

Влияние блокатора 5-НТ₂-рецепторов нафтидрофурила на психоэмоциональное состояние, биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт

С.М. Кузнецова¹, О.И. Лукач³, С.Г. Мазур²

¹ ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

² ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев

³ Медицинский центр «Добробут», г. Киев

Резюме. В статье представлены результаты анализа влияния препарата нафтидрофурила на психоэмоциональную деятельность, мозговой кровоток и биоэлектрическую активность головного мозга у 30 больных пожилого возраста, перенесших атеротромботический ишемический инсульт (ИИ) в каротидном бассейне (от 1 мес. до 1 года после острого периода). Курсовой прием нафтидрофурила этими больными улучшает память, внимание, настроение, уменьшает уровень депрессии. Более выраженным влияние нафтидрофурила на психоэмоциональную деятельность является у больных с левополушарной локализацией ишемического очага.

Ключевые слова: пожилой возраст, ишемический инсульт, психоэмоциональное состояние, биоэлектрическая активность головного мозга, нафтидрофурил.

У больных, перенесших инсульт, формируются неврологические синдромы, характеризующиеся различной степенью выраженности психоэмоциональных, речевых, двигательных нарушений [4]. В системе механизмов, определяющих формирование этих постинсультных синдромов, важным звеном является нарушение функциональной активности нейромедиаторных структур мозга. У больных инсультом снижается активность ГАМК, дофаминэргических систем мозга, изменяются содержание серотонина, норадреналина в ЦНС и в крови [2]. В последние годы в патогенезе инсульта немаловажную роль отводится серотонину. Роль серотонина в развитии и течении инсульта обусловлена его участием в вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, пролиферации клеток [1] – см. рис.

Серотонинэргическая иннервация участвует в системе ауторегуляции мозгового кровообращения [16]. Влияние серотонина на церебральную и системную гемодинамику опосредуется рецепто-

рами 5-НТ₂, которые локализуются в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов и на тромбоцитах. Стимуляция этих рецепторов приводит к вазоконстрикции, вазоспазму и уменьшению гемореологических свойств крови [1].

Церебральные сосуды реагируют на незначительные повышения концентрации серотонина в крови. Серотонин участвует и в агрегации тромбоцитов, усиливает эффекты других агонистов агрегации (АТФ, коллагена) [10]. Митогенная активность серотонина определяет его участие в формировании атеросклеротического процесса [33]. У больных инсультом отмечается активация обмена серотонина, повышается его концентрация в крови, а нормализация уровня серотонина после острого периода происходит медленно в течение нескольких месяцев [17, 19]. В дополнение к многочисленным неблагоприятным эффектам повышенного содержания серотонина следует отметить гиперчувствительность сосудов и тромбоцитов к серотонину при ишемии. Этот феномен гиперчувствительности сосудов к серотонину отягощает течение инсульта. Серотонин



Рисунок Роль серотоніну і рецепторів 5-НТ₂ в розвитку серцево-судинних захворювань

іграє важливу роль в постішемічному періоді, усугубляючи ішемічну картину за рахунок зменшення локального кровотоку, зниження коллатерального кровообігу [14]. При старенні, атеросклерозі, гіпертензії також посилюється вазоконстрикторний ефект серотоніну, переважно за рахунок підвищення чутливості і числа 5-НТ₂-рецепторів [26]. Нейротропні рецептори серотоніну розташовані во всіх областях головного мозку, особливо щільно – в неокортексі [25]. Судинні рецептори 5-НТ розташовані на гладкій мускулатурі [14]. Вазоконстрикція опосередована дією серотоніну на рецептори підтипу 5-НТ₂ [27].

Антагоністи 5-НТ₂-рецепторів, в частині нафтидрофурил, є важливим інструментом в ліченні серцево-судинних захворювань [31]. Установлено терапевтичну ефективність нафтидрофурила у пацієнтів, перенеслих інсульт. У пацієнтів під впливом нафтидрофурила покращується ходьба і координація рухів, підвищується повсякденна активність [21]. Нафтидрофурил *in vivo* при ішемічному інсульті (ІІ) мозку інгібує викликану серотоніном вазоконстрикцію артеріол мозку [19] і агрегацію тромбоцитів, зменшує підвищену чутливість артерій до серотоніну, знижує судинну проникність і патологічну проліферацію гладком'язових клітин [13, 24]. Клінічне спостереження впродовж кількох років за людьми, підвладними ризику атеросклерозу, приймалими нафтидрофурил, свідчить про антиатерогенний ефект препарату [29].

