

ՀՏԴ 615.21:616.831-005.1+616.89-008.4

Մեսեղինի ազդեցությունը առնետների հիշողության և վարքի վրա՝ գլխուղեղի կաթվածով մակաձված խանգարումների պայմաններում

Ա.Գ. Թանանյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյուն փ., 2*

Բանալի բառեր. մեսեղին, կաթված, միջին ուղեղային զարկերակի խցանում

Հակահիպոքսանտների դերը իշեմիկ կաթվածի նյարդապաշտպան թերապիայում անգնահատելի է [2], որը պայմանավորված է ուղեղային հյուսվածքի մետաբոլիզմի առանձնահատկություններով: Ինչպես հայտնի է ուղեղը համարվում է առավել զգայուն ազատ ռադիկալների մակաձմանը, հատկապես իշեմիայի պայմաններում: Սա պայմանավորված է ուղեղում ֆոսֆոլիպիդների բարձր պարունակությամբ, սպիտակուց/լիպիդ բարձր հարաբերակցությամբ (10 անգամ բարձր քան կմախքային մկաններում), վիտամին A-ի ցածր քանակով, գլյուտատիոնպերօքսիդազի ծայրահեղ ցածր քանակով, կատալազի գործնականորեն լրիվ բացակայությամբ, երկվալենտ երկաթի իոնների բարձր պարունակությամբ, տրանսֆերինի և ցերուլոպլազմինի ցածր պարունակությամբ և հակաօքսիդանտային պաշտպանիչ համակարգերի անբավարարությամբ, որոնց մեծամասնությունը գտնվում է արյան մեջ [8,13]: Սրանով է հենց պայմանավորված, որ հակահիպոքսանտների և հակաօքսիդանտների կիրառումը ուղեղի իշեմիկ խանգարումների համալիր բուժման մեջ համարվում է կարևորագույն հեռանկարային ուղիներից, և օքսիդատիվ սթրեսի յուրաքանչյուր փուլ կարող է հանդիսանալ թիրախ հակահիպոքսանտներով համոլոդման համար[13]:

Ըստ գրականության տվյալների և կլինիկական հետազոտության արդյունքների՝ բարձր արդյունավետությամբ և ապացուցված նյարդապաշտպան հատկությամբ օժտված են մի շարք հակահիպոքսանտներ [23,29]: Այսպես, հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված վինպոցետինը և պիրացետամը [15,21,29] կաթվածով պայմա-

նավորված խանգարումների պայմաններում բարելավում են գլխուղեղի արյան շրջանառությունը [9,20,25], կանխում են հիշողության կորուստը [10,16], կարգավորում ուսուցման գործընթացներն ու ճանաչողական ֆունկցիաները [14,26], ինչպես նաև կարգավորում են ուղեղային հյուսվածքում նկատվող մետաբոլիկ տեղաշարժերը [16,27]:

Հաշվի առնելով նախկինում կատարված հետազոտությունները, որոնց արդյունքում պարզվեց, որ հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված օրիգինալ միացություն մեսեդինը [7] (2-(2-մեթիլամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոդիօքսանի հիդրոքլորիդ), որը սինթեզված է Ա.Լ. Մնջոյանի անվան նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում, օժտված է գլխուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավող ազդեցությամբ՝ վերջինիս խանգարումների պայմաններում [6], ինչպես նաև իշեմիայի պայմաններում նկատվող մորֆոլոգիական տեղաշարժերը բարելավող ազդեցությամբ, հետազոտության նպատակն է հանդիսացել իրականացնել մեսեդինի ազդեցությամբ հետիշեմիկ խանգարումների մոնիտորինգը: Որպես ցուցանիշ մեր կողմից ուսումնասիրվել է տագնապի զարգացման, ուսուցման գործընթացի և հիշողության փոփոխությունների վրա մեսեդինի ազդեցությունը:

Նյութն ու մեթոդները

Որպես փորձարարական մոդել ընտրվել է միջին ուղեղային զարկերակի կապումը (ՄՈԻԶԿ), քանի որ հեղինակների կողմից հաստատված է, որ կրծողների մոտ լոկալ իշեմիայի այս մոդելը համարվում է ինսուլտի կլինիկական դրսևորումներին ամենամոտը [12]:

Փորձերը կատարվել են 170-240գ քաշով անցել սպիտակ արու առնետների վրա (n=86): Ուղեղի լոկալ կաթվածի մոդելավորումը իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի ձախակողմյան կապումով (ՄՈԻԶԿ)՝ ըստ A.Tamura et al. (1981) և A.B. Топчян и соавт. (1997) մոդիֆիկացիայի [22,24]: Միջին ուղեղային զարկերակի ձախակողմյան կապումն իրականացվել է քլորալիդրատային (400 մգ/կգ, ներորովայնային) անզգայացման պայմաններում:

Կենդանիների հիշողությունը և վարքագիծը գնահատվել են *պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս* (ՊԽՊՌ), *բաց դաշտ* (ԲԴ) և *բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս* (ԲԽԼ) թեստերում: Վարքագծային թեստերը իրականացնելուց առաջ կենդանիները բաժանվել են ըստ իրենց շարժողական ակտիվության:

Շարժողական ակտիվությունը գնահատվել է *բաց դաշտ* սարքավորման օգնությամբ, որն իրենից ներկայացնում է 200սմ տրամագծով սպիտակ շրջանաձև դաշտ՝ շրջապատված 50սմ բարձրությամբ կողե-

րով: Դաշտի մակերեսը, որը բաղկացած է 16 արտաքին և 8 կենտրոնական հատվածներից, լուսավորվում է մակերեսից 100 սմ բարձրության վրա տեղադրված 100 Վտ հզորությամբ 4 լամպով: Թեստավորումից անմիջապես առաջ կենդանիները 1 թույն պահվել են մութ տեղում, ապա տեղափոխվել են դաշտի որևէ ծայրամասային սեզմենտի վրա՝ դեմքով դեպի կենտրոն: Հետազոտումը իրականացվել է 5 թույն, որի ընթացքում գրանցվել է՝ ծայրամասային ակտիվությունը (ՕԱ) – ծայրամասային սեզմենտների հատումների թիվը, կենտրոնական ակտիվությունը (ԿԱ) – կենտրոնական սեզմենտների հատումների թիվը, ուղղահայաց ակտիվությունը (ՈւԱ) – վերև ձգումների թիվը, ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը (ԸՇԱ) – ՕԱ, ԿԱ և ՈւԱ գումարը, ինչպես նաև դեֆեկացիաների (Դ) քանակը՝ որպես հուզականության ցուցանիշ: Կենդանին համարվել է սեզմենտը հատած, եթե առաջին 2 թաթերով գտնվել է տվյալ սեզմենտի վրա[18]:

Կենդանիների տազնապի գնահատման համար կիրառվել է՝ խաչի տեսքով լաբիրինթոսը, որը բաղկացած է երկու բաց (երկարությունը 50սմ, լայնությունը 10սմ, բարձրությունը 1սմ) և երկու փակ (երկարությունը 50սմ, լայնությունը 10սմ, բարձրությունը 40սմ) թևերից: Խաչաձև լաբիրինթոսը ներկված է սև գույնով և տեղադրված է գետնից 50սմ բարձրության վրա: Թեստավորումից առաջ կենդանիները 1 թույն պահվել են մութ տեղում, այնուհետև տեղափոխվել են լաբիրինթոսի կենտրոն՝ դեմքով ուղղված դեպի բաց թևերից մեկը: Այնուհետև 5 թույնի ընթացքում գրանցվել են կենդանու՝ լաբիրինթոսի բաց և փակ թևեր (ԲԹ և ՓԹ) մուտքերի քանակը, բաց և փակ թևերում և կենտրոնում գտնվելու ժամանակը [11,17,28]:

Հիշողության և ուսուցման գործընթացները ուսումնասիրվել են *պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս թեստում* (ՊԽՊՌ): ՊԽՊՌ սարքավորումը 50սմ բարձրությամբ, էլեկտրոդային հատակով փակ, մութ խցիկ է՝ միացված բաց, լուսավորվող հարթակի հետ: Կենդանիները տեղադրվել են լուսավորվող հարթակի վրա՝ պոչն ուղղված դեպի մութ խցիկը և գրանցվել է խցիկ մտնելու լատենտ ժամանակը: Առնետները՝ կրծողներին բնորոշ ռեֆլեքսի համաձայն տեղափոխվել են մութ խցիկ, որից հետո փակվել է խցիկի շարժական դուռը և էլեկտրոդային հատակի միջոցով տրվել է ուսուցանող էլեկտրացավային դրդում՝ 3 անգամ 3 վրկ տևողությամբ 0,3 mA հոսանք: Փորձը կրկնվել է ուսուցումից 24 ժամ հետո, ինչպես նաև ՄՈւԶԿ-ման 6 և 12 օրերը[1]:

Վերոհիշյալ թեստերից յուրաքանչյուրի իրականացման համար կենդանիները բաժանվել են 2 խմբի՝ I – ՄՈՒԶԿ-ի ենթարկված կենդանիներ, որոնք 6 և 12 օրերի ընթացքում օրը 2 անգամ ներորոկայ-

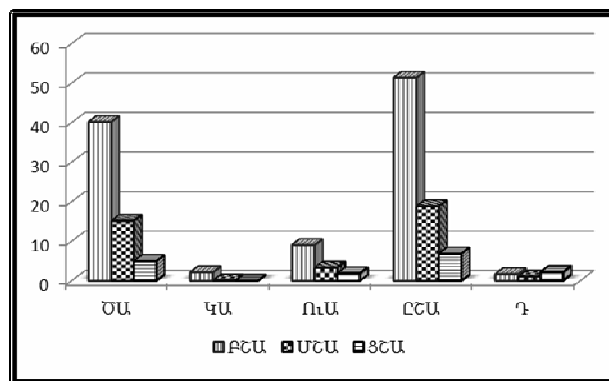
նային(ն/ո) ստացել են ֆիզիոլոգիական լուծույթ, և II- ՄՈՒԶԿ-ի ենթարկված կենդանիներ, որոնք օրը 2 անգամ ն/ո ստացել են 10 մգ/կգ դեղաչափով մենեդին:

Տվյալների վիճակագրական մշակումը իրականացվել է Microsoft Excel 2010 ծրագրով՝ ANOVA միակոմպոնենտ վերլուծական մեթոդի օգնությամբ՝ գնահատելով տվյալների շեղման հավաստիությունը Ստյուդենտի t-չափանիշով: Տվյալները ներկայացված են $M \pm \sigma$:

Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

Կենդանիների վարքագիծը ԲԴ թեստում

Հաշվի առնելով կենդանիների հանդեպ հոգեմետ ազդեցությամբ միացությունների ընտրողականությունը [3-5], փորձերը կատարվել են միայն բարձր ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ բնութագրվող կենդանիների վրա: Կենդանիների մեծ պոպուլյացիայից ($n=86$) տարբեր շարժողական ակտիվությամբ կենդանիների ընտրության ընթացքում պարզվեց, որ բարձր շարժողական ակտիվությամբ առնետների թիվը, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը գերազանցել է 30-ը կազմել է 65, և բնութագրվել են ծայրամասային, կենտրոնական, ուղղահայաց ակտիվության բարձր և դեֆեկացիաների համեմատական ցածր մակարդակներով: Միջին շարժողական ակտիվությամբ առնետները՝ թվով 12, բնութագրվել են 10-30 ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ, ցածր շարժողական ակտիվությամբ առնետները՝ թվով 9, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը փոքր է եղել 10-ից, բնութագրվել են ծայրամասային, կենտրոնական, ուղղահայաց ակտիվության ցածր և դեֆեկացիաների բարձր մակարդակներով (նկ.1):



Նկ.1. Տարբեր շարժողական ակտիվությամբ կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշները ԲԴ թեստում

Կենդանիների տազնապի գնահատումը ԲԽԼ թեստում՝ մեսեդինի ազդեցությամբ

ԲԽԼ թեստում կենդանիների (n=48) վարքի գնահատումը ցույց տվեց, որ ՄՈւԶԿ-ով մակաձված լոկալ իշեմիայի 6-րդ և 12-րդ օրերը I խմբի առնետների մոտ դիտվում է տազնապը բնութագրող հիմնական ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի ($p<0,05$) իջեցում նորմայի համեմատ:

Այսպիսով, ՄՈւԶԿ-ից 6 օր հետո նվազում է ԲԹ-ում գտնվելու ժամանակը 71,31%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակը 79,22%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսը 9,44%-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակը 73,93%-ով՝ նորմայի համեմատ: Իշեմիայի ժամանակի երկարաձգումը մինչև 12 օր՝ գրանցված ցուցանիշների փոփոխությունները կրում են հետևյալ ուղղվածությունը. նշված ժամանակահատվածում նվազում է ԲԹ-ում գտնվելու ժամանակը 69,74 %-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակը 70,89%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսը 20,28%-ով, բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակը 72,1%-ով՝ նորմայի համեմատ:

Ինչպես ցույց տվեցին փորձերը, մեսեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ն/ո ներմուծումը ՄՈՒԶԿ-ից հետո 6 օրերի ընթացքում թուլացնում է իշեմիայով պայմանավորված տազնապի զարգացումը, ինչի մասին վկայում են ԲԹ գտնվելու ժամանակի՝ 72,68%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակի՝ 98,32%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսի՝ 21,83 %-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակի՝ 34,03%-ով բարձրացումը՝ I խմբի համեմատ (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

ԲԽԼ թեստում ՄՈՒԶԿ-ի ենթարկված առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները մեսեդինի ազդեցության պայմաններում ($M\pm\sigma$, n=24)

ԲԽԼ ցուցանիշներ	Նորմա (n=24)	6-րդ օր	
		ՄՈւԶԿ (n=8)	ՄՈւԶԿ+մեսեդին (n=16)
ԲԹ մուտքերի քանակը	4,33±0,54	1,25±0,61 (P ₁ *)	1,69±0,35 (P ₁ *)
ԲԹ ժամանակը (վրկ)	80,63±15,97	23,13±9,98 (P ₁ *)	39,94±10,88 (P ₁ *P ₂ *)
ԲԹ մուտքերի %	48,31±4,56	43,75±19,46	53,30±4,67
ԲԹ ժամանակի%	26,88±5,32	7,71±3,33 (P ₁ *)	13,31±3,63 (P ₁ *P ₂ *)
ՓԹ մուտքերի քանակը	4,79±0,75	1,13±0,24 (P ₁ *)	1,50±0,40 (P ₁ *)
ՓԹ ժամանակը (վրկ)	162,21±18,01	265,00±14,4 (P ₁ *)	236,50±13,00 (P ₁ *P ₂ *)
Ժամանակը կենտրոնում (վրկ)	57,17±8,84	11,88±5,63 (P ₁ *)	23,56±6,96 (P ₁ *P ₂ *)
Թևեր մուտքերի ընդհ. քանակը	9,13±0,95	2,38±0,73 (P ₁ *)	3,19±0,67 (P ₁ *)

* $p<0,05$ P₁ - նորմայի համեմատ, P₂ - I խմբի համեմատ

Մեսեդիկի ներմուծումը մինչև 12 օր ՄՈՒԶԿ-ից հետո ուղեկցվել է ԲԹ գտնվելու ժամանակի 117,37%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակի 77,05%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսի 38,88%-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակի 76,05%-ով բարձրացմամբ՝ I խմբի առնետների համեմատ (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

ԲԽԼ թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները մեսեդիկի ազդեցության պայմաններում ($M \pm \sigma_x$, $n=24$)

ԲԽԼ ցուցանիշներ	Նորմա ($n=24$)	12-րդ օր	
		ՄՈՒԶԿ ($n=8$)	ՄՈՒԶԿ+մեսեդիկ ($n=16$)
ԲԹ մուտքերի քանակը	4,67±0,59	1,25±0,72 (P_1^*)	2,56±0,62 ($P_1^*P_2^*$)
ԲԹ ժամանակը (վրկ)	86,75±16,29	26,25±14,52 (P_1^*)	57,06±16,89 ($P_1^*P_2^*$)
ԲԹ մուտքերի %	49,91±2,68	39,79±19,33	55,26±3,83 (P_1^*)
ԲԹ ժամանակի%	28,92±5,43	8,75±4,84 (P_1^*)	19,02±5,63 ($P_1^*P_2^*$)
ՓԹ մուտքերի քանակը	4,75±0,7	1,38±0,52 (P_1^*)	2,06±0,55 (P_1^*)
ՓԹ ժամանակը (վրկ)	160,88±15,95	258,50±18,03 (P_1^*)	215,94±21,05 ($P_1^*P_2^*$)
Ժամանակը կենտրոնում (վրկ)	52,38±8,88	15,25±5,82 (P_1^*)	27,0±8,19 ($P_1^*P_2^*$)
Թևեր մուտքերի ընդհ. քանակը	9,42±1,20	2,63±0,98 (P_1^*)	4,63±1,12 ($P_1^*P_2^*$)

