

## МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРХНЕГО ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС

*А.В. Воронков, А.С. Лысенко*

Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11  
E-mail: a.s.lysenko@bk.ru

Основной задачей феномена ауторегуляции мозгового кровообращения является поддержание постоянной скорости мозгового кровотока при изменениях системного артериального давления в диапазоне от 50 мм рт. ст. до 150 мм рт. ст. Для изучения данного явления существует два подхода: динамический и статический. Известно, что динамический подход изучения ауторегуляции может при помощи расчетных показателей косвенно охарактеризовать данный феномен, а описанные статические методы только нижний предел ауторегуляции мозгового кровотока. **Целью исследования** явилась разработка метода определения значения давления в точке «срыва» верхнего предела ауторегуляции церебральной гемодинамики. **Материалы и методы.** Эксперимент был выполнен на крысах самцах 200–250 г линии Wistar, содержащихся в стандартных условиях вивария. Суть метода установления верхней точки «срыва» ауторегуляторных механизмов мозгового кровообращения заключается в нагнетании при помощи перистальтического насоса крови из бедренной артерии в обе сонные, контролируя при этом давление и скорость мозгового кровотока. Во избежание потери крови в результате перераспределения кровотока перевязывали наружные сонные артерии. Давление измеряли прямым методом. Так как давление создается сопротивлением сосудов головного мозга, то его можно измерить в месте входа специально смоделированных катетеров в сонные артерии. Скорость мозгового кровотока измеряли ультразвуковым доплерографом, используя программу ММ-Д-К-MinimaxDoppler v.2.1. Для установления возможности использования данного метода в изучение влияния веществ на ауторегуляцию мозгового кровообращения был изучено влияние ницерголина на данный феномен. Препарат вводили в виде суспензии интрагастрально крысам за 1 час до снятия показаний. **Результаты и обсуждение** эксперимента показали, что у интактных крыс точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции была зафиксирована на  $165,0 \pm 3,4$  мм рт. ст. ( $M \pm m$ ). Статистическая обработка полученных данных свидетельствует о нормальности распределения полученной выборки и валидности разработанного метода. Введение ницерголина привело к увеличению давления при котором наблюдался «срыв» механизмов ауторегуляции до  $181,7 \pm 4,7$  мм рт. ст., что было достоверно выше значений интактной группы. **Заключение.** В результате эксперимента на крысах самцах была разработана валидная методика определения значения кровяного давления в верхней точке «срыва» ауторегуляции церебральной гемодинамики и установлено, что ницерголин сдвигает границу функционирования феномена ауторегуляции к более высоким значениям.

**Ключевые слова:** ауторегуляции церебральной гемодинамики, верхний предел, динамическая ауторегуляция, статическая ауторегуляция, точка «срыва», ницерголин

**Для цитирования:**

А.В. Воронков, А.С. Лысенко  
МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРХНЕГО  
ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО  
КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС.  
Фармация и фармакология. 2018;6(5):488-498  
**DOI:** 10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498  
© А.В. Воронков, А.С. Лысенко, 2018

**For citation:**

A.V. Voronkov, A.S. Lysenko  
METHOD FOR DETERMINING THE UPPER  
LIMIT OF CEREBRAL AUTOREGULATION  
IN RATS.  
Pharmacy & Pharmacology. 2018; 6(5):488-498 (In Russ)  
**DOI:** 10.19163/2307-9266-2018-6-5-488-498

## METHOD FOR DETERMINING THE UPPER LIMIT OF CEREBRAL AUTOREGULATION IN RATS

A.V. Voronkov, A.S. Lysenko

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532  
E-mail: a.s.lysenko@bk.ru

The main objective of the phenomenon of cerebral autoregulation is to maintain a constant cerebral blood flow rate with changes in systemic arterial pressure in the range of 50 mmHg up to 150 mmHg. To study this phenomenon, there are two approaches: dynamic and static. The dynamic approach is known to the study autoregulation, can indirectly characterize this phenomenon with the help of calculated indicators, and the described static methods can characterize only the lower limit of autoregulation of cerebral blood flow. **The aim** of the study was to develop a method for determining the value of pressure at the “breakdown” point of the upper limit of cerebral hemodynamics autoregulation. **Materials and methods.** The experiment was carried out on male rats of the Wistar line weighing 200–250 g, kept in standard vivarium conditions. The essence of the method of establishing the upper “breakdown” point of the autoregulatory mechanisms of cerebral circulation is pumping blood from the femoral artery to both carotid arteries by means of a peristaltic pump, while controlling the pressure and cerebral blood flow velocity. In order to avoid blood loss as a result of blood flow redistribution, external carotid arteries were ligated. The pressure was measured by the direct method. Since the pressure is created by the resistance of the cerebral vessels, it can be measured at the entrance by specially modeled carotid catheters. Cerebral blood flow velocity was measured by an ultrasound doppler scanner using MDK-Minimax Doppler v. 2.1 program. To establish the possibility of using this method in the study of the influence of substances on the autoregulation of cerebral circulation, the effect of nicergoline on this phenomenon was studied. The drug was administered as a suspension intragastrally to rats 1 hour before metering. **The results and discussion** of the experiment showed that in intact rats the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation was recorded at  $165.0 \pm 3.4$  mmHg ( $M \pm m$ ). Statistical processing of the obtained data indicates the normal distribution of the sample and the validity of the developed method. The introduction of nicergoline led to the increase in pressure at which there was a “breakdown” of the autoregulation mechanisms to  $181.7 \pm 4.7$  mmHg, which was significantly higher than the values of the intact group. **Conclusion.** As a result of the experiment on male rats, a valid method was developed for determining the blood pressure value at the highest point of “breakdown” of cerebral hemodynamics autoregulation and it was established that nicergoline shifts the functioning limit of the autoregulation phenomenon to higher values.

