурах мозга (стриатуме и прилежащем ядре) [14, 15].

Ропрен представляет собой группу полипrenoлов [18, 22, 23], точнее, смесь полипrenoлов, содержащих 8–18 изопреновых единиц, и имеет следующую структурную формулу:



где n – число изопреновых звеньев от 8 до 18.

Лекарственная форма ропрена содержит концентрат полипrenoлов (с содержанием суммы полипrenoлов 95%), ропрен рекомендован в качестве гепатопротекторного средства растительного происхождения. Показаниями к применению ропрена являются жировая дистрофия печени различной этиологии, гепатит, цирроз печени (в комплексном лечении), токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные). Кроме того, ропрен обладает иммуномодулирующими свойствами [11].

Центральные эффекты ропрена изучены недостаточно. Более того, нет точных сведений об интимных механизмах действия ропрена на центральную нервную систему (ЦНС) и высшие функции мозга. Не изучено влияние ропрена на энергетические процессы в клетках головного мозга, по-видимому, определяющих психоактивирующее действие препарата. Все указанное позволило сформулировать цель настоящей работы – изучение церебропротекторных и энергостабилизирующих эффектов ропрена при ишемии головного мозга у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Выбор животных и группы исследования.** Опыты выполнены на 95 крысах-самцах Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария. Животных содержали при свободном доступе к воде и пище. В выборе животных, их содержании и подготовке к эксперименту руководствовались современными требованиями [10]. Эксперименты проводили с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с международными рекомендациями. В соответствии с протоколом исследования, все животные были разделены на 5 групп, каждая из которых включала 18–20 крыс. В биохимических исследованиях использовали 53 крысы, по 9–12 крыс в каждой (распределение биохимических экспериментов по разделам исследований представлено в табл. 1). Исследования осуществляли в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств» (1984), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 2003 г.).

Каждый из препаратов изучали одновременно с контрольной группой животных. Препараты (ропрен 4,3 мг/кг и 11,6 мг/кг и пираретам 200 мг/кг) вводили животным внутривентриально, ежедневно в объеме до 1,2 мл/крысу на протяжении 7 сут после воспроизведения острой ишемии мозга. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в эквивалентном объеме.

Неврологический статус крыс оценивали на 7-й день эксперимента после курсового применения

Таблица 1

Характеристика групп сравнения

№ п/п	Группа крыс	Определяемые показатели	Число крыс в группе
1	Контроль 1 – ложнооперированные	Креатинфосфат, АТФ, АДФ, АМФ. ЭЗ, лактат, пируват	10
2	Контроль 2 – крысы с ишемией	Креатинфосфат, АТФ, АДФ, АМФ. ЭЗ, лактат, пируват	9
3	Опыт 1 – ишемия + препарат сравнения пираретам 200 мг/кг	Креатинфосфат, АТФ, АДФ, АМФ. ЭЗ, лактат, пируват	12
4	Опыт 2 – ишемия + ропрен 4,3 мг/кг	Креатинфосфат, АТФ, АДФ, АМФ. ЭЗ, лактат, пируват	10
5	Опыт 3 – ишемия + ропрен 11,6 мг/кг	Креатинфосфат, АТФ, АДФ, АМФ. ЭЗ, лактат, пируват	12

*Примечание.* АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, ЭЗ – энергетический заряд.

ропрена (4,3 мг/кг и 11,6 мг/кг) и препарата сравнения пираретама (200 мг/кг) через 1–1,5 ч после последнего введения исследуемых веществ.

Забой животных осуществляли на 7-й день опыта через 1–1,5 ч после проведения неврологических исследований. Крыс умерщвляли погружением в жидкий азот, мозг извлекали и помещали в сосуд Дьюара с жидким азотом, где он хранился до проведения биохимических анализов.

