

## «Применение ПЭТ в диагностике поражений средней мозговой артерии»

Л.Н.Прахова\*, А.Г.Ильвес\*, Г.В.Катаева\*, А.В. Поздняков\*\*, И.Д.Столяров\*

\*-Учреждения Российской академии наук Институт мозга человека РАН Санкт-Петербург,

\*\*-ФГУ «РНЦРХТ Росмедтехнологий» Санкт-Петербург

### Резюме

В статье приведены результаты открытого, одноцентрового исследования, проведенного в ИМЧ РАН, целью которого являлось: оценить регионарные изменения скорости метаболизма глюкозы в головном мозге больных, перенесших ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии, при однократной инфузии Кавинтона в дозе 50 мг. Обследована группа больных, перенесших ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. В ходе исследования проводилось измерение региональной скорости метаболизма глюкозы с помощью метода позитронно-эмиссионной томографии после внутривенного капельного введения физиологического раствора и 50 мг винпоцетина с последующим сравнением.

В результате исследования отмечено повышение скорости метаболизма глюкозы как в зоне постинсультных кистозно-глиозных и перифокальных изменений, так и в контралатеральных областях. Применяемая высокая разовая доза кавинтона - 50 мг, оказалась безопасной и хорошо переносимой пациентами. Оценка изменений скорости метаболизма глюкозы в головном мозге больных с помощью метода ПЭТ может играть важную роль в определении прогноза заболевания.

### Введение:

В последние годы в мире продолжается рост распространенности сосудистых заболеваний мозга. Инсультом ежегодно поражается около 6 миллионов человек, а в России - более 450 000. Это тяжелое заболевание занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиальной патологии, и является основной причиной инвалидизации населения. Не более 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе. Однако, не только состоявшийся инсульт, но и начальные проявления хронической ишемии мозга, оказывают негативное влияние на качество жизни больных. Таким образом, изучение механизмов медикаментозного воздействия на патогенетические звенья различных проявлений сосудистой патологии мозга остается одной из важнейших проблем современной неврологии. В процессе лечения церебральной сосудистой патологии необходимо решать две основные задачи: улучшение мозговой перфузии и нормализация церебрального метаболизма. В связи с этим в терапии широко используются препараты комбинированного действия. Одним из наиболее известных и часто применяемых препаратов этой группы является Кавинтон (винпоцетин). Впервые он был синтезирован в 1971 г. Lörincz С. и другими специалистами компании «Гедеон Рихтер» [1,2], как модификация алкалоида, выделенного из листьев растения *Vinca minor* L. Препарат введен в медицинскую практику в 1978 г.

Действие Кавинтона является достаточно сложным по своей природе и проявляется в трех основных направлениях [3,4,5]:

Нейропротективное: ингибирует потенциалзависимые  $\text{Na}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы и NMDA- (N-метил D-аспартат) и AMPA- (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовая кислота) рецепторы, и, следовательно, обладает антиоксидантными и антиэксцитотоксическими свойствами, нормализует ионный градиент клеточных мембран.

Стимуляция церебрального метаболизма: повышает потребление глюкозы и кислорода и их утилизацию тканями мозга; улучшает толерантность клеток мозга к гипоксии; смещает метаболизм глюкозы в сторону энергетически более выгодного аэробного пути, повышает церебральный уровень аденозинмонофосфата (АМФ), увеличивает содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и соотношение АТФ/АМФ в тканях мозга.

Улучшение церебральной микроциркуляции: препятствует агрегации тромбоцитов; снижает патологически высокую вязкость крови; усиливает деформируемость эритроцитов и способствует поступлению кислорода в мозг посредством снижения сродства эритроцитов к кислороду.

Кавинтон избирательно и интенсивно усиливает мозговое кровоснабжение и церебральную фракцию сердечного выброса. В дополнение, винпоцетин снижает сопротивление сосудов мозга без влияния на системное кровообращение, не вызывает эффекта обкрадывания, а напротив, улучшает кровоснабжение поврежденной области без изменения кровотока в неповрежденных тканях (обратный эффект обкрадывания), и в дальнейшем усиливает вазодилатацию, вызванную гипоксией.