**Keywords:** cerebral hemodynamic autoregulation, upper limit, dynamic autoregulation, static autoregulation, «breakdown» point, nicergoline

**ВВЕДЕНИЕ.** Особенностью кровоснабжения головного мозга является феномен ауторегуляции, который играет ключевое значение в поддержание постоянного перфузионного давления в сосудах мозга при изменяющемся системном артериальном давлении в диапазоне от 50 мм рт. ст. до 150 мм рт. ст. [1–4]. Для изучения данного феномена и влияние на него различных лекарственных средств существует два метода: динамический и статический [5, 6]. Динамический метод впервые был описан Rune Aaslid et al. в 1989 году [7]. В дальнейшем время этот метод получил признание ученых всего мира и применяется повсеместно [8–10]. Суть метода заключается в измерении не границ ауторегуляции, а расчетных показателей, характеризующих этот феномен [11]. Примерами могут служить компрессионный тест, ингаляции газами, тест с задержкой дыхания, манжетный тест и т.д. [12–14]. В результате проведения данные манипуляции позволяют математически рассчитать коэффициенты характеризующие состояние системы ауторегуляции церебральной гемодинамики. Статический метод был открыт гораздо раньше динамического, его суть заключается в изучении не пара-

метров, характеризующих систему саморегуляции, а границ, в пределах которых эта система способна функционировать, удовлетворяя потребности головного мозга в кислороде и питательных веществах [15]. Для определения нижнего предела ауторегуляции используются множество методик основанных на снижении артериального давления путем порционного забора крови из системы кровообращения и измерения скорости мозгового кровотока различными методиками: ингаляции закиси азота, водородный клиренс, внутривенное введение радионуклеидов ( $^{133}\text{Xe}$ ), ультразвуковая доплерография, лазерная доплерография и т.д. [16, 17]. Однако современных методов определения верхнего предела ауторегуляции в известной нам литературе обнаружено не было.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – разработка метода определения верхнего предела ауторегуляции церебральной гемодинамики.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Животные.** Разработка метода была проведена на крысах самцах линии Wistar массой 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Условия содержания животных соответствовали

требованиям постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Манипуляция с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986) и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). Все манипуляции соответствовали национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

**Метод.** Для установления точного значения давления, которое будет соответствовать верхней точке «срыва» ауторегуляции церебральной гемодинамики осуществлялся ряд операционных вмешательств. Крысам под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг) проводили трепанацию черепа в проекции средней мозговой артерии для контроля скорости мозгового кровотока и катетеризировали (катетер Flexicat APXMED G24) правую бедренную артерию. Затем проводили перевязку обеих наружных сонных арте-

рий, чтобы избежать потери крови во время перераспределения кровотока. При этом обе общие сонные артерии катетеризировали специально смоделированными трубками по направлению к голове. Далее при помощи силиконовой трубки, кранов для инфузионной терапии и мониторинга (Discofix<sup>®</sup>– B|BRAUN) и специально смоделированных муфт соединяли катетер (стоящий в бедренной вене) и трубки (стоящие в сонных артериях). Саму силиконовую трубку пропускали через перистальтический насос Ismatec IP Peristaltic Pump. Вся система трубок заполнялась раствором гепарина (5000 МЕ/мл) в соотношении 1/10 на физиологическом растворе. Таким образом, воспроизведенная система позволяет изменять давление кровотока в сонных артериях, регулируя количество оборотов барабана насоса. А так как давление в системе зависит от сопротивления сосудов головного мозга, то измерить его можно на месте соединения силиконовой трубки и трубок, стоящих в сонных артериях, куда и подключался манометр. Контроль скорости мозгового кровообращения осуществляли при помощи ультразвукового доплерографа, ММ-Д-К-MinimaxDoppler v.2.1. (Санкт-Петербург, Россия). Полученная система позволяет исследователю регулировать давление в сонных артериях, которое не зависит от системного артериального давления, и наблюдать при этом изменения скорости мозгового кровотока (рис. 1).