Ітак, з однієї сторони, у хворих інсульт, обумовленим атеросклерозом і гіпертонічною хворобою, існує поєднання кількох механізмів участі серотоніну в патофізіоло-

гічної картині постінсультних синдромів, а, з іншої сторони, комбіноване діє нафтидрофурила (покращення перфузії тканин, блокування вазоконстрикції, зменшення судинної проникності) визначає цільовість вивчення впливу антагоністів 5-НТ₂-рецепторів на церебральну гемодинаміку і метаболізм мозку у хворих інсульт з метою визначення місця препарату в системі реабілітації цієї категорії хворих.

Приймаючи до уваги метаболічні ефекти нафтидрофурила, що полягають у покращенні аеробного гліколізу, підвищенні виробки і економії АТФ було проведено вивчення впливу препарату на психоемоціональну діяльність мозкової кровотоку і біоелектричну активність головного мозку у хворих, перенеслих ІІ.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-інструментальне дослідження 30 хворих похилого віку, перенеслих атеротромботичний ішемічний інсульт в каротидному басейні (від 1 міс. до 1 року після гострого періоду). Комплексне дослідження включало: неврологічний огляд, оцінку емоціонально-мнестического профіля (тест на запам'ятовування 10-ти слів, геронтологічна шкала депресивності, шкала диференційованої самооцінки САМ), УЗДС судин голови і шиї на ультразвуковому сканері Sonoline Elega (Siemens), електроенцефалографічне дослідження на 6-канальному комп'ютерному електроенцефалографі Lider EEG.

Результати і їх обговорення

Для корекції судинних когнітивних порушень застосовують антагоністи серотонінових рецепторів. Під впливом нафтидрофурила у хворих з церебральним атеросклерозом відзначається покращення краткосрочної і довгострочної пам'яті, активується увага [7, 12, 23, 28]. Аналіз динаміки стану психоемоціональної і мнестическої діяльності після курсового прийому нафтидрофурила у хворих, перенеслих ішемічний інсульт, показав наявність півшарних особливостей впливу даного препарату.

У хворих з локалізацією осередку в правому півшарі менше виражено вплив нафтидрофурила на психоемоціональну діяльність і ха-

рактируется только улучшением настроения и памяти. У больных с левополушарным инсультом уменьшается уровень депрессивности, улучшается самочувствие, настроение и память (табл. 1).

Полушарные особенности влияния нафтидрофурила на психоэмоциональную деятельность у больных, перенесших ишемический инсульт, обусловлено различным количеством рецепторов 5-HT₂. В левом полушарии 5-HT₂-рецепторов больше. Механизм улучшения памяти отличен у больных с право- и левополушарным инсультом определенной степени связан с нейропротекторным действием препарата на нейроны гиппокампа [14], обусловленной активизацией ацетилхолинергической системы [32].

Одним из важных механизмов влияния нафтидрофурила на функциональное состояние ЦНС является его вазоактивное действие. Анализ изменений церебральной гемодинамики у больных инсультом после курсового приема нафтидрофурила показал улучшение гемодинамики в отдельных сосудах каротидного бассейна. У больных с правополушарным инсультом нафтидрофурил увеличивает ЛССК в правых ОСА (с 30,1 см/с до 35,1 см/с, $p < 0,05$) и ЗМА (с 50,7 см/с до 62,5 см/с, $p < 0,05$) и объемную скорость кровотока в левой СМА (с 0,27 л/мин до 0,37 л/мин). У больных с левополушарным инсультом изменения ЛССК под влиянием нафтидрофурила констатируются преимущественно в сосудах гетеролатерального каротидного бассейна – увеличивается ЛССК в ОСА (с 42,2 см/с до 49,2 см/с, $p < 0,05$) и ВСА (с 47,6 см/с до 53,6 см/с, $p < 0,05$). Также у больных с ЛИО в ЛП отмечается рост ЛССК в гомолатеральных очагу поражения сосудах: ОСА (с 39,8 см/с до 44,7 см/с, $p > 0,05$), ВСА (с 46,6 см/с до 51,9 см/с, $p > 0,05$), СМА (с 91,6 см/с до 95,1 см/с, $p > 0,05$); объемная скорость кровотока увеличивается в правой СМА (с 0,36 л/мин до 0,44 л/мин, $p < 0,05$) – см. табл. 2, 3.