Однако, несмотря на накопленные клинические данные и результаты различных инструментальных исследований все детали, а соответственно и возможности фармакологического действия Кавинтона выяснены не полностью, что связано со сложностью прижизненного изучения метаболических процессов, происходящих в головном мозге.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - функциональный метод лучевой

диагностики, основанный на использовании радиофармпрепаратов (РФП), меченных циклотронными ультракороткоживущими позитрон-излучающими радионуклидами. ПЭТ позволяет не инвазивно количественно оценивать ряд физиологических и биохимических процессов *in vivo*. Существует более двух тысяч биоактивных веществ, потенциально пригодных для мечения ультракороткоживущими позитронизлучающими радиоактивными изотопами. Короткий период полураспада используемых изотопов – еще одна привлекательная сторона метода ПЭТ, так как радиационная нагрузка на пациента на порядок ниже нагрузок, возникающих при проведении исследований методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или гамма-сцинтиграфии. Это позволяет проводить неоднократные повторные исследования или сочетанные исследования с использованием разных РФП. В повседневной клинической практике во всем мире используется не более 25-ти РФП. Наиболее широко применяемым РФП в настоящее время является [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Введенная внутривенно [<sup>18</sup>F]-ФДГ повторяет начальный участок метаболического пути природной глюкозы, проникая из сосудистого русла в межклеточное пространство и затем в клетки, где фосфорилируется гексокиназой. Но продукт реакции, в отличие от фосфата глюкозы, не вступает в дальнейшие реакции и остается в клетках в течение исследования, что позволяет измерить его концентрацию в различных тканях и оценить локальную скорость метаболизма глюкозы (СМГ) [6].

При изучении сосудистых заболеваний головного мозга ПЭТ в основном используется при ишемических поражениях. При исследовании ишемического инсульта ПЭТ является более чувствительным методом по сравнению с методами морфологической нейровизуализации, выявляя более обширные зоны поражения, простирающиеся за пределы структурных изменений. Сочетанное исследование метаболизма глюкозы и кровотока позволяет дифференцировать инфарктные и ишемизированные ткани, уточняя их локализацию и протяженность. Выявление ишемизированной, поврежденной, но жизнеспособной ткани, указывает на наличие потенциала восстановления утраченных функций и, при дополнительном обследовании сосудистой системы, позволяет планировать проведение ревазуляризирующих мероприятий. В связи с этим применение ПЭТ при изучении влияния различных терапевтических воздействий и, в первую очередь медикаментозного, на кровоток и метаболические процессы головного мозга представляет особый интерес.

Ранее были проведены исследования биодоступности, возможности проникновения кавинтона через гематоэнцефалический барьер и особенностей его распределения в различных структурах головного мозга при пероральном приеме [7] и внутривенном капельном введении [8]. В результате проведенных исследований было показано, что при пероральном введении наличие [<sup>11</sup>C]-винпоцетина в головном мозге регистрируется на 10-ой минуте и постепенно нарастает к 100-й минуте с момента приема препарата. При внутривенной инфузии кавинтона его наличие в тканях головного мозга регистрируется и достигает максимума уже через 2 минуты с момента инфузии. При этом средняя радиоактивность в головном мозге при внутривенном введении составляет 3,7% от общей введенной радиоактивности, против 0,71% при пероральном приеме. Особый интерес представляет гетерогенность распределения препарата в тканях головного мозга: его наибольшая концентрация была отмечена таламусе, несколько меньшая в стриатуме и далее по убывающей в затылочной коре и других структурах неокортекса. В ранее проведенных исследованиях с применением метода ПЭТ у пациентов с хроническим нарушением кровообращения было установлено, что винпоцетин, введенный в однократной дозе 20 мг внутривенно, улучшает транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер и далее в клетки головного мозга как в здоровых тканях мозга, так и в тканях, окружающих зону инфаркта [9,10]. Выборка пациентов в проведенных ранее исследованиях отличалась гетерогенностью в плане локализации участка с нарушенным кровообращением: около половины пациентов перенесли двухсторонний инсульт в области средней мозговой артерии. В нашем исследовании планировалось изучить действие Кавинтона на более гомогенной выборке пациентов при однократной инфузии большей, чем исследуемая ранее доза винпоцетина.

**Цели исследования:** оценить изменения скорости метаболизма глюкозы в головном мозге больных, перенесших ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии, при однократной инфузии Кавинтона в дозе 50 мг.