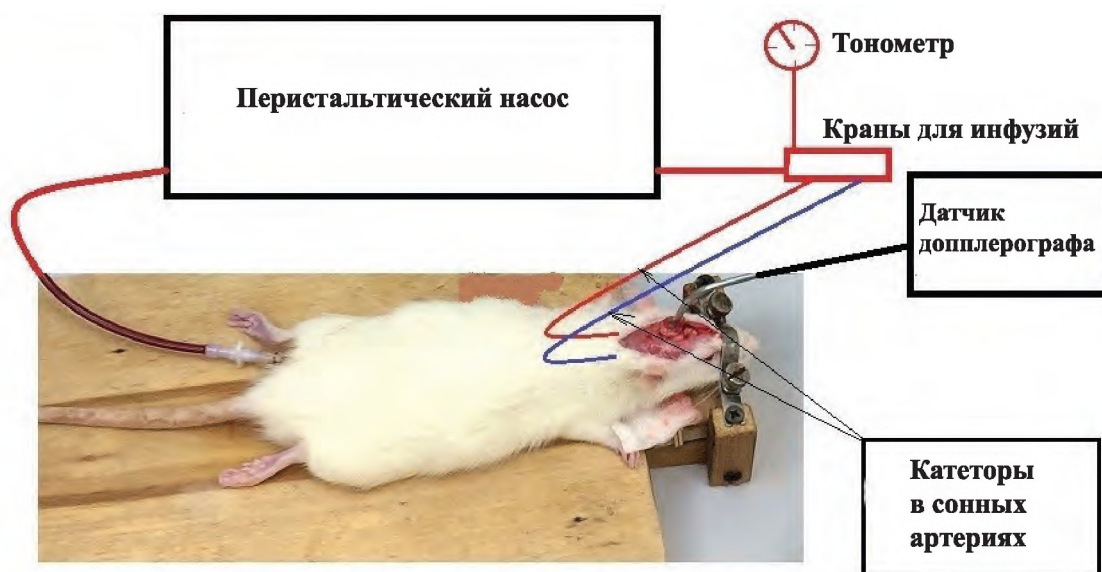


Рисунок 1 – Схема установки для определения верхнего предела ауторегуляции у крыс (фото автора)

Для определения возможности использования данного метода в изучение влияния биологически активных веществ на систему ауторегуляции церебральной гемодинамики было выполнено исследование влияния ницерголина на этот феномен. Ницерголин вводили животным в виде суспензии интрагастрально за 1 час до эксперимента в дозе 10 мг/кг. Выбор препарата был обоснован его влиянием на саморегуляцию мозгового кровообращения согласно литературным данным [18].

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку данных проводили при помощи программы StatPlus2009.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В результате определения точки «срыва» верхнего предела ауторегуляции по разработанной нами методике мы столкнулись с одной проблемой, даже имея цифровые значения зависимости скорости мозгового кровотока от давления, определить точку верхнего предела ауторегуляции не возможно (таб. 1).



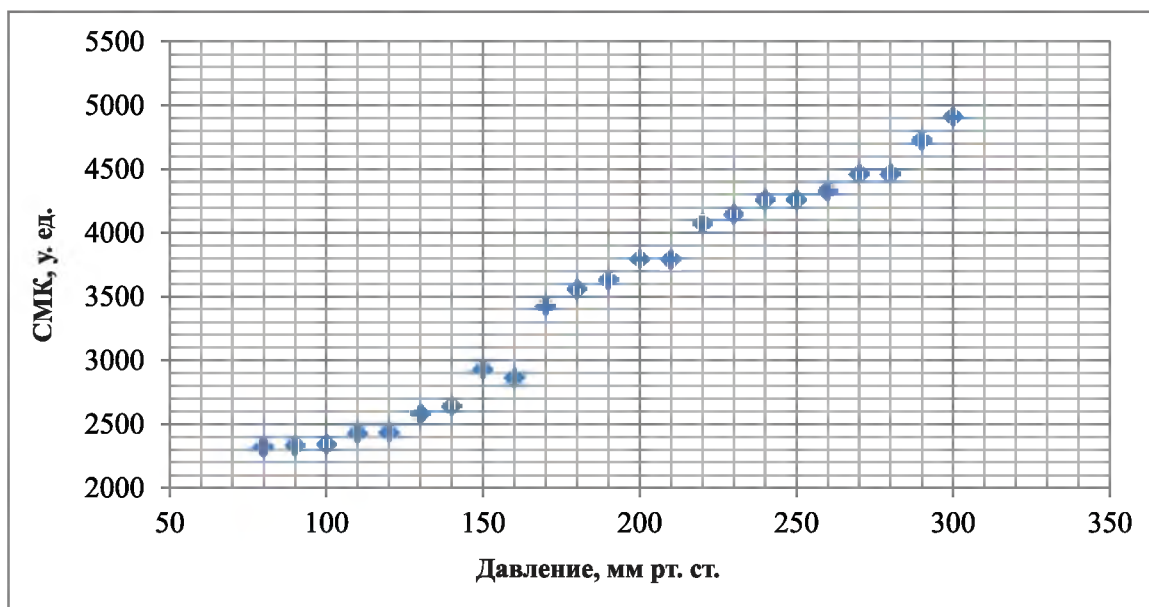
**Таблица 1 – Зависимость скорости мозгового кровотока от давления, первичные данные по интактной крысе**

Давление, мм рт. ст.	СМК, у.е.	Давление, мм рт. ст.	СМК, у.е.
80	2321	200	3795
90	2331	210	3793
100	2341	220	4074
110	2430	230	4146
120	2433	240	4262
130	2582	250	4262
140	2641	260	4329
150	2930	270	4462
160	2865	280	4462
170	3429	290	4727
180	3561	300	4914
190	3631		

Примечание: СМК – скорость мозгового кровотока

Как видно из таб. 1 однозначно сказать, в какой момент произошел «срыв» ауторегуляторных механизмов нельзя, поэтому нами было решено перейти к графической обра-

ботке (рис. 2), но и этот вариант позволяет лишь определить диапазон значений давления, в котором наблюдается резкое увеличение скорости мозгового кровотока.



Примечание: СМК – скорость мозгового кровотока

**Рисунок 2 – График зависимости скорости мозгового кровообращения от давления у интактного животного**

На рис. 2 видно, что точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции находится в диапазоне давления от 150 мм рт. ст. до 170 мм рт. ст., что выразилось в резком увеличении скорости мозгового кровотока. Для того, чтобы точно определить значение давления при котором механизмы ауторегуляции не смогли компенсировать увеличивающее-

ся давление, нами был предложен математический подход. Если применить метод численного дифференцирования функции и по полученным данным построить дифференциальный график, то можно точно определить значение давления в системе, при котором феномен ауторегуляции уже не срабатывает (рис. 3).



