

## ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-ОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

**А.В. Воронков, А.С. Лысенко, А.Ф. Бандура**

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

*Изучалось влияние новых производных пиримидин-4-она под шифрами БЛ0 и БЛ2 на показатели ауторегуляции церебральной гемодинамики и вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга как факторов риска развития ишемических и геморрагических инсультов на фоне хронической гемической гипоксии.*

*В эксперименте на белых крысах линии Wistar доказано, что эндотелиальная дисфункция, которая развивается на фоне хронической гемической гипоксии, приводит к нарушению эндотелиопосредованных механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения у крыс. Гипоксия моделировалась путем свободного доступа животных к 0,2 % раствору нитрита натрия вместо обычной питьевой воды. Эндотелиальную дисфункцию подтверждали по нарушению реакции вазодилатации и вазоконстрикции при внутривенном введении ацетилхолина (0,1 мг/кг) и нитро-L-аргинина метилового эфира гидрохлорида (10 мг/кг). Скорость мозгового кровотока измеряли при помощи ультразвукового доплерографа ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.1. Ауторегуляцию мозгового кровообращения оценивали по результатам компрессионного теста, который позволяет рассчитать коэффициент овершута и силу ауторегуляции. Исследуемые производные пиримидин-4-она и препараты сравнения вводили перорально за 60 минут до снятия показателей. Доза мексидола рассчитывалась исходя из межвидового пересчета максимальной суточной дозы для человека. Доза ницерголина была взята как наиболее эффективная по литературным данным*

*Применение на фоне хронической гемической гипоксии новых производных пиримидин-4-она БЛ0 и БЛ2 увеличивает коэффициент овершута достоверно выше, чем в группе негативного контроля, но не оказывает положительного влияния на показатель коллатерального резерва – силу ауторегуляции. БЛ0 и БЛ2 улучшают вазодилатирующую функцию эндотелия на внутривенное введение ацетилхолина (0,1 мг/кг) и не оказывают влияния на вазоконстрикторную функцию при внутривенном введении L-NAME (10 мг/кг). Исследуемое вещество БЛ0 оказывает более выраженный фармакологический эффект, превосходя второе соединение БЛ2 и препараты сравнения (мексидол и ницерголин) по некоторым показателям.*

**Ключевые слова:** крысы, хроническая гемическая гипоксия, ауторегуляция церебральной гемодинамики, новые производные пиримидин-4-она, мексидол, ницерголин.

Нарушение эндотелиальной функции, как известно, существенно повышает риск развития ишемических и геморрагических инсультов, приводящих к гибели или серьезной инвалидизации больных [1–3]. Основным патогенетическим звеном развития функциональной недостаточности эндотелия является активация окислительного стресса при различных видах гипоксии, в том числе гемической [4, 5]. Окислительный стресс интенсифицирует нарушения

кровообращения, повреждение эндотелия сосудов, изменения выработки оксида азота, отрицательные реологические изменения и т.д., что ухудшает течение основного патологического процесса [6–8]. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, основной функцией которой является поддержание постоянной скорости в церебральных сосудах [9–14]. Необходимость поиска средств минимизации рисков

© Воронков А.В., Лысенко А.С., Бандура А.Ф., 2018

**Воронков Андрей Владиславович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: prohor.77@mail.ru; тел.: 8 (879) 332-92-66).

**Лысенко Александр Сергеевич** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: a.s.lysenko@bk.ru; тел.: 8 (962) 42-42-161).

**Бандура Александр Феликсович** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры организации и экономики фармации (e-mail: alex\_paris@mail.ru; тел.: 8 (918) 824-34-07).

развития патологий, связанных с нарушением ауторегуляции церебральной гемодинамики в условиях гипоксических состояний головного мозга, является актуальной и интересной.

**Цель исследования** – изучить влияние новых производных пиримидин-4-она БЛ0 и БЛ2 на показатели ауторегуляции мозгового кровообращения и вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга крыс на фоне хронической гемической гипоксии.

**Материалы и методы.** Эксперимент был выполнен на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 грамм. Животные были разделены на шесть групп ( $n = 10$ ): первая группа – интактная; вторая – животные с хронической гемической гипоксией; третья – животные с хронической гемической гипоксией, получающие новое производное пиримидин-4-она БЛ0 (50 мг/кг); четвертая – животные с хронической гемической гипоксией, которые получали новое производное пиримидин-4-она БЛ2 (50 мг/кг); 5-я – животные с хронической гемической гипоксией, получающие препарат сравнения мексидол (74 мг/кг) [15]; 6-я – животные с хронической гемической гипоксией, получающие препарат сравнения ницерголин (10 мг/кг).