Таблица 1 Динамика показателей психоэмоциональных и мнестических функций под влиянием курсового лечения препаратом нафтидрофурил, у больных с остаточными явлениями ишемического инсульта

Название тестов	ЛИО в ЛП		ЛИО в ПП	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Запоминание 10-ти слов, %	68,2±1,6	79,2±1,5	77,8±1,5	88±1,6
Шкала дифференцированной самооценки САН, баллы:				
- самочувствие	4,8±0,02	5,3±0,03*	4,2±0,2	4,7±0,3
- активность	5,2±0,1	5,3±0,1	4,3±0,2	4,6±0,4
- настроение	5,1±0,04	5,6±0,03*	4,2±0,08	4,5±0,05*
Геронтологическая шкала депрессивности, баллы	9,1±0,8	6,5±0,3*	17±1,4	14±1,2

Примечание. * Статистически достоверны по сравнению с группой больных до лечения ($p < 0,05$)

Как известно, у больных, перенесших ишемический инсульт, повышается уровень серотонина, обусловленный активацией тромбоцитов. Обмен серотонина усиливается в постишемический период и выступает в роли вазоконстриктора. Блокаторы 5-HT₂ ингибируют вазоконстрикцию, индуцируемую серотонином [22], и блокирует агрегацию тромбоцитов [10], что в определенной степени обуславливает механизм улучшения мозгового кровотока.

Итак, у больных, перенесших ишемический инсульт, как в левом так и в правом полушарии, нафтидрофурил увеличивает ЛССК в сосудах правого каротидного бассейна (ОСА, ЗМА, ВСА) и объемную скорость кровотока в СМА гетеролатерального очагу поражения полушария, в гомолатеральных очагу поражения (ОСА, СМА ВСА) и объемную скорость в гетеролатеральной СМА, что свидетельствует о широком диапазоне гемодинамических эффектов препарата.

Для анализа влияния нафтидрофурила на функциональное состояние ЦНС у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, важным является изучение состояния метаболических процессов головного мозга.

Интегральным показателем метаболических процессов в ЦНС является уровень и структура биоэлектрической активности головного мозга. Различная степень ишемии и доля функционирующих нейронов находит свое отражение в изменении ЭЭГ [3, 8]. В эксперименте показано, что под влиянием нафтидрофурила уменьшается гибель нейронов, обусловленных ишемией мозга [30]. У больных, перенесших инсульт, снижается общий уровень электрогенеза мозга и формируются очаги патологической активности [8, 9].

Анализ влияния нафтидрофурила на биоэлектрическую активность головного мозга у больных инсультом показал, что этот препарат

вызывает положительную реорганизацию структуры ЭЭГ. Так, после курсового приема отмечено увеличение частоты основного ритма ЭЭГ – альфа ритма. Однако у больных с локализацией очага в левом полушарии статистически достоверное увеличение частоты альфа ритма отмечается в центральной и затылочной области пораженного полушария и в затылочной области интактного. У больных с локализацией очага в правом полушарии увеличение частоты альфа ритма наблюдается в височной области интактного полушария (табл. 4).

Таблиця 2 Динамика ЛССК у больных атеротромботическим инсультом до и после курсового лечения нафтидрофурилом

Название артерии		ЛИО в ПП		ЛИО в ЛП	
		ЛССК до лечения см/с	сдвиг $\Delta M \pm m$	ЛССК до лечения см/с	сдвиг $\Delta M \pm m$
ОСА	1	30,1±1,1	5±0,2*	39,8±0,9	2,9±0,2
	2	44,5±0,9	2,2±0,1	42,2±1,5	7±0,2*
ВСА	1	38,9±1,1	2,4±0,1	46,6±1,7	3,3±0,3
	2	46,7±0,03	0,2±0,01	47,6±1,4	6±0,2*
ПА	1	30,5±0,5	1,5±0,3	29,8±0,8	1,6±0,1
	2	30,4±0,2	-0,6±0,1	26,4±0,7	1,3±0,1
СМА	1	75,8±0,2	-2,3±0,1	91,6±1,1	3,5±0,1
	2	89,4±1,2	2,6±0,1	76,8±0,6	-1,3±0,1
ПМА	1	69,1±0,1	-4±0,1	82,7±0,5	2,8±0,1
	2	80±0,1	-2±0,1	72,3±0,1	0,2±0,05
ЗМА	1	50,7±0,4	5,8±0,2*	70,2±0,2	-1,3±0,1
	2	59,1±0,1	-2,1±0,05	60,5±0,6	2±0,2
ОА		47,5±0,1	-1,3±0,04	57,4±0,2	-1,5±0,1