**Моделирование острой ишемии головного мозга.** Неполную ишемию мозга воспроизводили под кратковременным эфирным наркозом окклюзией общих сонных артерий. Крыс фиксировали на станке, препарировали общие сонные артерии, лигировали их и перевязывали. Рану обрабатывали антисептиком и послойно зашивали. Контролем для животных с ишемией служили ложнооперированные животные, у которых воспроизводили все этапы операции без перевязки сонных артерий. Для крыс, получавших препараты, контроль составляли нелеченные животные с ишемией мозга (получавшие дистиллированную воду).

**Оценка неврологического статуса крыс.** Неврологический статус у крыс после окклюзии общих сонных артерий оценивали по шкале Stroke-index McGraw [5]. Тяжесть состояния определяли по сумме соответствующих баллов (табл. 2).

Таблица 2

**Неврологические нарушения функций по шкале McGraw**

Неврологический симптом	Балл, усл. ед.
Вялость, замедленность движений	0,5
Тремор	1,0
Односторонний полуптоз	1,0
Двусторонний полуптоз	1,5
Слабость конечностей	1,5
Односторонний птоз	1,5
Двусторонний птоз	1,5
Манежные движения	2,0
Парез 1–4 конечностей	2,0-5,0
Паралич 1–4 конечностей	3,0-6,0
Коматозное состояние	7,0
Смерть	10,0

Регистрировали крыс с двумя степенями тяжести последствий ишемии:

- крысы с легкой симптоматикой (до 2,5 балла по шкале stroke-index) – вялость движений, слабость конечностей, односторонний полуптоз, тремор, манежные движения;
- крысы с тяжелыми проявлениями неврологических нарушений (от 3 до 10 баллов) – парезы и параличи конечностей, а также боковое положение животных.

Динамику развития нарушений, вызванных окклюзией общих сонных артерий, наблюдали в течение 7 сут с регистрацией состояния животных на 7-е сут после операции. Оценивали влияние препаратов на выживаемость крыс, отмечая гибель животных в течение 7 дней после операции [2].

Оценивали влияние препаратов на выживаемость крыс, отмечая гибель животных в течение 7 дней после операции [2].

**Методы биохимических исследований.** По окончании экспериментов на 7-е сут крыс забивали, погружая в жидкий азот. Охлажденным инструментом извлекали большие полушария головного мозга, после чего ткань головного мозга гомогенизировали в жидком азоте и определяли в ней биохимические показатели, характеризующие энергетический обмен (содержание лактата и пирувата, креатинфосфата, АТФ, АДФ и АМФ) [3, 17, 21]. Общее количество выполненных биохимических анализов – 400.

Содержание молочной и пировиноградной кислот определяли в 10% гомогенате ткани мозга, приготовленном на 6N хлорной кислоте, ферментатическим методом по E. Marbach и M. Weil [21] в модификации И.В. Зарубиной [5, 6].

Свободные адениннуклеотиды определяли с помощью восходящей тонкослойной хроматографии на пластинах «силуфол» и последующим сканированием на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi» (Япония) [3]. Свободные адениловые нуклеотиды экстрагировали из 10% гомогенатов замороженной в жидком азоте ткани головного мозга и приготовленных на 6N хлорной кислоте. Стандарты нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) фирмы «Sigma» (США) и исследуемые пробы наносили на пластины «силуфол» в виде пятен на расстоянии 15 мм от нижнего края в конечном объеме 10 мкл. Разделение нуклеотидов проводили в хроматографической камере, насыщенной парами растворителей диоксан-изопропанол-аммиак-вода в соотношении 4:2:1:4. После развития хроматограммы локализацию пятен нуклеотидов осуществляли УФ-облучением. Прямое фотометрирование в отраженном свете проводили на сканирующем устройстве флуориметра при длине волны 260 нм. Апертуру сканирующего устройства настраивали с учетом диаметра пятен определяемых веществ. Скорость сканирования составляла 30 мм/мин, направление сканирования – вдоль оси хроматограммы. Расчет содержания нуклеотидов проводили с учетом калибровочных кривых зависимости площадей пиков пятен от концентрации хроматографически чистых стандартов.