Примечание:  $\Delta U$  – разность между последовательными измерениями СМК;  
 $\Delta P$  – разность между последовательными точками давления

Рисунок 3 – Дифференциальный график, построенный по первичным данным, полученным от интактной крысы

На рис. 3 видно, что максимальный пик дифференциальной кривой соответствует давлению 170 мм рт. ст.,

таким образом, и точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции будет соответствовать этому значению давления.

Таблица 2 – Значения некоторых параметров описательной статистики

Уровень значимости (альфа)	0,5%
Размер выборки	10
Среднее	165,0
Дисперсия	116,666
Стандартное отклонение	10,801
Стандартная ошибка (среднего)	3,415
Коэффициент вариации	0,065
Минимум	150,0
Максимум	180,0
Размах	30,0
Медиана	165,0
Ошибка медианы	1,353
Абсолютное отклонение от медианы (MAD)	15,0
Коэффициент дисперсии (COD)	0,054

В результате статистической обработки данных (n=10) было установлено, что у интактных крыс давление, при котором наблюдается «срыв» ауторегуляции церебральной гемодинамики равно  $165,0 \pm 3,4$  ммрт. ст.

( $M \pm m$ ),  $165,0 \pm 10,8$  ( $M \pm \sigma$ ). Другие показатели описательной статистики обработанных данных свидетельствуют о валидности данного метода (таб. 2) и нормальности распределения данных (таб. 3).

Таблица 3 – Статистические данные о проверке на нормальность распределения

Размер выборки	10	Среднее	165,0
Стандартное отклонение	10,8	Медиана	0,0
	Значение статистики	Уровень значимости	Вывод: (5%)
Критерий Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса	0,0	1,0	Нормальность принята
Критерий Колмогорова-Смирнова/Стифенса	0,0	0,150	Никаких подтверждений против нормальности
Критерий Шапиро-Уилка	0,906	0,258	Нормальность принята

У животных, которые за 1 час до эксперимента получали ницерголин, точка «срыва» верхнего предела ауторегуляции была зафиксирована на  $181,7 \pm 4,7$  мм рт. ст. ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ ), что было достоверно выше значений у интактных крыс ( $P < 0,05$ ,  $t$ -критерий Стьюдента).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, нами была разработана валидная методика для определения точки «срыва» верхнего предела ауторегуляции це-

ребральной гемодинамики у интактных крыс. Данный метод может быть использован для изучения влияния лекарственных средств на этот показатель. Также установлено, что применение ницерголина способствует увеличению значения давления, при котором наблюдается «срыв» ауторегуляции церебральной гемодинамики, т.е. увеличивает широту диапазона давления (до максимально высокого), сохраняя феномен.

**INTRODUCTION.** A peculiarity of cerebral blood supply is the phenomenon of autoregulation, which plays a key role in maintaining a constant perfusion pressure in the vessels of the brain with varying systemic arterial blood pressure in the range of 50 MmHg up to 150 MmHg [1–4]. To study this phenomenon and the effect of various drugs on it, there are two methods: dynamic and static [5, 6]. The dynamic method was first described by Rune Aaslid et al. in 1989 [7]. Later this method was recognized by scientists all over the world and has been applied everywhere [8–10]. The essence of the method consists in measuring not the limits of autoregulation, but the calculated indices characterizing this phenomenon [11].

There can be the following examples: compression test, gas inhalation, breath hold test, cuff test, etc. [12–14]. As a result of these manipulations, mathematical calculation of the coefficients characterizing the state of the system of cerebral hemodynamics autoregulation is possible. The static method was discovered much earlier than the dynamic one. The essence of this method is to study not the parameters characterizing the self-regulation system, but the limits within which this system is able to function, satisfying the brain's oxygen and nutrient demands [15]. To determine the lower limit of autoregulation, a variety of techniques are used. They are based on lowering blood pressure by dose blood sampling from the circulatory system and measuring the cerebral blood flow velocity by various methods: nitrous oxide inhalation, hydrogen clearance, intravenous injection of radio-nuclides ( $Xe^{133}$ ), ultrasonic dopplerography, laser dopplerography, etc. [16, 17]. However, modern methods for determining the upper limit of autoregulation have not been found in the literature so far.

**THE AIM** of the study was to develop a method for determining the upper limit of cerebral hemodynamics autoregulation.

**MATERIALS AND METHODS. Animals.** The development of the method was carried out on male Wistar rats weighing 200–250 g, kept in standard vivarium conditions. The animal welfare was in compliance with the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of August 29, 2014 No. 51 “On Approval of JV 2.2.1.3218-14 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Device, Equipment

and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)”.

Manipulations with experimental animals were carried out in accordance with the generally accepted ethical standards adopted by the European Convention for Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes (1986), taking into account the International Recommendations of the European Convention for the protection of Vertebrate Animals used in experimental studies (1997). All manipulations met the national standard of the Russian Federation GOST R-53434-2009 “Principles of good laboratory practice”.

