



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G09B 23/28 (2019.08); A61K 31/165 (2019.08); A61P 9/10 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019130731, 30.09.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.09.2019Дата регистрации:
24.01.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.09.2019

(45) Опубликовано: 24.01.2020 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", ОИС, Цурикова Наталья Дмитриевна

(72) Автор(ы):

Авдеева Наталья Викторовна (RU),
Покровский Михаил Владимирович (RU),
Корокин Михаил Викторович (RU),
Пересыпкина Анна Александровна (RU),
Покровский Владимир Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2678977 C1, 05.02.2019.АВДЕЕВА Н.В. Изучение механизма действия
фармацевтической субстанции Рапиталам in
vivo. Кубанский научный медицинский
вестник, 25.02.2019, т.26, N1, с.18-27. АВДЕЕВА
Н.В., ПОКРОВСКИЙ М.В., КОРОКИН М.В.
Исследование некоторых аспектов
мутагенного действия фармацевтической
субстанции лекарственного средства -
Рапиталам. (см. прод.)

(54) Способ коррекции ишемии головного мозга субстанцией рапиталама в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и неврологии, и может быть использовано для лечения ишемии головного мозга. Способ включает воспроизведение четырехсосудистой модели ишемии головного мозга путем коагуляции двух вертебральных артерий и временной окклюзии двух общих сонных артерий. При этом крысам-самцам линии Wistar внутрибрюшинно вводят субстанцию рапиталама в дозе 10 мг/кг за 30 мин до моделирования

патологии в первый день эксперимента и после моделирования ишемии головного мозга ежедневно в течение 14 суток. Способ обеспечивает выраженную коррекцию ишемии головного мозга путем направленного действия рапиталама на mGluR4 рецепторы, в результате чего происходит ингибирование продукции глутамата в черной субстанции, защита от глутамат-опосредованной эксайтотоксичности и угнетение воспалительных эффектов. 4 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

Современные проблемы науки и образования, 2017, N3 [он-лайн], [найдено 21.11.2019]. Найдено из Интернет:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=26399>. BOSSI S., HELLERINGER R., GALANTE M. ET AL. A Light-Controlled Allosteric Modulator Unveils a Role for mGlu4 Receptors During Early Stages of Ischemia in the Rodent Cerebellar Cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, November 2018, vol.12, article 449. DOMIN H., PRZYKAZA L., JANTAS D. ET AL. Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology*, 2016 Mar, vol.102, pp.276-294. MOYANOVA SG, MASTROIACOVO F. ET AL. Protective role for type 4 metabotropic glutamate receptors against ischemic brain damage. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 2011 Apr., 31(4), pp.1107-1118.

R U 2 7 1 1 9 0 6 C 1

R U 2 7 1 1 9 0 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

G09B 23/28 (2019.08); A61K 31/165 (2019.08); A61P 9/10 (2019.08)(21)(22) Application: **2019130731, 30.09.2019**(24) Effective date for property rights:
30.09.2019Registration date:
24.01.2020

Priority:

(22) Date of filing: **30.09.2019**(45) Date of publication: **24.01.2020** Bull. № 3

Mail address:

**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
OIS, Tsurikova Natalya Dmitrievna**

(72) Inventor(s):

**Avdeeva Natalia Viktorovna (RU),
Pokrovskii Mikhail Vladimirovich (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Peresypkina Anna Aleksandrovna (RU),
Pokrovskii Vladimir Mikhailovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)****(54) METHOD FOR CORRECTION OF CEREBRAL ISCHEMIA WITH RAPITALAM SUBSTANCE IN EXPERIMENTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to experimental pharmacology and neurology, and can be used for treating cerebral ischemia. Method involves reproducing a four-vessel model of cerebral ischemia by coagulation of two vertebral arteries and temporary occlusion of two common carotid arteries. Wistar male rats are intraperitoneally injected with the substance of Rapitalam 10 mg/kg 30 minutes prior to modeling the

pathology on the first day of the experiment and after simulating cerebral ischemia daily for 14 days.

EFFECT: method provides marked cerebral ischemia correction by targeted action of Rapitalam on mGluR4 receptors, resulting in inhibition of production of glutamate in a black substance, protection from glutamate-mediated excitotoxicity and suppression of inflammatory effects.

1 cl, 4 tbl, 1 ex

RU 2 711 906 C1

RU 2 711 906 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и неврологии.