Хроническую гемическую гипоксию моделировали свободным доступом животных к 0,2 % раствору натрия нитрита вместо обычной воды в течение 14 дней [9, 16].

Новые исследуемые производные пиримидин-4-она и препараты сравнения вводили перорально за 60 минут до снятия показателей. Доза мексидола рассчитывалась исходя из межвидового пересчета максимальной суточной дозы для человека. Доза ницерголина была взята как наиболее эффективная по литературным данным [17].

Через две недели формирования хронической гемической гипоксии проводили оценку функциональности эндотелия сосудов головного мозга [11, 18].

Способность сосудов головного мозга к саморегуляции оценивали по результатам каротидного теста. Компрессия общей сонной артерии приводит к резкому снижению скорости кровотока, а декомпрессия – к резкому увеличению линейной скорости. Данные этого теста позволяют оценить резервы ауторегуляции по расчетным коэффициентам: коэффициенту овершута (КО) (1) и силе ауторегуляции (2):

$$КО = \frac{V_3}{V_1}, \quad (1)$$

$$САР = \frac{V_3 V_2}{V_1^2}, \quad (2)$$

где  $V_1$  – скорость мозгового кровотока до компрессии;

$V_2$  – скорость мозгового кровотока во время компрессии;

$V_3$  – скорость мозгового кровотока после деокклюзии.

Статистическую обработку данных проводили при помощи стандартного пакета Microsoft Office Excel 2010. Достоверность оценивали по критерию Манна–Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** В результате компрессионного теста значение коэффициента овершута в контрольной группе составило  $1,01 \pm 0,02$  и было достоверно ниже такового в интактной группе –  $1,25 \pm 0,03$ . В группах животных, которые за 60 минут до снятия показателей получали новые производные пиримидин-4-она БЛ0 и БЛ2, значения коэффициента овершута были достоверно выше данных контрольной группы и ниже, чем в интактной, но превосходили данные, связанные с применением препарата сравнения – мексидола. У животных, которые получали препараты сравнения (мексидол и ницерголин), значения коэффициента овершута имели тенденцию роста, но значительно не отличались от показателей контрольной группы (рис. 1).

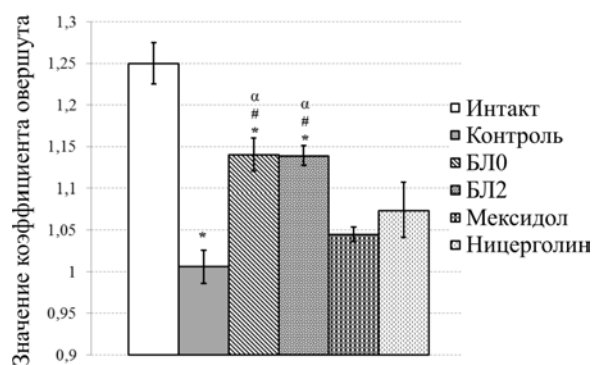


Рис. 1. Значение коэффициента овершута в экспериментальных группах:

\* – достоверно относительно интактной группы ( $p < 0,05$ ); # – достоверно относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ); α – достоверно относительно группы, которая получала мексидол ( $p < 0,05$ )

Сила ауторегуляции в контрольной группе имела значение  $0,61 \pm 0,041$ , что достоверно ниже таковых в интактной группе, в которой этот показатель составил  $0,80 \pm 0,043$ . У животных, получавших исследуемые вещества БЛ0 и БЛ2, а также мексидол, показатели силы

ауторегуляции не имели достоверных отличий от контрольной группы и были ниже, чем значения интактной группы. В группе, которая получала препарат сравнения – ницерголин, показатель силы ауторегуляции не имел достоверных отличий ни относительно контрольной группы, ни относительно интактной (рис. 2).

Исследование реактивности сосудов головного мозга на ультразвуковом доплерографе показало, что в контрольной группе реакция вазодилатации на внутривенное введение АЦХ (0,1 мг/кг) была достоверно ниже, чем в интактной, и составила  $12,7 \pm 1,58 \%$ , а в интактной группе этот показатель был равен  $23,7 \pm 2,14 \%$ . Исследуемые новые производные пиримидин-4-она БЛ0 и БЛ2, а также препараты сравнения мексидол и ницерголин достоверно увеличивали реакцию сосудов на внутривенное введение модулятора эндогенного оксида азота относительно контрольной группы. Стоит отметить, что в группе, которая получала мексидол, увеличение скорости мозгового кровотока составило  $35,2 \pm 2,09 \%$ , что достоверно выше показателей интактной группы. Реакция вазодилатации у крыс, которые получали БЛ0, имела тенденцию превышения данных интактной группы, но не имела достоверного отличия, однако значения были ниже таковых группы, получавшей мексидол,  $-28,0 \pm 1,81 \%$ .