**Method.** To establish the exact value of the pressure, which will correspond to the upper point of “breakdown” of cerebral hemodynamic autoregulation, a number of surgical interventions were carried out. The rats under chloral hydrate anesthesia (400 mg / kg) were trepanned in the projection of the middle cerebral artery to control the cerebral blood flow velocity, and then their right femoral artery was catheterized (Flexicat APEXMED G24 catheter). Then both external carotid arteries were ligated to avoid blood loss during the blood flow redistribution. Hereby, both common carotid arteries were catheterized by specially modeled tubes towards the head. Then, the catheter in the femoral vein and the tubes in the carotid arteries were connected by a silicone tube, taps for infusion therapy and monitoring (Discofix– B|BRAUN) and specially modeled couplings. The silicone tube itself was passed through the Ismatec IP Peristaltic Pump peristaltic pump. The whole system of the tubes was filled with the solution of heparin (5000 IU/ml) at the ratio of 1/10 in physiological salt solution. Thus, the reproduced system makes it possible to change the pressure of blood flow in the carotid arteries, adjusting the number of revolutions of the pump drum. And since the pressure in the system depends on the resistance of the vessels of the brain, it can be measured at the junction of the silicone tube and the tubes in the carotid arteries, where the manometer was interconnected. The velocity control of cerebral circulation was carried out by ultrasonic dopplerography, MM-D-K-v MinimaxDoppler.2.1. (St. Petersburg, Russia). The resulting system makes it possible to regulate the pressure in the carotid arteries which does not depend on the system blood pressure, and observe the changes in the velocity of cerebral blood flow (Fig. 1).

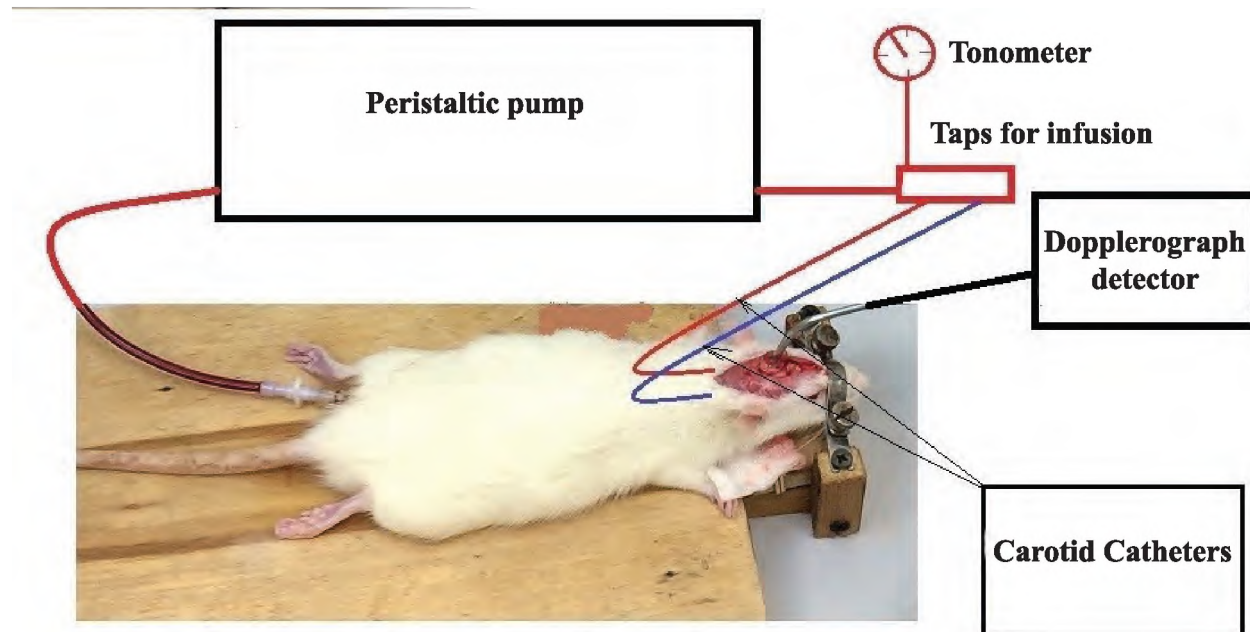


Figure 1 – Installation diagram for determining the upper limit of autoregulation in rats (author photo)

To determine the possibility of using this method in studying the influence of biologically active substances on the system of cerebral hemodynamics autoregulation, a study of the effect of nicergoline on this phenomenon was performed. Nicergolin was administered to the animals as suspension intragastrally 1 hour before the experiment at the dose of 10 mg/kg. The choice of the drug was justified by its effect on the cerebral hemodynamics autoregulation according to the literature data [18].

**Statistical data processing.** Statistical data processing was performed using StatPlus2009 program.

**RESULTS AND DISCUSSION.** As a result of determining the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation by our methods, we faced the following problem: even with digital values of the dependence of the cerebral blood flow velocity on pressure, it is not possible to determine the point of the upper limit of autoregulation (Table 1).

Table 1 – Dependence of cerebral blood flow velocity on pressure, primary data on intact rats