Примечания. * Статистически достоверны по сравнению с группой больных до лечения ($p < 0,05$); 1 – гомолатеральное полушарие; 2 – гетеролатеральное полушарие

Таблиця 3 Динамика объемной скорости кровотока в сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов у больных атеротромботическим ишемическим инсультом до и после курсового лечения нафтидрофурилом

Название артерии		ЛИО в ПП		ЛИО в ЛП	
		ЛССК до лечения	сдвиг $\Delta M \pm m$	ЛССК до лечения	сдвиг $\Delta M \pm m$
ОСА	1	0,13±0,03	0,01±0,01	0,16±0,01	0,02±0,02
	2	0,2±0,01	0±0,01	0,2±0,03	0,05±0,01
ВСА	1	0,12±0,02	0,02±0,01	0,15±0,005	0,01±0,001
	2	0,13±0,01	0,04±0,01	0,19±0,01	0,06±0,02
ПА	1	0,05±0,005	-0,02±0,01	0,04±0,01	0,01±0,01
	2	0,03±0,01	0,01±0,005	0,02±0,01	0,01±0,05
СМА	1	0,27±0,02	-0,03±0,01	0,024±0,02	0,01±0,01
	2	0,27±0,03	0,1±0,01*	0,36±0,008	0,08±0,002*

Примечания. * Статистически достоверны по сравнению с группой больных до лечения ($p < 0,05$); 1 – гомолатеральное полушарие; 2 – гетеролатеральное полушарие

Под влиянием нафтидрофурила у больных инсультом происходит перераспределение соотношения мощности основных ритмов ЭЭГ как в пораженном, так и в интактном полушариях и тип этого перераспределения также зависит от полушарной локализации инсульта. У больных с левополушарной локализацией очага в пораженном полушарии более выражены изменения мощности ритмов ЭЭГ, чем у больных с правополушарной локализацией. В пораженном полушарии отмечено снижение мощности бета ритма в центральной и дельта ритма в височной областях на фоне повышения мощности альфа ритма в височной области. У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии под влиянием нафтидрофурила в пораженном полушарии происходит снижение в височной области мощности

Таблиця 4 Динамика частоты альфа ритма у больных, перенесших атеротромботический ишемический инсульт, до и после курсового лечения нафтидрофурилом

Область мозга		ЛИО в ПП		ЛИО в ЛП	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
центр	1	7,8±0,5	8,4±0,4	8,8±0,05	9,1±0,06*
	2	7,6±0,5	8,3±0,6	9±1,0	9±1,0
висок	1	8,0±0,6	8,6±0,4	9,3±1,1	9,3±1,1
	2	8,0±0,1	8,6±0,1*	9,3±1,1	9,3±1,1
затылок	1	8,5±0,4	8,6±0,3	9±0,07	9,4±0,08*
	2	8,3±0,3	8,4±0,5	9,3±0,06	9,6±0,04*

Примечания. * Статистически достоверны по сравнению с группой больных до лечения ($p < 0,05$); 1 – пораженное полушарие; 2 – интактное полушарие

дельта ритма на фоне повышения мощности в диапазоне альфа ритма и в интактном полушарии повышение мощности альфа ритма в затылочной области (табл. 5, 6).

В интактном полушарии под влиянием нафтидрофурила у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии отмечена тенденция к увеличению удельного веса мощности альфа ритма в 3-х областях (центральной, височной, затылочной) и изменение мощности дельта ритма в височной области. У больных с правополушарным инсультом в интактном полушарии отмечается тенденция к снижению мощности в диапазоне тета ритма и увеличения мощности альфа ритмов.

Таким образом, под влиянием нафтидрофурила увеличивается частота альфа ритма и удельный вес мощности этого ритма в общей структуре ЭЭГ, что свидетельствует в определенной степени о гармонизации корково-подкорковых взаимоотношений и повышения функциональной активности таламуса – пейсмекера альфа ритма за счет активизации синтеза протеинов в гиппокампальных нейронах [8, 25]. Положительная реорганизация биоэлектрической активности головного мозга под влиянием нафтидрофурила у больных, перенесших ишемический инсульт, опосредована улучшением церебральной гемодинамики. Влияние нафтидрофурила на биоэлектрическую активность головного мозга также обусловлено метаболическим действием препарата, которое проявляется в улучшении аэробной утилизации глюкозы, в повышении АТФ, снижении лактата в ЦНС [18].