Уменьшение скорости мозгового кровотока на внутривенное введение L-NAME (10 мг/кг) в контрольной группе составило  $-11,5 \pm 1,43 \%$ , что достоверно меньше значений интактной группы, в которой этот показатель составил  $-22,0 \pm 1,44 \%$ . У животных, которые получали БЛ0, БЛ2 и мексидол, реакция вазоконстрикции была достоверно ниже значений интактной группы и не имела значимого отличия от таковой в контрольной. На фоне применения ницерголина

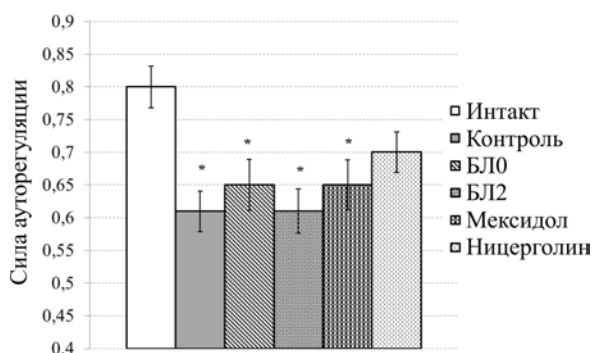


Рис. 2. Значения силы ауторегуляции церебральной гемодинамики в экспериментальных группах: \* – достоверно относительно интактной группы ( $p < 0,05$ )

уменьшение скорости мозгового кровотока при внутривенном введении ингибитора e-NOS составило  $-21,0 \pm 2,1 \%$ , что достоверно выше значений контрольной группы и не отличается от показателей у интактных животных (рис. 3).

Уменьшение реакции вазодилатации при внутривенном введении ацетилхолина и вазоконстрикции при внутривенном введении L-NAME на 50 % в контрольной группе относительно интактной на фоне хронической гемической ишемии с учетом достоверного снижения коэффициента овершута и силы ауторегуляции свидетельствует о нарушении эндотелийопосредованных механизмов ауторегуляции церебральной гемодинамики.

**Выводы.** Применение новых производных пиримидин-4-она БЛ0 и БЛ2 в равной степени увеличивает коэффициент овершута относительно контрольной группы, превосходя препараты сравнения. Изучаемые соединения и препараты сравнения не оказали положительного влияния на силу ауторегуляции. БЛ0, БЛ2, мексидол и ницерголин восстанавливали вазодилатирующую функцию эндотелия на внутривенное введение ацетилхолина относительно контрольной группы. Несмотря на превосходство мексидола, новое производное пиримидин-4-она БЛ0 уступает ему в незначительной степени.

Таким образом, исходя из совокупности полученных данных, можно сделать вывод, что новые производные пиримидин-4-она БЛ0 и БЛ2 оказывают положительное влияние на показатели ауторегуляции церебральной гемодинамики и вазодилатирующую функцию эндотелия и превосходят по некоторым показателям препараты сравнения, что вызывает интерес к их дальнейшему исследованию с позиции оценки и минимизации рисков для здоровья человека.

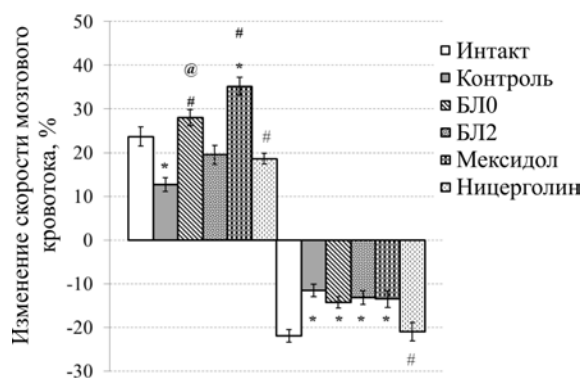


Рис. 3. Доля (%) изменения скорости мозгового кровотока на внутривенное введение АЦХ и L-NAME: \* – достоверно относительно интактной группы ( $p < 0,05$ ); # – достоверно относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ); @ – достоверно относительно группы, которая получала мексидол ( $p < 0,05$ )