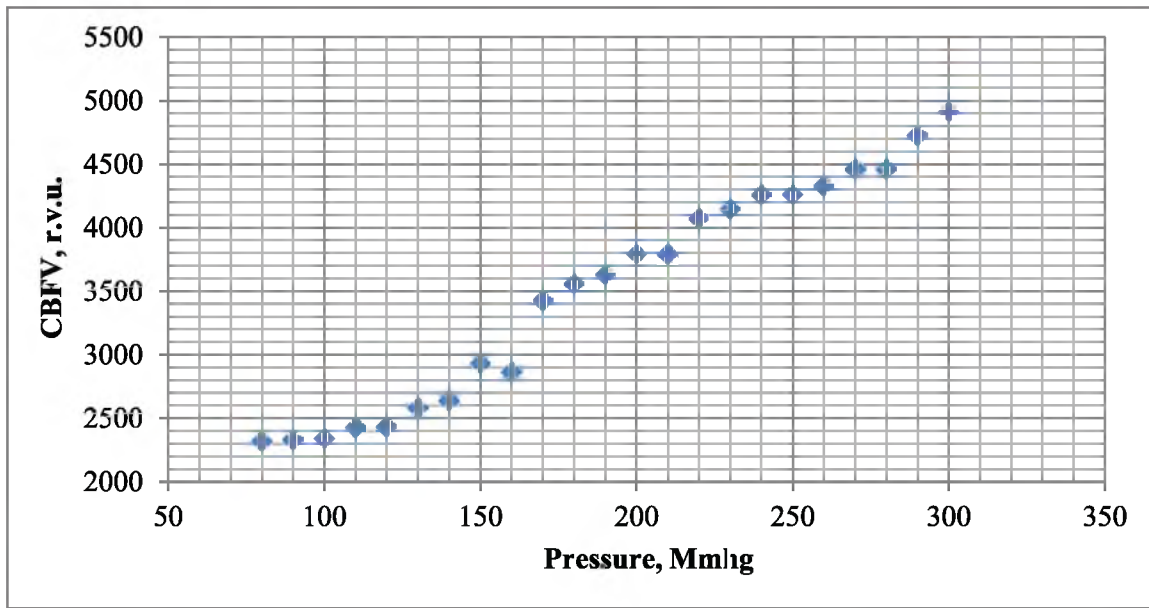
Pressure, mmhg	CBFV, r.v. u.	Pressure, mmhg	CBFV, r.v.u.
80	2321	200	3795
90	2331	210	3793
100	2341	220	4074
110	2430	230	4146
120	2433	240	4262
130	2582	250	4262
140	2641	260	4329
150	2930	270	4462
160	2865	280	4462
170	3429	290	4727
180	3561	300	4914
190	3631		

Notes: CBFV – cerebral blood flow velocity; r.v.u. – relative value units

It is evident from Table 1, that it is impossible to say unambiguously, at what point the “breakdown” of the autoregulatory mechanisms occurred, therefore we decided to switch on to graphical process-

ing (Fig. 2), but this option only makes it possible to determine the range of pressure values in which a sharp increase in cerebral blood flow velocity is observed.



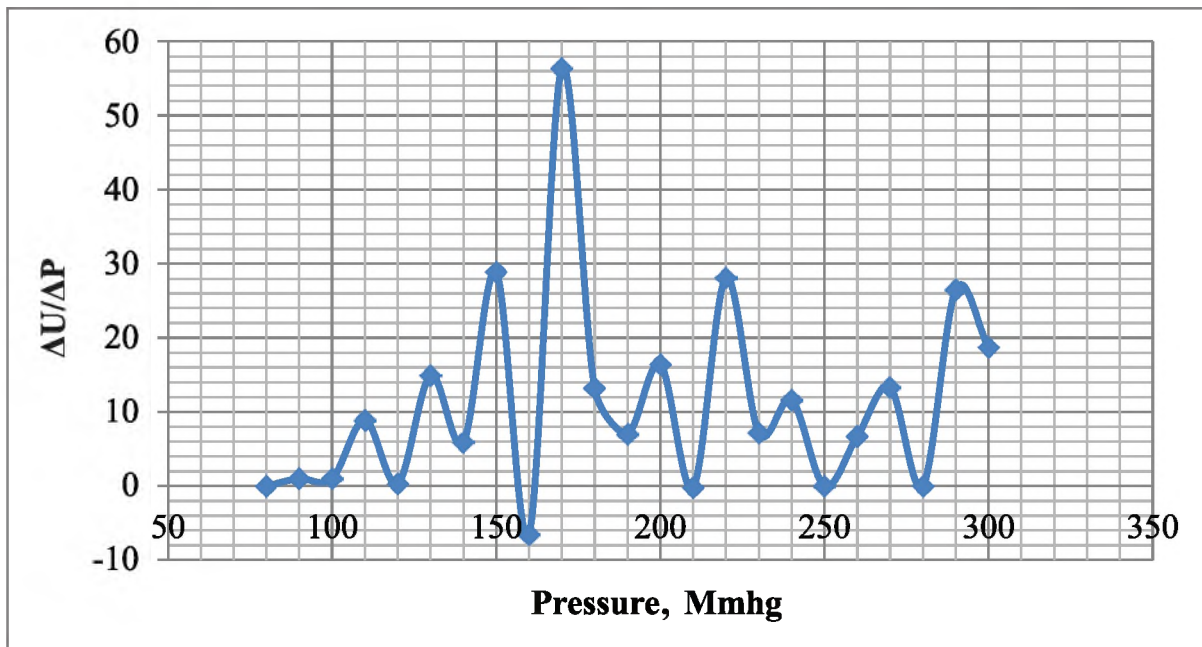


Notes: CBFV – cerebral blood flow velocity; r.v.u. – relative value units

Figure 2 – Diagram of dependence of the cerebral circulation velocity on the pressure in an intact animal

In Figure 2 it can be seen that the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation is in the pressure range from 150 Mmhg. to 170 Mmhg. That was expressed by a sharp increase in the cerebral blood flow velocity. In order to accurately determine the value of pressure at which the mechanisms of autoregulation could not compensate

for the increasing pressure, a mathematical approach was proposed. If we apply the method of numerical differentiation of the function and make up a differential graph from the data obtained, we can accurately determine the pressure value in the system at which the autoregulation phenomenon does not work any longer (Fig. 3).