Расчет содержания свободных адениннуклеотидов в мкмоль/г ткани проводили по формуле:

$$\frac{C \times V_0 \times (V_1 + V_2)}{V_1 \times V_3 \times m}$$

где С – концентрация адениннуклеотида в зоне пятна, мкмоль; V<sub>0</sub> – объем кислоты для экстракции, мл; V<sub>1</sub> – объем супернатанта, мл; V<sub>2</sub> – объем 2М раствора углекислого калия для нейтрализации проб,

мл;  $V_3$  – объем пробы, наносимый на пластину, мл;  $m$  – масса ткани, г или мл.

Показатели всех компонентов адениловой системы позволяют судить о направленности обменных процессов в ткани. Информативным является соотношение их молярных концентраций. Такой интегративной величиной, объединяющей три компонента адениловой системы в единую формулу, служит энергетический заряд [16].

В настоящей работе величину энергетического заряда адениловой системы рассчитывали по формуле:  $АТФ+0,5АДФ/ АТФ+АДФ+АМФ$ .

**Фармакологические вещества, используемые для устранения неврологических и биохимических последствий ишемии головного мозга у крыс.** Для фармакологического анализа были использованы следующие фармакологические агенты: ропрен масляный раствор, приготовленный на основе 25%-го масляного раствора, в дозах 4,3 и 11,6 мг/кг, а также ноотропный препарат пирацетам в дозе 200 мг/кг. Выбор доз основывался на предпочтительном использовании указанных доз в поведенческих экспериментах [12, 13]. Вещества вводили внутривентриально ежедневно 1 раз в сутки в утренние часы в виде курса в течение 7 дней. Тестирование неврологического статуса проводили на 7-й день через 1–1,5 ч после последнего введения исследуемых веществ. Забой животных осуществляли на 7-й день опыта через 1–1,5 ч после исследования неврологического статуса животных.

Приготовление матричного раствора ропрена состояло в следующем. Брели 4 мл 25%-го масляного раствора ропрена, добавляли 496 мл стерильного оливкового масла, перемешивали. Таким образом, в 1 мл раствора содержалось 2,5 мг ропрена. В дальнейшем матричный раствор вводили в объеме 0,35 мл (0,34–0,36 мл, в зависимости от массы крысы, что соответствовало 4,3 мг/кг ропрена) или 0,93 мл (0,9–1,1 мл, в зависимости от массы крысы, что соответствовало 11,6 мг/кг ропрена) внутривентриально ежедневно в течение 7 дней.

**Статистическая обработка полученных результатов.** Выборка для каждой группы животных составила 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием стандартного пакета программ «Statistica» for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по  $t$ -критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ). В тексте и таблицах результаты экспериментов представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднеквадратичная ошибка среднего арифмети-

ческого, число животных в группах ( $n$ ) было 9–10 особей (в биохимических исследованиях) или 18–20 (исследование выживаемости и неврологического состояния).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование предусматривало изучение влияния ропрена в двух дозах (4,3 мг/кг и 11,6 мг/кг) при его курсовом введении (7 дней, 1 инъекция в сутки) на выживаемость, неврологический статус и энергетический обмен в головном мозге крыс, у которых моделировали ишемию головного мозга перевязкой обеих сонных артерий.

**Характеристика экспериментальной модели. Оценка влияния ропрена на выживаемость и неврологический статус крыс с ишемией головного мозга.** В контрольной группе животных с окклюзией общих сонных артерий у 95% крыс наблюдалось тяжелое и среднетяжелое течение экспериментальной ишемии мозга. На 7-е сут после окклюзии общих сонных артерий при оценке неврологических отклонений у 70–100% крыс наблюдали неврологические нарушения. У животных с ишемией мозга замедленность движений наблюдали в 67% случаев (6 из 9), парезы – в 33% (3 из 9), параличи – в 11% (1 из 9) случаев (табл. 3). При этом на 7-е сут после окклюзии общих сонных артерий выживало 45% (9 из 20) животных. В группе ложнооперированных крыс эти нарушения были отмечены у 5% (1 из 20) животных. Выраженных неврологических нарушений, проявляющихся в виде манежных движений по кругу и параличей конечностей, в группе ложнооперированных животных не наблюдалось.