### Список литературы

1. Vatter H., Konczalla J., Seifert V. Endothelin related pathophysiology in cerebral vasospasm: what happens to the cerebral vessels? // *Acta Neurochirurgica Supplementum*. – 2011. – Vol. 110. – P. 177–180.
2. Peterson E.C., Wang Z., Brits G. Regulation of Cerebral Blood Flow // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 823525. – 8 p. DOI: 10.1155/2011/823525
3. Time-dependent correlation of cerebral blood flow with oxygen metabolism in activated human visual cortex as measured by fMRI / A.L. Lin, P.T. Fox, Y. Yang, H. Lu, L.H. Tan, J.H. Gao // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 1, № 44. – P. 16–22.
4. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Изучение вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия сосудов головного мозга крыс на различных моделях его ишемического повреждения // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 5. – С. 264.
5. Котова О.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. – 2013. – № 32. – С. 64–70.
6. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Е.Г. Доркина, Г.Л. Снигур // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 14–25.
7. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Е.Г. Доркина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 10. – С. 14–16.
8. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2013. – № 2. – С. 80–84.
9. Воронков А.В., Лысенко А.С. Влияние хронической гемической гипоксии на функцию эндотелия и показатели ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2016. – № 4–5 (46). – С. 85–88.
10. Козловский В.И. Механизмы регуляции коронарного кровотока, опосредованной эндотелиальными сосудорасширяющими факторами: монография. – Гродно: Гр. ГМУ, 2011. – 216 с.
11. Оценка ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс самок при эндотелиальной дисфункции, вызванной недостаточностью половых гормонов / А.В. Воронков, Н.Г. Лавинский, А.В. Арльт, А.С. Лысенко // *Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей*. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 107–111.
12. ТОВАЖНЯНСКАЯ Е.Л., ДУБИНСКАЯ О.И., БЕЗУГЛАЯ И.О. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как фактор развития мозговых дисциркуляций при сахарном диабете 2-го типа // *Международный неврологический журнал*. – 2012. – Т. 50, № 4. – С. 43–47.
13. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain / B.R. Chen, M.G., Kozberg M.B. Bouchard, M.A. Shaik, E.M. Hillman // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – № 3. – P. e000787. DOI: 10.1161/JAHA.114.000787
14. Endothelial dysfunction in diabetes / A.S. De Vriese, T.J. Verbeuren, J. Van de Voorde, N.H. Lameire, P.M. Vanhoutte // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 130, № 5. – P. 963–974.
15. Влияние мексидола и сулодексида на уровень специфических маркеров развития эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным сахарным диабетом / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Г.Л. Снигур // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 14–16.
16. Влияние оксида азота на морфологию плаценты и активность плацентарных макрофагов при неосложненной беременности в эксперименте / А.С. Иванова, Л.П. Перетятко, В.И. Демидов, С.Б. Назаров // *Архив патологии*. – 2014. – № 4. – С. 35–38.
17. Влияние ницерголина на ауторегуляторные реакции сосудов мозга при гипоперфузионных нарушениях мозгового кровообращения / Т.Е. Онбыш, В.Е. Погорелый, Л.М. Макарова, Н.Е. Слюнькова // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов*. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2005. – Вып. 60. – С. 401–402.
18. Тюренков И.Н., Воронков А.В. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 49–51.

*Воронков А.В., Лысенко А.С., Бандура А.Ф. Влияние новых производных пиримидин-4-она на показатели ауторегуляции мозгового кровообращения и вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга крыс на фоне хронической гемической гипоксии // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 1. – С. 98–103. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.11*

## INFLUENCE EXERTED BY NEW PYRIMIDINE DERIVATIVES ON CEREBRAL CIRCULATION AUTO-REGULATION AND VASODILATING FUNCTION OF VESSELS ENDOTHELIUM IN RATS' BRAINS UNDER CHRONIC HEMIC HYPOXIA

**A.V. Voronkov, A.S. Lysenko, A.F. Bandura**

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, 11 Kalinina avenue, Pyatigorsk, 357532, Russian Federation

*Our research goal was to examine influences exerted by new pyrimidine derivatives coded as BL0 and BL2 on cerebral hemodynamics auto-regulation parameters and vasodilating function of vessels endothelium as risk factors causing ischemic and hemorrhagic strokes under chronic hemic hypoxia.*