Notes: ΔU – difference between successive measurements of CBFV; ΔP – difference between successive pressure points

Figure 3 – Differential graph, based on the primary data obtained from an intact rat

In Figure 3 it can be seen that the maximum peak of the differential curve corresponds to the pressure of

170 Mmhg, so the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation will correspond to this pressure value.



Table 2 – Values of some parameters of descriptive statistics

Level of significance (alpha)	0.5%
Sample size	10
Average	165.0
Dispersion	116.666
Standard deviation	10.801
Standard error (average)	3.415
Coefficient of variation	0.065
Minimum	150.0
Maximum	180.0
Swipe	30.0
Median	165.0
Median error	1.353
Median Absolute Deviation from (MAD)	15.0
Coefficient of Dispersion (COD)	0.054

As a result of statistical data processing (n = 10), it was found out that in intact rats the pressure at which “breakdown” of cerebral hemodynamics autoregulation is observed, is equal to  $165.0 \pm 3.4$  mmHg

( $M \pm m$ ),  $165,0 \pm 10,8$  ( $M \pm \sigma$ ). Other indicators of descriptive statistical processed data show the validity of this method (Table 2) and normality of the data distribution (Table 3).

Table 3 – Statistical data on testing for normality of distribution

Sample size	10	Average	165.0
Standard deviation	10.8	Median	0.0
	Statistics value	Level of significance	Conclusion: 5%
Kolmogorov-Smirnov/ Lilliefors test	0.0	1.0	Normality accepted
Kolmogorov-Smirnov/ /Stephens test	0.0	0.150	No evidence against normality
Shapiro-Wilk test	0.906	0.258	Normality accepted

In animals receiving nicergoline 1 hour before the experiment, the “breakdown” point of the upper limit of autoregulation was fixed at  $181.7 \pm 4.7$  MmHg ( $M \pm m$ , n = 6), which was significantly higher than the values of intact rats ( $P < 0.05$ , Student’s t-test).

**CONCLUSION.** Thus, we have developed a valid method for determining the “breakdown” point of the

upper limit of cerebral hemodynamics autoregulation in intact rats, which can be used to study the effect of drugs on this indicator. It has also been established that the use of nicergoline increases the pressure value at which there is “breakdown” of cerebral hemodynamics autoregulation, i.e. nicergoline increases the breadth of the pressure range (to the highest), at which the phenomenon persists.

#### Библиографический список

1. Eric C. Peterson, Zhengfeng Wang, Gavin Britz Regulation of Cerebral Blood Flow // International Journal of Vascular Medicine. – 2011. – Vol. 2011, – P. 8. DOI:10.1155/2011/823525.
2. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. №2. – С. 17–26.
3. 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.
4. Воронков А.В., Лавинский Н.Г., Арлыт А.В., Лысенко А.С. Оценка ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс самок при эндотелиальной дисфункции, вызванной недостаточностью половых гормонов // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №3. – С. 107–111.
5. Strebel S. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia // Anesthesiology. – 1995. – Vol. 83, №1. – P. 66–76.
6. Tiecks F. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements // Stroke. – 1995. – Vol. 26, №6. – P. 1014–19.
7. Aaslid R. Cerebral autoregulation dynamics in humans // Stroke. – 1989. – Vol. 20, №1. – P. 45–52.
8. Семенютин В.Б. Печиборщ Д.А., Алиев В.А. Оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью передаточной функции // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 2, № 42. – С. 86–98.

9. Hlatky, R. Analysis of dynamic autoregulation assessed by the cuff deflation method // *Neurocrit. Care.* – 2006. – Vol. 4, №2. – P. 127–132. DOI: 10.1385/NCC:4:2:127.
10. Newell, D. Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autoregulation after severe head injury // *Neurosurgery.* – 1996. – Vol. 39, №1. – P. 35–43.
11. Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Храпов К.Н. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2000. № 6. – С. 38–41.
12. Семенютин В.Б., Алиев В.А. Современные методы оценки ауторегуляции мозгового кровотока // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* – 2011. – Т. 10, №4 (40). – С. 13–27.
13. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Linder LE, Nilsson NJ. Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Eur Neurol.* – 1971. – Vol. 6, № 1. – P. 6–10. DOI: 10.1159/000114457.
14. Enevoldsen, E. Autoregulation and CO<sub>2</sub> responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury // *Neurosurg.* – 1978. – Vol. 48, №5. – P. 689–703. DOI: 10.3171/jns.1978.48.5.0689.
15. Александрин В.В. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и в период постишемической гипоперфузии // *Патогенез.* – 2012. – Т. 10. № 1. – С. 27–30.
16. Погорельий В.Е. Гаевый М.Д., Арлыт А.В., Давидов Е.Р., Гацура В.В. Влияние препаратов цитохрома С на ауторегуляцию мозгового кровотока в условиях ишемии мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1996. №5. – С. 18–20.
17. Лысенко А.С. Изучение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях экспериментально смоделированного срыва ауторегуляции // В сборнике: *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием.* Волгоград. 2014. С. 32–33.
18. Онбыш Т.Е. Погорельий В.Е., Макарова Л.М., Слюнькова Н.Е. Влияние ницерголина на ауторегуляторные реакции сосудов мозга при реперфузионных нарушениях мозгового кровообращения / Онбыш Т.Е. // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции.* – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2005. – Вып. 60. – С. 401–402.