Введение животным исследуемых препаратов после окклюзии общих сонных артерий на 7-е сут сопровождалось снижением выраженности неврологических нарушений. На фоне введения пирацетама у 17% (2 из 12) крыс наблюдали вялость движений, у 8% (1 из 12) – манежные движения и у 8% (1 из 12) – парезы конечностей. У всех животных, получавших препараты, отсутствовали параличи конечностей, парезы зарегистрированы на фоне применения ропрена в дозе 4,3 мг/кг в 10% случаев (1 из 10).

При введении ропрена в дозе 4,3 мг/кг у 20% (2 из 10) крыс наблюдали замедленность движений и слабость конечностей, у 10% (1 из 10) – манежные движения. При применении ропрена в дозе 11,6 мг/кг у 8% крыс (1 из 12) наблюдали замедленность движений и слабость конечностей.

На фоне введения пирацетама на 7-е сут после окклюзии общих сонных артерий выживало 67% крыс (12 из 18), на фоне ропрена в дозе 4,3 мг/кг – 56% (10 из 18) и ропрена в дозе 11,6 мг/кг – 63% (12 из 19) животных (табл. 4).

**Влияние ропрена и пирацетама на неврологический дефицит (по шкале McGraw) у крыс на 7-е сут после ишемии головного мозга (M±m)**

Невроло-гический симптом	Ложно-оперированные, n=20	Ишемия, n=9	Ишемия+ пирацетам 200 мг/кг, n=12	Ишемия+ ропрен 4,3 мг/кг, n=10	Ишемия+ ропрен 11,6 мг/кг, n=12
Вялость, замедленность движений	5±4 (1 из 20)	67±8* (6 из 9)	17±8# (2 из 12)	20±7# (2 из 10)	8±6# (1 из 12)
Слабость конечностей (начальная)	0 (0 из 20)	78±9* (7 из 9)	17±8# (2 из 12)	20±7# (2 из 10)	8±6# (1 из 12)
Маневренные движения	0 (0 из 20)	44±8* (4 из 9)	8±6# (1 из 12)	10±6# (1 из 10)	0 (0 из 12)
Парез 1–4 конечностей	0 (0 из 20)	33±8* (3 из 9)	8±6# (1 из 12)	10±6# (1 из 10)	0 (0 из 12)
Паралич 1–4 конечностей	0 (0 из 20)	11±7* (1 из 9)	0 (0 из 12)	0 (0 из 10)	0 (0 из 12)

*Примечание.* Приведен процент и число животных с различной неврологической симптоматикой, \*p<0,05 по сравнению с ложнооперированными животными, #p<0,05 по сравнению с ишемией.

Таблица 4

**Влияние ропрена и пирацетама на выживаемость животных после ишемии головного мозга (M±m, n=18–20)**

Группа животных	Выживаемость животных, %
Ложнооперированные	100±8 (20 из 20)
Ишемия	45±7* (9 из 20)
Ишемия + пирацетам	67±8# (12 из 18)
Ишемия + ропрен 4,3 мг/кг	56±8# (10 из 18)
Ишемия + ропрен 11,6 мг/кг	63±8# (12 из 19)

*Примечание.* Приведен процент и число животных, \*p<0,05 по сравнению с ложнооперированными животными, #p<0,05 по сравнению с ишемией.

Таким образом, применение исследуемых препаратов в течение 7 сут после окклюзии общих сонных артерий уменьшало проявления неврологического дефицита у крыс и увеличивало их выживаемость в постишемическом периоде. Эффекты ропрена сопоставимы с действием пирацетама или превышают его (по данным неврологического статуса, ропрен 11,6 мг/кг эффективнее пирацетама), а применение ропрена в дозе 11,6 мг/кг более эффективно, чем ропрена в дозе 4,3 мг/кг.