*We performed an experiment on white Wistar rats to prove that endothelial dysfunction which evolves under chronic hemic hypoxia leads to disorders in endothelium-mediated mechanisms for cerebral circulation auto-regulation in rats. We modeled hypoxia in animals via granting them free access to 0.2 % sodium nitrite solution instead of ordinary drinking water. Endothelial dysfunction was confirmed as per disorders in vasodilatation and vasoconstriction reactions at intravenous introduction of acetyl choline (0.1 mg/kg) and methyl ether hydrochloride nitro-L-arginine (10 mg/kg). Cerebral blood flow speed was measured with MM-D-K-Minimax v.2.1. ultrasound Doppler. We assessed cerebral circulation auto-regulation as per compression test results which allowed us to calculate overshoot coefficient and auto-regulation power. Examined pyrimidine derivatives and comparison preparations were introduced orally 60 minutes prior to taking readings. Mexidol doses were calculated on the basis of interspecific recalculation of a maximum daily dose for a man. Nicergoline dose was taken as a most effective one as per literature data.*

*When new pyrimidine derivatives BL0 and BL2 are applied under chronic hemic hypoxia, it causes overshoot coefficient to grow authentically higher than in a negative control group but it doesn't exert any positive influence on collateral reserve parameter, namely auto-regulation power. BL0 and BL2 improve endothelium vasodilating function at intravenous acetylcholine introduction (0.1 mg/kg) and don't exert any influence on vasoconstricting function at L-NAME intravenous introduction (10 mg/kg). The examined substance BL0 has more apparent pharmacological effects thus exceeding the second substance BL2 and such comparison preparations as Mexidol and Nicergoline in some parameters.*

**Key words:** chronic hemic hypoxia, cerebral hemodynamics auto-regulation, new pyrimidine derivatives, Mexidol, Nicergoline, rats.

### References

1. Vatter H., Konczalla J., Seifert V. Endothelin related pathophysiology in cerebral vasospasm: what happens to the cerebral vessels? *Acta Neurochirurgica Supplementum*, 2011, vol. 110, pp. 177–180.
2. Peterson E.C., Wang Z., Brits G. Regulation of Cerebral Blood Flow. *International Journal of Vascular Medicine*, 2011, vol. 2011, Article ID 823525, 8 pages. DOI: 10.1155/2011/823525
3. Lin A.L., Fox P.T., Yang Y., Lu H., Tan L.H., Gao J.H. Time-dependent correlation of cerebral blood flow with oxygen metabolism in activated human visual cortex as measured by fMRI. *Neuroimage*, 2009, vol. 1, no. 44, pp. 16–22. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.029
4. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. Izuchenie vazodilatornykh funktsii endoteliya sudov golovnogo mozga krysa na razlichnykh modelyakh ego ishemiceskogo povrezhdeniya [The study of the vasodilating and antithrombotic function of the endothelium of brain vessels of rats in various models of ischemic injury]. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 5, pp. 264 (in Russian).
5. Kotova O.V. Distsirkulyatornaya entsefalopatiya: novye vozmozhnosti kombinirovannoi terapii [Circulatory encephalopathy: new opportunities of the combination therapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2013, no. 32, pp. 64–70 (in Russian).

© Voronkov A.V., Lysenko A.S., Bandura A.F., 2018

**Andrei V. Voronkov** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Pharmacological Department with Clinical Pharmacology course (e-mail: prohor.77@mail.ru; tel.: +7 (879) 332-92-66).

**Aleksandr S. Lysenko** – post-graduate student at Pharmacological Department with Clinical Pharmacology course (e-mail: a.s.lysenko@bk.ru; tel.: +7 (962) 42-42-161).

**Aleksandr F. Bandura** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, a lecturer at Pharmacy Organization and Economics Department (e-mail: alex\_paris@mail.ru; tel.: +7 (918) 824-34-07).

6. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A., Dorkina E.G., Snigur G.L. Antioksidantnaya terapiya endotelial'noi disfunktsii [Antioxidant therapy of endothelialdysfunction]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 2013, vol. 11, no. 1, pp. 14–25 (in Russian).

7. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsansi A.A., Dorkina E.G. Zavisimost' mezhdru antioksidantnym deistviem flavonoidov i ikh vliyaniem na vazodilatoruyushchuyu funktsiyu endoteliya v usloviyakh endotelial'noi disfunktsii [Relationship between the antioxidant effect of flavonoids and their effect on the vasodilating function of endothelium under endothelial dysfunction conditions]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2010, vol. 73, no. 10, pp. 14–16 (in Russian).

8. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A. Rol' endotelial'noi disfunktsii v razvitii sosudistykh oslozhnenii sakharnogo diabeta [Role of endothelial dysfunction in the development of vascular complications of diabetes]. *Patologicheskaya fiziologiya i ekspierimental'naya terapiya*, 2013, no. 2, pp. 80–84 (in Russian).

9. Voronkov A.V., Lysenko A.S. Vliyanie khronicheskoi gemicheskoi gipoksii na funktsiyu endoteliya i pokazateli autoregulyatsii tserebral'noi gemodinamiki u krysov [Influence of chronic hemic hypoxia on endothelial function and indicators of autoregulation of cerebral hemodynamics in rats]. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 2016, vol. 46, no. 4–5, pp. 85–88 (in Russian).

10. Kozlovskii V.I. Mekhanizmy regulyatsii koronarnogo krovotoka, oposredovannoi endotelial'nymi sosudorasshiryayushchimi faktorami: monografiya [Mechanisms for coronary blood flow regulation mediated with endothelial vasodilatory factors: monograph]. Grodno: Gr. GMU Publ., 2011, 216 p (in Russian).

11. Voronkov A.V., Lavinskii N.G., Arl't A.V., Lysenko A.S. Otsenka autoregulyatsii tserebral'noi gemodinamiki u krysov pri endotelial'noi disfunktsii, vyzvannoi nedostatochnost'yu polovykh gormonov [Assessment of cerebral haemodynamicautoregulation of female rats in condition of endothelium dysfunction caused by insufficiency of reproductive hormones]. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 107–111 (in Russian).

12. Tovazhnyanskaya E.L., Dubinskaya O.I., Bezuglaya I.O. Narushenie autoregulyatsii mozgovogo krovotoka kak faktor razvitiya mozgovykh distsirkulyatsii pri sakharnom diabete 2-gotipa [Autoregulation Disorders of Cerebral Blood Flow as a Factor of Cerebral Dycirculations Development at Diabetes Mellitus Type 2]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*, 2012, vol. 50, no. 4, pp. 43–47 (in Russian).

13. Chen B.R., Kozberg M.G., Bouchard M.B., Shaik M.A., Hillman E.M. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J. Am. Heart Assoc*, 2014, no. 3, e000787. DOI: 10.1161/JAHA.114.000787.

14. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J., Lameire N.H., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in diabetes. *British Journal of Pharmacology*, 2009, vol. 130, no. 5, pp. 963–974.

15. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A., Snigur G.L. Vliyanie meksidola i sulodeksida na uroven' spetsificheskikh markerov razvitiya endotelial'noi disfunktsii u zhivotnykh s ekspierimental'nym sakharnym diabedom [Effects of Mexidol and Sulodexide on the Level of Specific Markers of Endothelial Dysfunction in Animals with Experimental Diabetes Mellitus]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2012, vol. 75, no. 5, pp. 14–16 (in Russian).

16. Ivanova A.S., Peretyatko L.P., Demidov V.I., Nazarov S.B. Vliyanie oksida azota na morfologiyu platsenty i aktivnost' platsentarnykh makrofagov pri neoslozhnennoi beremennosti v ekspierimente [Effect of nitric oxide on the morphology of the placenta and the activity of placental macrophages during uncomplicated pregnancy in the experiment]. *Arkhivpatologii*, 2014, no. 4, pp. 35–38 (in Russian).

17. Onbysh T.E., Pogorelyi V.E., Makarova L.M., Slyun'kova N.E. Vliyanie nitsergolina na autoregulyatornye reaktzii sosudov mozga pri gipoperfuzionnykh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya [Impacts exerted by Nicergoline on cerebral vessels auto-regulatory functions under hypoperfusional disorders in cerebral circulation]. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii: sbornik nauchnykh trudov [Development, examination, and marketing of new pharmaceuticals: scientific works collection]*. Pyatigorsk, Pyatigorskaya GFA Publ., 2005, vol. 60, pp. 401–402 (in Russian).

18. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V. Metodicheskii podkhod k otsenke endotelial'noi disfunktsii v ekspierimente [A new methodological approach to the experimental estimation of endothelial dysfunction]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2008, vol. 71, no. 1, pp. 49–51 (in Russian).

Voronkov A.V., Lysenko A.S., Bandura A.F. Influence exerted by new pyrimidine derivatives on cerebral circulation auto-regulation and vasodilating function of vessels endothelium in rats' brains under chronic hemic hypoxia. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 1, pp. 98–103. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.11.eng

Получена: 17.01.2018

Принята: 12.03.2018

Опубликована: 30.03.2018