По известным литературным источникам - увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} является результатом избыточного накопления глутамата во внеклеточном пространстве. Гибель нейронов происходит после последовательности биохимических реакций, которая получила название эксайтотоксичности. За этим следует дисбаланс между глутаматергическим возбуждением и ГАМК-эргическим торможением. В результате несвоевременной активации тормозных механизмов продолжается накопление внеклеточного глутамата, гибель нейронов, что приводит к более тяжелым проявлениям ишемии головного мозга [Domin H, Przykaza L, Jantas D, Kozniowska E, Boguszewski PM, Smialowska M (2016) Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology* 102: 276-294].

Наиболее вероятными механизмами нейропротекции являются ингибирование продукции глутамата в черной субстанции, что в свою очередь защищает от глутаматопосредованной эксайтотоксичности и снижение воспалительных эффектов [Avdeeva NV, Sidorova SA, Gudyrev OS, Osipova OA, Golubev IV (2019) Mechanism of neuroprotective effect of mGluR4 agonists. *Research Results in Pharmacology* 5(2): 43-47].

Предполагается, что препараты, влияющие на mGluR4 рецепторы, имеют потенциал при лечении болезни Паркинсона, аутизма и мозжечковой атаксии [Power EM, Empson RM (2014) Functional contributions of glutamate transporters at the parallel fibre to Purkinje neuron synapse-relevance for the progression of cerebellar ataxia. *Cerebellum and Ataxias* 1: 3]. В галоперидоловой и резерпиновой моделях паркинсонизма введение агонистов mGluR4 приводило к уменьшению симптомов [Niswender CM, Conn PJ (2010) Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 50: 295-322].

Актуальным является поиск высокоэффективных препаратов для лечения ишемии головного мозга [Спасов А.А., Федорчук В.Ю., Гурова Н.А. и др. Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014; 4: 39-45]. Перспективным представляется исследование субстанции рапиталама для коррекции ишемии головного мозга в эксперименте в лечебных целях, являющегося модулятором mGluR4 рецепторов. Рапиталам представляет собой N-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,6-dihydro-4-methoxy-1-(2-methylphenyl)-6-oxo-3-pyridazinecarboxamide, $C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ [Авдеева, Н.В. Исследование некоторых аспектов мутагенного действия фармацевтической субстанции лекарственного средства - Рапиталам. Авдеева Н.В., Корокин М.В., Покровский М.В. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 3. С. 136].

Известен способ коррекции тремора в эксперименте (патент на изобретение RU 2678977, публ.05.02.2019), включающий однократное ежедневное внутрижелудочное введение крысам корригирующего агента в дозе 10 мг/кг в течение 10 дней, а в последний день эксперимента однократное внутривентрикулярное введение оксотреморина в дозе 1,5 мг/кг в объеме 0,5 мл/кг через 30 минут после введения корригирующего агента. При этом в качестве корригирующего агента используют субстанцию лекарственного средства Рапиталам, который является модулятором mGluR4 рецепторов. Изобретение приводит к выраженной коррекции оксотреморин-индуцированного тремора, подтверждаемой длительностью латентного периода и тремора, суммарной оценкой выраженности тремора в баллах и процентом животных с тремором в группе, с учетом его длительности.

В данном изобретении отсутствует информация о возможности коррекции ишемии головного мозга субстанцией рапиталама в эксперименте.

Известен способ профилактики церебральной ишемии (патент на изобретение RU 2696203, публ.31.07.2019), включающий воспроизведение четырехсосудистой модели патологии и введение крысам-самцам линии Wistar 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазолия глицилглицина в дозе 50 мг/кг, который вводят однократно за 60 минут до эксперимента внутрижелудочно через зонд в качестве прекодиционирующего агента, а через 60 минут проводят моделирование церебральной ишемии путем коагуляции двух вертебральных артерий и временной окклюзии двух общих сонных артерий.