**Влияние ропрена на показатели энергетического обмена в головном мозге крыс с ишемией головного мозга.** Одним из критериев оценки устойчивости тканей к экстремальным воздействиям является состояние энергетического метаболизма, которое быстро изменяется при ишемии. Ишемия головного мозга сопровождалась глубокими нарушениями энергетического обмена в головном мозге животных (табл. 5). Через 7 сут после окклюзии общих сонных артерий в больших полушариях головного мозга животных содержание молочной кисло-

ты возрастало в 5 раз по сравнению с контролем и достоверно снижалось содержание пирувата на 78%. Эти данные свидетельствуют о развитии метаболического ацидоза при ишемии головного мозга. Гиперлактацидемия свидетельствует об активации процессов анаэробного гликолиза – одного из срочных механизмов адаптации к кислородному голоданию. Поскольку ингибирование гликолиза ацидозом, по принципу отрицательной обратной связи, делает невозможным длительное энергообеспечение клетки за счет этого процесса и при этом снижается энергосинтезирующая функция дыхательной цепи митохондрий, наблюдается снижение уровня макроэргических фосфатов. В опыте установлено, что при ишемии в тканях головного мозга у крыс снижается на 63% содержание креатинфосфата и АТФ на 71% на фоне увеличения содержания АДФ в 2 раза и АМФ на 163% (p<0,05).

Таким образом, ишемия головного мозга у ложнооперированных сопровождается метаболическими изменениями гипоксического генеза, характеризующимися лактацидозом и снижением содержания макроэргических фосфатов в тканях.

Одним из информативных методов оценки степени энергодефицита является определение содержания адениннуклеотидов и величины энергетического заряда адениловой системы [5, 6]. Энергетический заряд, регулирующий скорость расхода и синтеза энергии в клетке, позволяет судить об ее энергетических возможностях по скорости метаболизма или активности ферментов АДФ, АМФ, АТФ и в целом об энергетическом потенциале в ткани мозга. Установлено, что изменение пула адениловых нуклеотидов приводило к уменьшению величины их энергетического заряда, что в целом свидетельствует о раз-



витии энергодефицита и снижении энергетического потенциала головного мозга животных. Данные по влиянию ропрена на основные показатели энергетического обмена представлены в табл. 5.

На фоне 7-дневного введения препарата сравнения пираретама и изучаемого препарата ропрена в тканях головного мозга крыс снижался уровень молочной кислоты. Так, при введении пираретама 200 мг/кг и ропрена в дозе 4,3 мг/кг содержание лактата уменьшалось в среднем на 46,5% по сравнению с нелеченными животными. На фоне действия ропрена в дозе 11,3 мг/кг содержание лактата в мозге животных снижалось на 62% ( $p < 0,05$ ). Содержание пирувата возрастало на фоне введения пираретама на 258%, ропрена в дозе 4,3 мг/кг – на 217%, ропрена в дозе 11,3 мг/кг – на 233%.

Наряду с этим, на фоне действия изучаемых препаратов в тканях больших полушарий животных увеличивалось содержание креатинфосфата – одного из основных энергетических субстратов головного мозга. На 7-е сут после окклюзии общих сонных артерий содержание креатинфосфата увеличивалось при введении пираретама на 60%, ропрена в дозе 4,3 мг/кг – на 33% и ропрена в дозе 11,3 мг/кг – на 73% ( $p < 0,05$ ). Содержание АТФ возрастало на фоне действия пираретама в 3 раза, ропрена в дозе 4,3 мг/кг – на 122%, ропрена в дозе 11,3 мг/кг – на 167% ( $p < 0,05$ ). Содержание продуктов гидролиза АТФ в мозге животных, получавших исследуемые препараты, снижалось. Так, при введении пираретама содержание АДФ достоверно уменьшалось на 40%, при введении ропрена в дозе 4,3 мг/кг – на 34% и ропрена в дозе 11,3 мг/кг – на 43%. Содержание АМФ в тканях мозга снижалось при действии пираретама и ропрена в дозе 11,3 мг/кг на 46%, а ропрена в дозе 4,3 мг/кг – на 24% ( $p < 0,05$ ). Изменения в адениннуклеотидном пуле приводили к увеличению их энергетического заряда.