Под влиянием курсового лечения препаратом нафтидрофурил наряду с изменениями соотношения удельного веса мощности различных ритмов ЭЭГ в пораженном и интактном полушариях происходит перераспределение внутри- и меж-

Таблица 5 Динамика мощности основных ритмов ЭЭГ у больных с левополушарным атеротромботическим ишемическим инсультом до и после курсового лечения препаратом нафтидрофурил

Область мозга	ритмы	Интенсивность ритмов ЭЭГ (%)			
		интактное полушарие		пораженное полушарие	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
центральная	Δ	23,8±1,2	23,4±1,5	25,2±0,9	21,4±0,9
	θ	14,9±0,9	15,4±0,8	12,1±0,9	14,3±1,1
	α	22,6±1,9	24,4±0,9	19,6±0,9	24,8±1,4
	β	19,8±0,6	20,1±0,4	22,6±0,9	19,3±0,7*
височная	Δ	21,4±1,2	16,7±1,7	24,8±1,2	18,9±1,1*
	θ	11,8±1,4	15,3±1,8	13,7±0,8	14,3±0,4
	α	32,8±0,9	35,6±0,8	27,8±1,5	35,1±1,2*
	β	21,1±0,6	20,7±0,4	19,9±0,2	19,9±0,2
затылочная	Δ	21,6±0,8	20,1±0,9	24,7±0,8	22,4±0,7
	θ	11,2±0,6	14,2±0,8	12,2±0,8	13,5±0,6
	α	30,3±0,7	33,4±0,5	26,7±0,6	28,5±0,9
	β	21,8±0,6	18,8±0,6	21,6±0,9	20,6±0,6
	γ	16,2±0,9	13,9±0,8	14,5±0,2	14,9±0,3

Таблица 6 Динамика мощности основных ритмов ЭЭГ у больных с правополушарным атеротромботическим ишемическим инсультом до и после курсового лечения препаратом нафтидрофурил

Область мозга	ритмы	Интенсивность ритмов ЭЭГ (%)			
		интактное полушарие		пораженное полушарие	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
центральная	Δ	25,6±0,5	24,7±0,4	27,7±0,3	27,2±0,3
	θ	11,6±0,5	12,7±0,7	10,6±0,6	13,2±0,7
	α	22,1±0,5	20,9±0,6	23,3±0,4	23,2±0,4
	β	21,5±0,4	22,3±0,7	20,4±0,5	19,7±0,5
височная	Δ	18,3±0,4	20,2±0,6	22,9±0,6	19,2±0,5*
	θ	11,2±0,6	13,2±0,5	13,4±0,5	12,5±0,7
	α	31,6±0,4	29,9±0,5	29,7±0,9	34,5±1,1*
	β	22,2±0,3	21,3±0,7	19,9±0,3	20,1±0,4
затылочная	Δ	18,5±0,7	20,9±0,6	23,1±0,6	23,8±0,6
	θ	10,4±0,5	9,4±0,6	11,4±0,5	12,5±0,8
	α	25,3±1,5	29,2±1,3*	29,9±0,7	30,7±0,8
	β	24,1±1,4	18,7±1,6	20,3±0,8	18,9±0,6
	γ	19,5±0,8	18,6±0,7	16,1±0,9	14,6±0,6

Примечание. * Статистически достоверны по сравнению с группой больных до лечения ($p < 0,05$)

полушарных взаимосвязей, о чем свидетельствует изменения структуры корреляционных связей показателей мощности основных ритмов ЭЭГ.

При анализе внутрислошарных связей у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии отмечалось: до приема препарата количество сильных корреляционных связей в интактном полушарии 14, а в пораженном – 10. После приема нафтидрофурила количество связей увеличивается и составляет соответствен-

но 18 и 13. У больных с правополушарной локализацией изменения внутрислошарных показателей мощности основных ритмов ЭЭГ после приема нафтидрофурила характеризуются увеличением связей в пораженном полушарии до 9 (фоновое количество 6), в интактном полушарии количество связей меняется незначительно, соответственно 9 и 10.