#### References

1. Eric C. Peterson, Zhengfeng Wang, Gavin Britz Regulation of Cerebral Blood Flow. *International Journal of Vascular Medicine.* 2011. Vol. 2011, Article ID 823525, P. 8. DOI:10.1155/2011/823525.
2. Chertok VM, Kocyuba AE. Ehndotelialnyj (intimalnyj) mekhanizm regulyacii mozgovoij gemodinamiki transformaciya vzglyadov [Endothelial (intimal) mechanism of of cerebral hemodynamics regulation: changing views]. *Pacific medical journal.* 2012; 2:17–26. Russian.
3. Voronkov AV, Lysenko AS, Bandura AF. Vliyanie novyh proizvodnyh pirimidin-4-ona na pokazateli autoregulyacii mozgovogo krovoobrashcheniya i vazodilatirovushchuyu funkciu ehndoteliya sosudov golovnogogo mozga kryс na fone hronicheskoi gemicheskoi gipoksii [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; 1:98–103. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.11. Russian.
4. Voronkov AV, Lavinskij NG, Arlt AV, Lysenko AS. Ocenka autoregulyacii cerebralnoj gemodinamiki u kryс-samok pri ehndotelialnoj disfunkcii vyzvannoj nedostatochnostyu polovyh gormonov. [Assessment of cerebral haemodynamic autoregulation of female rats in condition of endothelium dysfunction caused by insufficiency of reproductive hormones]. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium».* 2016; 18(3): 107–111. Russian.
5. Strebels S. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology.* – 1995; 83(1):66–76.
6. Tiecks F. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke.* 1995; 26(6):1014–19.
7. Aaslid R. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989; 20(1):45–52.
8. Semenyutin VB, Pechiborshch DA, Aliyev VA. Otsenka dinamicheskoi autoregulyatsii mozgovogo krovotoka s pomoshchyu peredatochnoi funktsii [Evaluation of dynamic autoregulation of cerebral blood flow using the transfer function]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2013; 2(42):86–98.
9. Hlatky R. Analysis of dynamic autoregulation assessed by the cuff deflation method. *Neurocrit. Care.* 2006; 4(2):127–132.
10. Newell, D. Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autoregulation after severe head injury. *Neurosurgery.* 1996; 39(1):35–43.
11. Gajdar BV, Svistov DV, Hrapov KN. Polukolichestvennaya ocenka autoregulyacii krovosnabzheniya golovnogogo mozga v norme. [Semi-quantitative assessment of autoregulation of the blood supply to the brain is normal]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2000; 6: 38–41. Russian.
12. Semenyutin VB, Aliev VA. Sovremennye-metody-ocenki-autoregulyacii-mozgovogo-krovotoka [Modern methods of cerebral autoregulation assessment]. *Regional circulation and microcirculation.* 2011; 10(4): 13–27. Russian.

13. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Linder LE, Nilsson NJ. Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Eur Neurol.* 1971; 6(1):6–10. DOI: 10.1159/000114457.
14. Enevoldsen, E. Autoregulation and CO<sub>2</sub> responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *Neurosurg.* 1978; 48(5):689–703.
15. Aleksandrin VV. Autoregulyaciya mozgovogo krovotoka v norme i v period postishemicheskoj gipoperfuzii [Autoregulation of cerebral blood flow in normal and during postischemic hypoperfusion]. *Pathogenesis.* 2012; 10(1):27–30. Russian.
16. Pogorelyj VE, Gaevyj MD, Arlt AV, Davidov ER, Gacura VV. Vliyanie-preparatov-citohroma-s-na-autoregulyaciyu-mozgovogo-krovotoka-v-usloviyah-ishemii-mozga [Effect of cytochrome C preparations on cerebral blood flow autoregulation under conditions of cerebral ischemia]. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 1996; 5: 18–20. Russian.
17. Lysenko AS. Izuchenie vazodilatornykh funktsii ehndoteliya sosudov golovno mozga kryz v usloviyah ehksperimentalno smodelirovannogo sryva autoregulyacii [Study of the vasodilating function of the endothelium of the vessels of the brain of rats under conditions of an experimentally modeled breakdown of autoregulation]. *Experimental and Clinical Pharmacology.* In the collection: Actual problems of experimental and clinical medicine. Materials of the 72nd open scientific-practical conference of young scientists and students of VolgSMU with international participation. 2014. p. 32–33. Russian.
18. Onbysh TE, Pogorelyi VE, Makarova LM, Slyun'kova NE. Vliyanie nitsergolina na autoregulyatornye reaktsii 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).

---

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

---

**Авторы**

**Воронков Андрей Владиславович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной активностью; разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений; правовые аспекты спортивной медицины; инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. ORCID: 0000-0001-6638-6223. E-mail: prohor.77@mail.ru

**Лысенко Александр Сергеевич** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: мозговое кровообращение, эндотелиальная дисфункция. E-mail: a.s.lysenko@bk.ru

**Authors**

**Voronkov Andrey Vladislavovich** – Doctor of Sciences (Medicine), docent, head of the Department of pharmacology with a course of clinical pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: search for substances with endothelioprotective activity; development of ways of pharmacological correction of conditions arising in individuals experiencing constant extreme physical and psychoemotional stress, including sports of high achievements; legal aspects of sports medicine; innovative approaches in the sphere of postgraduate education specialists. ORCID: 0000-0001-6638-6223. E-mail: prohor.77@mail.ru

**Lysenko Alexander Sergeevich** – postgraduate student of the Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Medical Education VolgSMU of the Russian Ministry of Health. Research interests: cerebral circulation, endothelial dysfunction. E-mail: a.s.lysenko@bk.ru

---

Поступила в редакцию: 03.09.2018  
Принята к печати: 09.10.2018

Received: 03.09.2018  
Accepted for publication: 09.10.2018