Основным недостатком способа является то, что в нем описана только профилактика церебральной ишемии путем прекодиционирования 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазолия глицилглицином на крысах линии Wistar и нет данных по коррекции 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазолия глицилглицином ишемических повреждений головного мозга после моделирования патологии (посткодиционирование), что гораздо чаще встречается в практике. Помимо этого, не приведены данные по применению 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазолия глицилглицина для лечения церебральной ишемии.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции ишемии головного мозга субстанцией рапиталама в эксперименте, обладающего направленным действием на mGluR4 рецепторы, основанным на ингибировании продукции глутамата в черной субстанции, которая в свою очередь защищает от глутамат-опосредованной эксайтотоксичности и снижении воспалительных эффектов [Avdeeva NV, Sidorova SA, Gudyrev OS, Osipova OA, Golubev IV (2019) Mechanism of neuroprotective effect of mGluR4 agonists. Research Results in Pharmacology 5(2): 43-47].

Задачей предлагаемого изобретения является создание эффективного способа коррекции ишемии головного мозга субстанцией рапиталама в эксперименте, являющегося модулятором mGluR4 рецепторов.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ коррекции ишемии головного мозга субстанцией рапиталама в эксперименте, включающий воспроизведение четырехсосудистой модели ишемии головного мозга путем коагуляции двух вертебральных артерий и временной окклюзии двух общих сонных артерий и введение крысам-самцам линии Wistar фармакологического агента, причем в качестве фармакологического агента используют субстанцию рапиталама в дозе 10 мг/кг, вводимую внутрибрюшинно за 30 мин. до моделирования патологии в первый день эксперимента и после моделирования ишемии головного мозга ежедневно внутрибрюшинно в течение 14 суток суммарно.

Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что:

- в качестве церебропротектора с лечебной целью вводят субстанцию рапиталама, являющегося модулятором mGluR4 рецепторов.
- эффективность субстанции оценивается всесторонне: исследуются неврологический дефицит животного, поведенческие реакции, уровень двух специфических маркеров повреждения головного мозга S100b и NSE.
- с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) производится контроль правильно выполненной модели патологии.
- способ приводит к выраженной коррекции ишемических повреждений головного мозга в эксперименте на крысах-самцах линии Wistar при выбранном режиме введения субстанции рапиталама.

Способ обеспечивает выраженную коррекцию ишемии головного мозга путем направленного действия рапиталама на mGluR4 рецепторы, в результате чего происходит

ингибирование продукции глутамата в черной субстанции, защита от глутамат-опосредованной эксайтотоксичности и угнетение воспалительных эффектов.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эксперимент выполнен на 40 половозрелых самцах крыс линии Wistar 5-6-месячного
5 возраста массой 180-210 г. Содержание животных соответствовало всем правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований на территории РФ. Животные содержались в стандартных условиях, соответствующих санитарным правилам (№ 1045-73), утвержденным МЗ СССР 06.04.73 г. по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и ГОСТ Р 53434-
10 2009. Вивисекцию проводили по этическим принципам обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No.123».

В эксперимент вошло 4 группы крыс: 1) интактные (n=10), 2) ложнооперированные (n=10), 3) с тотальной церебральной ишемией (n=10), 4) с тотальной церебральной
15 ишемией и введением рапиталама в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно за 30 мин. до моделирования патологии в первый день эксперимента и после моделирования церебральной ишемии ежедневно в течение 14 суток (n=10).

Наркотизацию животных выполняли внутрибрюшинным введением золетила 60 мг/кг и хлоралгидрата 150 мг/кг.

20 Все эксперименты были выполнены в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств при нарушениях мозгового кровообращения. В работе была использована модель патологии, при которой осуществляли временную окклюзию двух общих сонных артерий на 4 минуты, с предварительной коагуляцией двух вертебральных артерий. Оценка адекватности
25 выполнения окклюзии артерий, кровоснабжающих мозг, осуществлялась с помощью регистрации электрической активности головного мозга животного на приборе Biopac Systems Inc. MP150 EEG100C [Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury / Martynova O. V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. - 2017. - Vol.3, №3. - P. 20-36].

30 Метод осуществляли при помощи программы AcqKnowledge 4.2. Критерием правильно выполненной методики являлось уменьшение амплитуды ЭЭГ.

Протокол исследования включал следующие этапы: моделирование ишемии головного мозга; оценку ЭЭГ животного; оценку поведенческих реакций (до моделирования патологии и на 2, 7 и 14 сут. после моделирования патологии);
35 неврологического дефицита на 1, 3, 7 и 14 сут после моделирования патологии; определение уровня S100b и NSE на 3 сутки после моделирования патологии.

О выраженности церебропротекторного эффекта судили по тяжести неврологического дефицита, поведенческого статуса, уровню специфических маркеров повреждения головного мозга S100b и NSE.