Таким образом, изучаемые препараты защищают головной мозг от развития метаболического ацидоза и предупреждают развитие глубоких нарушений энергетического обмена. Эффекты ропрена сопоставимы с действием пираретама, и применение ропрена в дозе 11,3 мг/кг эффективнее, чем ропрена в дозе 4,3 мг/кг.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приступая к обсуждению полученных результатов, следует отметить, что основные направления центрального действия ропрена и тем более интимные механизмы этого действия до настоящего времени не выяснены. Предыдущими нашими исследованиями [14, 15] показано, что ропрен обладает умеренными психоактивирующими свойствами, антидепрессантной активностью, способностью изменять подкрепляющие свойства головного мозга. Указанные особенности действия ропрена на ЦНС связаны, по-видимому, с изменением обмена моноаминов, в частности дофамина, в головном мозге. Так, ропрен в дозах 2,15–4,3–11,6 мг/кг активировал мезолимбическую дофаминергическую систему, главным образом, в прилежащем ядре (ответственна за подкрепление) и угнетал обмен дофамина в нигростриатной дофаминергической системе (ответственна за двигательную активность) [15]. Следовательно, в действии препарата можно выделить, по крайней мере, два направления: первое связано с эффектами на эмоциональную сферу (депрессивность, подкрепление), второе – с двигательными эффектами препарата (в основном, нормализация разных видов двигательной активности, сниженной вследствие токсических воздействий на мозг). Традиционно эти виды фармакологической активности связывают с влиянием на медиаторные системы моз-

Таблица 5

Влияние ропрена на содержание основных показателей энергетического обмена в головном мозге крыс при острой ишемии ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показатели	Группы животных				
	Ложно-оперированные	Ишемия	Ишемия+ пираретам 200 мг/кг	Ишемия+ ропрен 4,3 мг/кг	Ишемия + ропрен 11,3 мг/кг
Лактат, мкмоль/г	1,95±0,04	10,05±0,43	5,31±0,18	5,40±0,34	3,78±0,22
Пируват, мкмоль/г	0,54±0,02*	0,12±0,01*	0,43±0,01*	0,38±0,03*	0,31±0,02*
Креатинфосфат, мкмоль/г	4,71±0,09#	1,74±0,07#	2,78±0,11#	2,32±0,1#	3,01±0,14#
АТФ, мкмоль/г	3,53±0,03#	1,02±0,05#	3,01±0,12#	2,26±0,1*#	2,72±0,1#
АДФ, мкмоль/г	0,53±0,02#	1,08±0,04#	0,65±0,02#	0,71±0,03#	0,62±0,03#
АМФ, мкмоль/г	0,3±0,01#	0,79±0,02#	0,43±0,02#	0,60±0,04#	0,43±0,03#
Энергетический заряд адениловой системы	0,870±0,001#	0,540±0,002#	0,815±0,001#	0,732±0,003#	0,804±0,002#

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с ложнооперированными, # $p < 0,05$  по сравнению с ишемией.

га. В действительности, это не совсем так. Ведущим звеном обеспечения как двигательных компонентов поведения, так и эмоциональных форм выражения является энергетический метаболизм прежде всего тканей головного мозга. Если нет достаточного (оптимального) уровня гликолитических реакций или альтернативных форм образования энергии в важнейших органах (головной мозг, миокард, печень, почки, легкие), ни один вид поведенческой активности не будет выражен в оптимальном варианте (кроме реакций агрессии и бегства, направленных на спасение при угрозе жизни особи) [6, 8]. Все это создало предпосылки для настоящего исследования, направленного на выяснение действия ропрена как потенциального нейропротектора и энергостабилизатора.