Таким образом, у больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии под влиянием нафтидрофурила увеличивается количество внутрислошарных взаимосвязей и эти изменения отмечаются в пораженном полушарии, а у больных с левополушарным инсультом – в обоих полушариях.

Анализ межполушарных корреляционных связей мощности основных ритмов ЭЭГ у больных инсультом в левом полушарии до и после курсового приема нафтидрофурила показал, что препарат активизирует и межполушарные взаимосвязи. Так, если фоновая структура корреляционных связей состояла из 5 связей, то после приема препарата формируются 12 корреляционных связей и из них 6 связей с мощностью альфа ритма. Следует отметить, что до приема препарата корреляционные связи констатировались преимущественно между аналогичными областями обоих полушарий, а после лечения возникают корреляционные связи не только между однотипными областями мозга, но и между центрально-затылочной, центрально-височной и височно-затылочной областями.

У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии под влиянием нафтидрофурила также увеличивается количество межполушарных корреляционных связей между показателями мощности основных ритмов ЭЭГ. До приема препарата у больных инсультом констатируется 18 корреляционных связей, а после лечения количество связей увеличивается до 26 и формируются связи между показателями основных ритмов ЭЭГ в центрально-височной, височно-височной, центрально-затылочной и височно-затылочной. До приема препарата корреляционные связи отмечаются только между однотипными областями 2-х полушарий.

Таким образом, под влиянием курсового приема нафтидрофурила у больных, перенесших ишемической инсульт усиливаются внутри- и межполушарные взаимосвязи между морфофункциональными структурами мозга, генерирующими основные ритмы биоэлектрической активности головного мозга.

Выводы

1. У больных, перенесших атеротромботический ишемический инсульт, курсовой прием нафтидрофурила улучшает память, внимание, настроение, уменьшает уровень депрессии, более выраженное влияние нафтидрофурила на психоэмоциональную деятельность у больных с левополушарной локализацией ишемического очага.
2. У больных с левополушарным и правополушарным инсультом нафтидрофурил улучшает мозговое кровообращение увеличивая ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов и увеличивается объемная скорость кровотока в СМА.
3. Курсовой прием нафтидрофурила у больных, перенесших ишемический инсульт, вызывает положительную реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга, характеризующуюся увеличением мощности и частоты альфа-ритма, на фоне снижения мощности в диапазоне медленных ритмов, преимущественно в пораженном полушарии.
4. У больных, перенесших ишемический инсульт, курсовой прием нафтидрофурила усиливает внутри- и межполушарные взаимосвязи, о чем свидетельствует увеличение количества корреляционных связей между показателями мощности в диапазоне основных ритмов ЭЭГ в различных областях мозга.