* $p < 0,05$ P_1 – նորմայի համեմատ, P_2 – I խմբի համեմատ

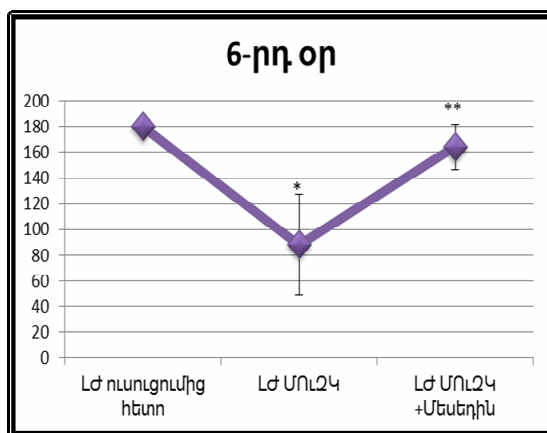
ՄՈՒԶԿ-ով մակաձված հիշողության խանգարումների համուղղումը մեսեդիկով

Կենդանիների ($n=38$) մոտ պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքսի մշակումից 24 ժամ հետո ստուգվել է հիշողության հետքի ամրագրումը (մինչև ուսուցումը լատենտ ժամանակը 16,71±3,86 վրկ): Քանի որ ռեֆլեքսը համարվում է մշակված, եթե կենդանիները 180 վայրկյանի ընթացքում չեն մտնում մութ խցիկ, ապա լատենտ ժամանակի ավելի ցածր ցուցանիշով կենդանիները չեն ընդգրկվել հետագա փորձերում: Հետագա հետազոտությունների համար ընտրված կենդանիների մոտ հիշողության հետքը ստուգվել է ՄՈՒԶԿ-ման 6-րդ և 12-րդ օրերը՝ չափելով մինչև մութ խցիկ մուտք գործելը բաց հարթակի վրա գտնվելու լատենտ ժամանակը:

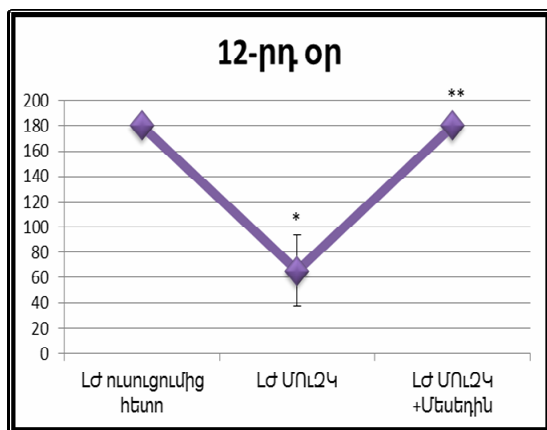
Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ՄՈՒԶԿ-ով մակաձված լոկալ իշեմիայի 6-րդ օրը ՄՈՒԶԿ-ով կենդանիները ($n=12$) մուտք են գործել մութ խցիկ՝ լուսավոր հարթակի վրա տեղադրելուց 88,33±38,81 վրկ հետո, ինչը և բնութագրում է ՊԽՊՌ թեստում «լատենտ

Ժամանակ՝ ցուցանիշը: Նշված ցուցանիշը ավելի արտահայտված նվազել է ՄՈՒԶԿ-ման 12-րդ օրը՝ կազմելով $65,42 \pm 28,43$ վրկ: Փաստորեն ՄՈՒԶԿ-ման թե 6-րդ, թե 12-րդ օրերը գրանցվում են հիշողության հետքի պահպանման խանգարումներ:

Մեսեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ն/ո ներմուծումը ($n=26$) ուղեկցվում է լատենտ ժամանակի բարձրացմամբ ՄՈՒԶԿ-ով մակաձված լոկալ իշեմիայի ինչպես 6-րդ օրը՝ կազմելով $164,23 \pm 17,7$ վրկ (նկ.2), այնպես էլ 12-րդ օրը՝ կազմելով 180 վրկ (նկ.3): Բերված թվերը մատնանշում են, որ մեսեդինը մի քանի անգամ երկարացնում է մութ խցիկ մուտքի ժամանակը:



Նկ. 2 Մեսեդինի ազդեցությունը հիշողության վրա ՊԽՊՌ թեստում ՄՈՒԶԿ-ով մակաձված կաթվածի 6-րդ օրը
*- $p < 0,001$ նորմայի համեմատ, **- $p < 0,01$ ՄՈՒԶԿ համեմատ ($M \pm \sigma_x$)



Նկ. 3 Մեսեդինի ազդեցությունը հիշողության վրա ՊԽՊՌ թեստում ՄՈՒԶԿ-ով մակաձված կաթվածի 12-րդ օրը
*- $p < 0,001$ նորմայի համեմատ, **- $p < 0,001$ ՄՈՒԶԿ համեմատ ($M \pm \sigma_x$)

Կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ մեսեդինը, որն օժտված է հակահիպօքսանտային ակտիվությամբ [7], ցուցաբերում է լոկալ իշեմիկ խանգարումների հետևանքով զարգացող խափանումները շտկելու հատկություն: Մեսեդինի նշված ազդեցությունը մեր կատարված փորձերում ապացուցվեց նրա՝ իշեմիայով մակաձված

կենդանիների տազնապը, ինչպես նաև շարժողական ակտիվության անկումը բավական կանխելու ունակությամբ: Բացի այդ, մեսեդինը շատ արտահայտված նպաստում է հիշողության հետքի ամրապնդմանը, ինչը դրսևորվում է վարժեցված և իշեմիայի ենթարկված կենդանիների մոտ մշակված ռեֆլեքսի պահպանմամբ:

Այսպիսով, մեսեդինը կարող է հանդիսանալ պոտենցիալ միջոց իշեմիկ խանգարումները շտկելու համար, ինչպես դա ցույց է տրված մի շարք աշխատություններում [2]՝ այլ հակահիպոքսանտային հատկությամբ օժտված միացությունների համար:

Поступила 28.09.16

Действие меседина на поведение и память крыс при нарушениях, вызванных инсультом головного мозга

А.Г. Тананян

Изучено влияние меседина на развитие тревожности, изменения процесса обучения и памяти, вызванных под действием локально ишемических нарушений мозга, в условиях окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс.

Результаты исследования показывают, что меседин, который обладает антигипоксической активностью, введенный в/б в дозе 10мг/кг в течение 6 и 12 суток дважды в день, проявляет способность устранять последствия локально ишемических повреждений. Об этом свидетельствуют полученные данные относительно способности меседина улучшать основные параметры, характеризующие поведение животных в тесте ПКЛ. Препарат также увеличивает латентное время захода животных в темную камеру в тесте УРПИ. Таким образом, меседин может служить потенциальным средством для коррекции ишемических нарушений мозга, что характерно для ряда соединений с антигипоксической активностью.

The effect of mesedin on behavior and memory disorders in rats induced by cerebral stroke

A.G. Tananyan

The influence of mesedin on anxiety development, learning and memory changes has been investigated in conditions of cerebral ischemia induced by left middle cerebral artery occlusion in rats.

The results of the study demonstrate that mesedin (i/p in the dose of 10mg/kg twice a day during 6 and 12 days) due to its anti-hypoxic activity eliminates the cerebral ischemia consequences. The obtained data evidence the ability of mesedin to improve the main parameters characterizing animal's behavior in EPM test. The investigated compound demonstrates also an ability to increase the latency time of the entrance of animal to the dark compartment in PAT test. Thus, mesedin can be used as a potential agent for the correction of ischemic disorders, like other anti-hypoxic compounds.