В модельных опытах на крысах, у которых воспроизводили ишемию головного мозга перевязкой обеих сонных артерий, показано, что ропрен в исследованных дозах (4,3 и 11,6 мг/кг) улучшает неврологический статус животных, повышает их выживаемость и уменьшает нейрохимические последствия ишемии в тканях головного мозга. Эффект ропрена в большей степени проявлялся при использовании дозы 11,6 мг/кг и был сопоставим с таковым классического ноотропа пирарцетама (200 мг/кг). Это указывает на сходство в действии обоих препаратов при ишемии головного мозга на энергетический обмен. Важно отметить, что ишемия головного мозга и, как следствие, его гипоксия приводят к значительному истощению его энергетических запасов, и без того скудных. Резко снижается содержание макроэргов (АТФ, креатинфосфата), возрастает количество недоокисленных продуктов (АДФ, АМФ, лактат), снижается энергетический заряд системы, развивается лактацидоз. Последний обусловлен 5-кратным (!) повышением уровня молочной кислоты в мозге. На этом фоне пирарцетам лишь на 46,5%, а ропрен 11,6 мг/кг на 62% (т. е. почти на две трети) снижает лактацидоз. В этой же дозе ропрен на 73% повышает содержание креатинфосфата (пирарцетам на 60%) и на 173% содержание АТФ в тканях головного мозга. На уровень АДФ ропрен и препарат сравнения пирарцетам действуют приблизительно одинаково, на 40–43% снижая его. При этом и пирарцетам, и ропрен восстанавливали до нормы энергетический заряд, характеризующий общее состояние энергетического обмена в мозге. В целом продемонстрирована фармакологическая близость эффектов пирарцетама и ропрена (особенно в дозе 11,6 мг/кг) при ишемии головного мозга.

Следует подчеркнуть, что пирарцетам является первым и признанным во всем мире классическим ноотропом. По определению, ноотропы представляют собой средства, улучшающие высшие функции

мозга (внимание, память, мышление) и повышающие устойчивость организма и специально ЦНС к повреждающему действию агрессивных факторов внешней среды, будь то инфекция, интоксикация, травма мозга, шок или иное повреждение. Для пирарцетама имеется строгая, гигантская по объему доказательная база его ноотропного действия. Что касается ропрена, то здесь получены достаточно убедительные данные по разным направлениям его центрального действия, в целом они положительные, но эти результаты не суммированы в направлении «ропрен – ноотроп». А жаль. Имеются все необходимые экспериментальные и клинические доказательства ноотропного действия ропрена. Однако он позиционирован как гепатопротектор, и это мешает восприятию препарата как центрально действующего, с ноотропной и нейропротекторной направленностью. Хотя мы забываем, что тот же классический ноотроп пирарцетам прекрасно действует как гастро- и гепатопротектор при соответствующих заболеваниях (язвенная болезнь, хронические гепатиты), хотя никто специально это, как правило, не подчеркивает. По-видимому, следует предпринять ряд усилий, чтобы доисследовать ропрен (или его аналог) в направлении специального изучения нейропротекторного действия. Часть этих исследований уже начата при хронической алкогольной зависимости, болезни Альцгеймера и другой патологии ЦНС [11]. Все же требуются дальнейшие систематические экспериментальные и клинические исследования обсуждаемых свойств (нейропротекторных, ноотропных, антидепрессантных) у ропрена.

## ВЫВОДЫ

1. Перевязка общих сонных артерий, приводящая к ишемии головного мозга, вызывает выраженные неврологические нарушения у крыс, сопровождающиеся энергодифицитом в тканях головного мозга и лактацидозом. Указанные нарушения регистрируются, по крайней мере, в течение недели после окклюзии сонных артерий.
2. При выраженной ишемии головного мозга, вызванной окклюзией обеих сонных артерий, регистрируется высокая смертность крыс (до 55% в течение первой недели), а у выживших животных наблюдается неврологический дефицит в форме вялости движений, слабости конечностей, одностороннего полуптоза, тремора, маневрных движений, а в особо тяжелых случаях – парезов и параличей конечностей, бокового положения животных.
3. Типичным проявлением ишемии головного мозга у крыс является изменение содержания

адениловых нуклеотидов в тканях мозга (снижение АТФ и креатинфосфата, повышение уровней АДФ, АМФ и лактата) и уменьшение энергетического заряда, характеризующего общий энергетический статус тканей.