Список использованной литературы

1. Бельская Г.Н., Василенко Г.К., Попов Г.К. и др. Изменение содержания серотонина в крови и цереброспинальной жидкости у больных церебральным инсультом // Неврологический журнал – № 6. – 1999. – С.22-24.
2. Виничук С.М., Прокопів М.М., Черенко Т.М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта // Український неврологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 8-19.
3. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография // Издательство Таганрогского государственного университета. – 2000. – 636 с.
4. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы. Руководство для врачей. – Москва, 2002. – 832 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 250 с.
6. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные расстройства, связанные с поражением мелких сосудов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – №7. – С. 42-47
7. Жирмунская Е.А. Функциональная взаимосвязь больших полушарий мозга человека: Статистический анализ энцефалограмм при мозговом инсульте. – Л.: Наука. – 1989. – С. 29-48.
8. Фокин В.Ф., Боголепова И.Н. и др. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии // М.: Научный мир. – 2009. – С. 287-292
9. Averet N., Rigoulet M., Cohadon F. Effet du Naftidrofuryl sur l'oedeme vasogenique chez le lapin // Circ Metab Cerveau. – 1983. – V. 2. – P. 145-57.
10. Biegón A., Kargman S., Snyder L., McEwen B.S. Characterization and localization of serotonin receptors in human brain post-mortem // Brain Res. – 1986. – V. 363. – P. 91-98
11. Boeijinga P.H., Nedelec J.F., Demazieres A et al. // Neuropsychobiology. – 2003. – V. 48 (3). – P. 160-168.
12. Calvert R.C., Mumtaz F.H., Dashwood M.R., Khan M.A., Morgan R.J., Mikhailidis D.P., Thompson C.S. Reduction of endothelin-1 binding and inhibition of endothelin-1-mediated detrusor contraction by naftidrofuryl. – London, Aug, 2002. – P. 459-463.
13. Fujikura H., Kato H., Araki T. et al. Effects of naftidrofuryl oxalate, a 5-YN₂ antagonist, on neuronal damage and local cerebral blood flow following transient cerebral ischemia in gerbils // Brain Res. – 1994. – V. 636 (1). – P. 103-106
14. Griffith S.G. Lincoln J. Bumstock G. Serotonin as a neurotransmitter in cerebral arteries // Brain Res 1982. – V. 247. – P. 388-392.
15. Grossmann W.M., Standl A., May U. et al. Naftidrofuryl in the treatment of mild senile dementia. A double-blind study // Pharmacopsychiatry. – 1990. – V. 23 (6). – P. 265-273.
16. Itakura T., Yokote H., Kimura H. et al. 5-hydroxytryptamine innervation of vessels in the rat cerebral cortex. // J. Neurosurg. – 1985. – V. 62. – P. 42-47.
17. Kriegstein J., Sauer D., Nuglisch J. et al. Naftidrofuryl protect neurons against ischemic damage // Eur. Neurol. – 1989. – № 29. – P. 8-224.
18. Kriegstein J., Stiertorfer H.J. Improvement of postischemic rat brain energy metabolism and function by naftidrofuryl // Biochem Pharmacol. – 1988. – V. 37. – P. 2285-2286
19. Lagrue G., Questel R. Indirect evaluation of blood oximetry by digitized conjunctival capillarography: effects of naftidrofuryl // Cardiovasc Pharmacol. – 1990. – Vol.16, № 3. – P. 67-71.
20. Lidow M.S., Goldman-Rakic P.S., Gallager D.W., Rakic P. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors and uptake sites in the neocortex of the rhesus monkey // J Comp Neurol. – 1989. – V. 280. – P. 27-42.
21. Maloteaux J.M., Haiech J., de Campaneere D., Berta P., Vidal N. Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl // Arzneimittelforschung. – 1986. – V. 36. – P. 1194-1198.
22. Moller H.J., Hartmann A., Kessler C. et al. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2001. – V. 251. – P. 247-254
23. Napoleone P., Sancesario G., Amenta F. 5-hydroxytryptamine uptake in indolaminergic nerve fibers within rat cerebrovascular tree // Neurosci Lett. – 1982. – V. 28. – P. 57-60.
24. Osterholm J.L., Bell J., Meyer R., Pyenson J. Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury // J Neurosurg. – 1969. – V. 31. – P. 408-421.
25. Pazos A., Probst A., Palacios J.M. Serotonin receptors in the human brain. IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors // Neuroscience. – 1987. – V. 21. – P.123-139
26. Reinhard J.F., Liebmann J.E., Schlosberg A.J., Moskowitz M.A. Serotonin neuron project to small blood vessels in the brain. // Science. – 1979. – V. 206. – P. 85-87.
27. Rosenblum W.I. Inhibition of constriction of cerebral arterioles in vivo by naftidrofuryl // Arzneimittelforschung. – 1987. – V. 37. – P.495-7.
28. Saldmann F., Funel A., Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia // Curr. Med. Res. Opin. – 1991. – V. 12 (6). – P. 379-389.
29. Sobey C.G., Dusting G.J., Woodman O.L. Enhanced vasoconstriction by serotonin in rabbit carotid arteries with atheroma-like lesions in vivo // Stroke. – V. 48, №7. – P. 347-351.
30. Steiner T.J., Rose F.C. Towards a model stroke trial // Neuroepidemiology. – 1986. – V. 5. – P. 121-147.
31. Sternitzky R., Kessler H., Mrowietz C., Pindur G., Jung F. Effect of naftidrofuryl on intramuscular partial oxygen pressure (pO₂) prior to, during and after physical load on the treadmill in apparently healthy subjects // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2002. – Vol. 27, № 3-4. – P. 91-185.
32. Taguchi T., Takagi N., Miyake K. et al. Effects of naftidrofuryl oxalate on microsphere-induced changes in acetylcholine and amino acid content of rat brain regions // Exp. Brain Res. – 1994. – V. 99 (1) – P. 7-16
33. Wiernsperger N. Serotonin, 5-HT-2 receptors and brain circulation // J. Cardiovasc Pharmacol. – 1990. – Vol. 16, № 3. – P. 4-20.

Надійшла до редакції 14.02.2015 р.