Գրականություն

1. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. См. Рук-во по экспериментальному изучению фармакологических веществ. М., 2000, с.153-158.
2. Лесиовская Е.Е. Антигипоксанта прямого действия – перспективные нейропротекторы. Тетра Medica, 2012, 4, с. 49-57.
3. Середенин С.Б., Бадыитов Б.А., Незнамов Г.Г. и др. Возможен ли прогноз индивидуальной стрессустойчивости по оценке эффектов малых доз бензодиазепинов в моделируемой эмоциогенной обстановке? Экспер. и клин. фармак., 2001а, 64(2), с. 3-10.
4. Середенин С.Б., Бадыитов Б.А., Незнамов Г.Г. и др. Прогноз индивидуальных реакций на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы. Экспер. и клин. фармак., 2001в, 64(1), с. 3-12.
5. Середенин С.Б., Вальдман Е.А. Генетико-биохимическое развитие проблемы индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Экспер. и клин. фармак., 2003, 66(2), с. 57-9.
6. Танаян А.Г., Баласаян М.Г., Ширинян Э.А. Влияние меседина на кровоснабжение мозга. ЕГМУ, Ежегодная отчетная научная конференция. Сборник научных статей. Ереван, 2013, 1, с. 209-13.
7. Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г. Метод воспроизведения гипоксической гипоксии у лабораторных животных. Действие некоторых антигипоксических соединений и экстремальных воздействий. МАНЭБ. Вестник, 2003, 4(8), с. 132-4.
8. Bayani Uttara, Ajay V. Singh, Paolo Zamboni, Mahajan R.T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. Curr. Neuropharmacol., 2009 Mar;7(1):65–74.
9. Hadjiev D. Asymptomatic ischemic cerebrovascular disorders and neuroprotection with vinpocetine. Ideggyogy Sz., 2003 May 20;56(5-6):166-72.
10. He Z., Liao Y., Zheng M., Zeng F.D., Guo L.J. Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. Cell. Mol. Neurobiol., 2008, Jun;28(4):613-27.
11. Hogg S.A. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. Pharmacol. Biochem. Behav., 1996;54:21-30.
12. Kenneth M. Sicard and Marc Fisher Animal models of focal brain ischemia. Experimental & Transitional Stroke Medicine, 2009;1:7.
13. Lien Ai Pham-Huy, Hua He, Chuong Pham-Huy. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int. J. Biomed. Sci., 2008 Jun;4(2):89–96.
14. Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. Drugs, 2010 Feb 12;70(3):287-312.
15. Maslarova J., Nikolov R. Antihypoxic effect of vinpocetine. Works of the Chemical Pharmaceutical Research Institute, 1999;175–182.

16. Nyakas C., Felszeghy K., Szabó R. et al. Neuroprotective effects of vinpocetine and its major metabolite cis-apovincaminic acid on NMDA-induced neurotoxicity in a rat entorhinal cortex lesion model. *CNS Neurosci. Ther.*, 2009;15(2):89–99.
17. Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 1985;14:149–167.
18. Seredenin S.D., Viglinskaya I.V., Kashevskaya O.P. Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. S.B.Seredenin, Longo V., Gaviraghi G.(eds.). Graffham press. Edinburg, UK, 1994b;47–57.
19. Seredenin S.B., Blednov Y.A. Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. S.B.Seredenin, Longo V., Gaviraghi G. (eds.). Graffham press. Edinburg, UK, 1994; 25–38.
20. Skoromets A.A., Tanashian M.M., Chukanova E.I. et al. A multicenter program on assessment of efficacy and safety of a new therapeutic scheme for patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, 2009;109(5 Suppl 2):44–8.
21. Szapáry L., Késmárky G., Tóth K. et al. Vinpocetin in neurological diseases. *Ideggyogy Sz.*, 2012 Nov 30;65(11-12):387–93.
22. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale M.G. Focal cerebral ischemia in the rat:1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1981;1:53–60.
23. Tárnok K., Kiss E., Luiten P.G., et al. Effects of Vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons. *Neurochem. Int.*, 2008 Dec;53(6-8):289–95.
24. Topchian A.V., Mirzoian R.S., Balasanian M.G. Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 1996;59(5):62–64.
25. Vaizova O.E., Vengerovskii A.I., Alifirova V.M. An effect of vinpocetine (cavinton) on endothelium functions in patients with chronic cerebral ischemia. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, 2006;16:46–50.
26. Valikovics A., Csányi A., Németh L. Study of the effects of vinpocetin on cognitive functions. *Ideggyogy Sz.*, 2012 Mar 30;65(3-4):115–20.
27. Verma D.K., Joshi N., Raju K.S. et al. Metabolic enhancer piracetam attenuates rotenone induced oxidative stress: a study in different rat brain regions. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, 2015;75(4):399–411.
28. Wall P.M., Messier C. Etiological confirmatory factor analysis of anxiety-like behavior in the murine elevated plus-maze. *Behavioural Brain Research*, 2000;114:199–212.
29. Winnicka K., Tomasiak M., Bielawska A. Piracetam – an old drug with novel properties? *Acta Pol. Pharm.*, 2005 Sep-Oct;62(5):405–9.