40 Для всех данных была применена описательная статистика. Полученные данные проверены на нормальность распределения. С помощью критерия Шапиро-Уилка определяли тип распределения. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR).

45 Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Для оценки неврологического статуса крыс использовали несколько методов:

1. Балльную шкалу оценки инсульта McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной, результаты которой представлены в таблице 1. Внутри группы крыс с признаками неврологического дефицита подразделяли на животных с легкой, средней и тяжелой симптоматикой неврологического дефицита. Если у животного присутствовало несколько признаков неврологического дефицита, то баллы суммировали. За контроль принимали данные, полученные от животных с тотальной ишемией головного мозга. При оценке выраженности неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной на первые сутки после моделирования патологии в контрольной группе наблюдался неврологический дефицит средней степени тяжести ($2,73 \pm 0,14$ балла). У животных регистрировались вялость и замедленность движений, тремор, наличие полуптозов и птозов глаз, слабость конечностей, манежные движения, паралич задней левой лапы. В группе с введением субстанции рапиталама на первые сутки после моделирования ишемии выявлено достоверно более низкое значение неврологического дефицита, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В группе с введением субстанции рапиталама на 3 сутки значение достоверно отличалось от контрольной группы ($p < 0,05$). В контрольной группе на 7 и 14 сутки сохранялся паралич задней левой конечности и полуптоз, птоз правого глаза. В группе с введением рапиталама на 7 и 14 сутки сохранялся лишь полуптоз правого глаза. Активность животных нарастала более стремительно в группе с рапиталамом.

Таблица 1

Влияние субстанции рапиталама на динамику тяжести неврологических нарушений по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной при коррекции ишемии головного мозга в эксперименте, баллы ($M \pm m$; $n=10$)

Период	Группы			
	Интактные	Ложнооперированные	Контроль	Коррекция рапиталамом, 10 мг/кг
1 сут	0	0	$2,73 \pm 0,14$	$1,53 \pm 0,26^*$
3 сут	0	0	$1,28 \pm 0,19$	$0,88 \pm 0,35^*$
7 сут	0	0	$0,85 \pm 0,30$	$0,68 \pm 0,26$
14 сут	0	0	$0,51 \pm 0,24$	$0,36 \pm 0,22$

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой животных.

При анализе поведенческих реакций крыс с введением рапиталама в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)» выявлено, что животные ведут себя активнее, чем крысы контрольной группы. Уже на 2 сутки эксперимента в группе с введением рапиталама наблюдается статистически значимые изменения следующих параметров: снижение времени пребывания в тёмном рукаве ПКЛ, увеличение времени пребывания животных в светлом рукаве ПКЛ, увеличение количества стоек. Количество свешиваний в ПКЛ достоверно увеличивалось на 2 сутки эксперимента в группах с введением рапиталама в дозе 10 мг/кг по сравнению со значениями контрольной группы ($p < 0,05$). На 7-е и 14-е сутки наблюдается статистически значимое улучшение всех изучаемых параметров в группе с рапиталамом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Влияние субстанции рапиталама на поведенческую активность животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» при коррекции ишемии головного мозга в эксперименте ($M \pm m$; $n=10$)

Критерий	Период	Группы			
		Интактные	Ложнооперированные	Контроль	Коррекция рапиталамом, 10 мг/кг
5 Темный рукав, t	2 сут.	153,2±2,0	154,1±2,2	169,4±1,5	158,6±1,7*
	7 сут.	153,2±1,8	153,6±1,7	165,6±2,4	155,8±2,4*
	14 сут.	154,5±1,8	155,5±2,0	164,8±2,6	158,6±1,7*
Светлый рукав, t	2 сут.	23,8±1,7	24,1±1,5	11,6±1,7	18,2±0,8*
	7 сут.	23,8±1,5	23,4±1,3	12,7±1,0	20,5±1,2*
	14 сут.	22,8±1,6	22,2±1,4	13,7±1,3	21,5±1,0*
10 Стойки, шт.	2 сут.	10,0±0,5	10,4±0,8	4,6±0,33	7,1±0,3*
	7 сут.	9,9±0,6	9,2±0,6	5,3±0,2	8,0±0,4*
	14 сут.	9,8±0,7	9,4±0,8	5,6±0,3	8,7±0,4*
Свешивания, шт.	2 сут.	4,8±0,4	4,8±0,5	1,5±0,3	2,0±0,2*
	7 сут.	4,9±0,2	4,6±0,3	1,7±0,2	2,9±0,3*
	14 сут.	5,0±0,5	5,2±0,4	1,8±0,2	3,9±0,5*

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой животных.