4. Применение ропрена в дозе 4,3 мг/кг и 11,3 мг/кг в течение 7 сут после окклюзии общих сонных артерий снижает выраженность неврологических нарушений у крыс и увеличивает их выживаемость в постишемическом периоде.
5. Ропрен в дозах 4,3 мг/кг и 11,3 мг/кг защищает головной мозг от развития метаболического ацидоза и предупреждает развитие нарушений энергетического обмена.
6. Нейропротекторные и энергостабилизирующие эффекты ропрена сопоставимы с действием пирацетама. Применение ропрена в дозе 11,3 мг/кг более выражено в сравнении с дозой ропрена 4,3 мг/кг.

#### Литература

1. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркол. 2001. Т. 1. № 1. С. 27–37.
2. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ: Рук-во по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 153–158.
3. Зарубина И.В., Криворучко Б.И. Разделение и прямое количественное определение адениннуклеотидов на силуфоле // Укр. биох. журн. 1982. Т. 54. № 4. С. 437–439.
4. Зарубина И.В., Криворучко Б.И. Способ моделирования ишемических повреждений мозга // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. Л.: ВМедА, 1993. Вып. 24. С. 37–38.
5. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. СПб.: Элби-СПб, 2006.
6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Н-Л, 2004.
7. Колчинская А.З. Анализ гипоксических состояний и метода их коррекции с позиции теории систем / Гипоксия: Механизмы, адаптация, коррекция. Мат. Всерос. конф. М., 1997. С. 59–60.
8. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997. Т. 124. № 9. С. 244–254.
9. Селезнев С.А. Патогенез циркуляторных гипоксий // Пат. физиол. и эксперим. терапия. 1981. № 4. С. 16–21.
10. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / Под ред. И. М. Трахтенберга. М.: Медицина, 1991.
11. Федотова Ю.О., Султанов В.С., Рощин В.И., Никитина Т.В. Оценка эффективности полипренольного препарата из хвои ели *Picea abies* (L.) Karst и препарата Биоэфектив А при деменциях Альцгеймеровского типа у самцов крыс // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2010. Т. 8. № 1. С. М74–М75.
12. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб, 2008.
13. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. СПб.: Н-Л, 2010.
14. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев А.А. и др. Защитные эффекты ропрена на модели подострого гепатоза с энцефалопатией у крыс // Эксперим. и клин. фармакол. 2010. Прил. С. 93–94.
15. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев А.А. и др. Защитные эффекты полипренолов на модели подострого гепатоза с энцефалопатией у крыс // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 2. С. 50–57.
16. Atkinson D. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers // Biochemistry. 1968. Vol. 7. № 10. P. 4030–4034.
17. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis. New York: Acad. Press, 1974. Vol. 1. P. 438–444.
18. Elmberger P.G., Kalen A., Appelkvist E.-L., Dallner G. In vivo and in vitro synthesis of dolichol and other main mevalonate products in various organs of the rat // Eur. J. Biochem. 1987. Vol. 168. P. 1–11.
19. Ginsberg M.D., Busto R. Rodent models of cerebral ischemia // Stroke. 1989. Vol. 20. P. 1627–1642.
20. Kato R., Araki T., Kogure K. et al. Sequential cerebral blood flow changes in short-term cerebral ischemia in gerbils // Stroke. 1990. Vol. 21. P. 1346–1349.
21. Marbach E.P., Weil M.H. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate // Clin. Chem. 1967. Vol. 13. P. 314–325.
22. Scherer M.G., Waechter C.J. Brain dolichyl pyrophosphate. Solubilization, characterization, and differentiation from dolichyl monophosphate phosphatase activity // J. Biol. Chem. 1984. Vol. 259. № 23. P. 14580–14585.
23. Sakakihira Y., Volpe J.J. Dolichol in human brain: Regional and developmental aspects // J. Neurochemistry. 1985. Vol. 44. P. 1535–1540.

Представлена членом-корреспондентом РАМН Н. С. Сапроновым