Результаты теста актиметрии представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние субстанции рапиталама на поведенческую активность животных в тесте актиметрии при коррекции ишемии головного мозга в эксперименте ($M \pm m$; $n=10$)

Критерий	Период	Группы			
		Интактные	Ложнооперированные	Контроль	Коррекция рапиталамом, 10 мг/кг
25 Общая активность, у.е.	2 сут.	940,07 ±25,94	932,11 ±22,03	410,41 ±27,9	453,20 ±18,86
	7 сут.	945,83 ±18,77	941,15 ±17,01	414,56 ±25,87	459,69 ±23,76
	14 сут.	943,80 ±19,6	932,46 ±13,5	419,9 ±13,0	490,4 ±14,2*
30 Стериотипы движения, у.е.	2 сут.	77,02 ±2,82	75,05 ±2,99	29,47 ±2,75	35,65 ±3,35*
	7 сут.	77,26 ±1,45	78,56 ±3,09	30,41 ±2,28	41,13 ±3,04*
	14 сут.	78,0 ±2,8	78,9 ±2,5	30,9 ±1,8	45,3 ±2,1*
35 Макси-мальная скорость, у.е.	2 сут.	43,18 ±2,18	44,67 ±3,02	22,25 ±2,45	26,71 ±3,34
	7 сут.	43,62 ±2,53	41,32 ±2,88	22,78 ±2,39	30,94 ±2,36*
	14 сут.	43,74 ±1,61	44,05 ±2,63	22,81 ±2,04	35,19 ±2,71*
40 Общая дистанция, у.е.	2 сут.	2220,4 ±101,1	2206,8 ±98,2	772,17 ±31,01	805,97 ±23,75
	7 сут.	2289,8 ±120,9	2198,1 ±114,1	774,0 ±25,5	846,6 ±29,7*
	14 сут.	2329,9 ±182,5	2300,3 ±167,5	780,4 ±18,4	1671,0 ±180,7*
45 Время отдыха, у.е.	2 сут.	89,81 ±5,39	91,09 ±6,90	196,39 ±6,08	157,08 ±4,73*
	7 сут.	89,8 ±3,5	90,8 ±3,7	190,3 ±4,7	149,6 ±5,6*
	14 сут.	89,8 ±4,0	89,8 ±4,2	185,0 ±6,4	120,9 ±7,2*

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой животных.

В связи с тем, что оптимальная концентрация S100b и NSE наблюдается во временном промежутке с 24 часов до 72 часов, кровь брали на 3-и сутки после моделирования патологии. Результаты исследования на биохимические маркёры повреждения головного

мозга представлены в таблице 4.

Таблица 4

Влияние субстанции рапиталама на концентрацию биохимических маркёров повреждения головного мозга в крови крыс при коррекции ишемии головного мозга в эксперименте ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы			
	Интактные	Ложнооперированные	Контроль	Коррекция рапиталамом, 10 мг/кг
S100b мкг/л	0,725±0,17	0,698±0,14	1,981±0,21	0,660±0,07*
NSE нг/мл	0,364±0,10	0,301±0,08	0,541±0,11	0,252±0,04*

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой животных.

Таким образом, в предлагаемом способе введение субстанции рапиталама в дозе 10 мг/кг внутривентриально за 30 мин. до моделирования патологии в первый день эксперимента и после моделирования ишемии головного мозга ежедневно в течение 14 суток в лечебных целях приводит к выраженной коррекции ишемии головного мозга.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции ишемии головного мозга субстанцией рапиталама в эксперименте, включающий воспроизведение четырехсосудистой модели ишемии головного мозга путем коагуляции двух вертебральных артерий и временной окклюзии двух общих сонных артерий и введение крысам-самцам линии Wistar фармакологического агента, отличающийся тем, что в качестве фармакологического агента используют субстанцию рапиталама в дозе 10 мг/кг, вводимую внутривентриально за 30 мин до моделирования патологии в первый день эксперимента и после моделирования ишемии головного мозга ежедневно внутривентриально в течение 14 суток суммарно.

30

35

40

45