**Материалы и методы:**

Обследована группа больных, состоявшая из 5 человек, перенесших ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии (ПСМА). Диагноз подтвержден ранее с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии. В группу вошли мужчины в возрасте от 57 до 65 лет, без тяжелой соматической патологии. Давность инсульта составила от 3-х до 55-ти месяцев. Размер постинсультного, очага по данным МРТ, колебался в пределах: 0,8×2,0 – 3,2×7,0×6,5 см. Все пациенты сохранили способность к самообслуживанию. В зависимости от локализации очага отмечались явления левостороннего гемипареза (тяжесть которого варьировала от рефлекторного до 2-х баллов), левосторонних гемипарезов, гемипарезов, гемипарезов, гемипарезов.

Причиной перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения являлись церебральный атеросклероз и гипертоническая болезнь. В двух случаях помимо цереброваскулярной патологии имел место атеросклеротический кардиосклероз, проявлявшийся в виде рубцовых изменений по данным ЭКГ, однако клинических данных за перенесенный острый инфаркт миокарда в анамнезе больных не было. При изучении результатов лабораторных анализов клинически значимых отклонений от нормы выявлено не было. В течение месяца до исследования больные не получали терапию препаратами, влияющими на мозговой метаболизм.

Проведенное исследование являлось открытым и одноцентровым, было одобрено Комиссией по этике ИМЧ РАН. Все пациенты до выполнения каких-либо процедур исследования подписали информированное согласие.

#### Схема исследования:

- День 1: оценка клинического состояния, включая физикальный осмотр, исследование неврологического статуса, проведение клинических и биохимических анализов крови и мочи, ЭКГ.

- День 2: внутривенное введение 400 мл физиологического раствора с немедленным последующим проведением ПЭТ;

- День 3: внутривенное вливание 50 мг винпоцетина, растворенного в физиологическом растворе (общий объем 400 мл), с немедленным последующим проведением ПЭТ.

Непосредственно перед ПЭТ-исследованием у всех больных определялась концентрация нативной глюкозы в плазме крови. Перед инфузией растворов и после проведения ПЭТ-процедуры проводилась ЭКГ.

#### ПЭТ-исследование:

ПЭТ сканирование проводилось по динамическому протоколу (6 x 10-сек + 4 x 15 сек + 2 x 30 сек + 12 x 60 сек + 4 x 600 сек) с параллельным забором проб крови для расчета абсолютных значений скорости метаболизма глюкозы согласно модельному уравнению:

$$LCMRglu = \frac{C_p}{LC} * \frac{K_1 * k_3}{k_2 + k_3}, \text{ где}$$

LCMRglu – локальная скорость метаболизма глюкозы,

C<sub>p</sub> – концентрация нативной глюкозы в плазме артериальной крови,

LC (lumped constant), - экспериментально определенный параметр, отражающий различия в биохимическом поведении нативной глюкозы и ее аналога - [<sup>18</sup>F]-ФДГ, используемого в качестве трейсера

K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> - константы скорости перехода между камерами фармакокинетической модели процесса потребления глюкозы.

Из-за технических сбоев и зашумленных данных ПЭТ в первые 3 минуты исследования, а также гемолиза при центрифугировании некоторых проб крови дальнейшие расчеты проводились по методу Патлака [11] при помощи программы PMOD (PMOD technologies, V2.61) и определялось значение макропараметра  $K_i = k_1 * k_3 / (k_2 + k_3)$  или константы чистого притока (net influx constant), которая является индексом скорости метаболизма глюкозы при условии постоянных в течение исследования значений C<sub>p</sub> и LC.

Для анализа влияния однократной инфузии Кавинтона на локальные значения СМГ на ПЭТ-изображениях были выбраны 4 вида областей интереса (ОИ), по 2 на каждое полушарие на 2-х непрерывно расположенных срезах:

Далее на ПЭТ-изображениях были выбраны 4 вида областей интереса (ОИ), по 2 на каждое полушарие:

- 1) область кистозно-глиозных изменений (N),
  - 2) область перифокальных изменений (P),
  - 3) область, контрлатеральная зоне кистозно-глиозных изменений (CN),
  - 4) область, контрлатеральная зоне перифокальных изменений (CP),
- для которых и определялись значения K<sub>i</sub> и LCMRglu.

Для удобства сравнения полученных данных концентрация нативной глюкозы в плазме артериальной крови считалась одинаковой для всех пациентов во время обоих исследований и равной 5 мг/мл. Значимыми считались изменения, большие 7% относительно первоначального уровня.

#### **Результаты исследования:**

Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1.**

Уровни СМГ в областях интереса после инфузий физиологического раствора (1) и кавинтона (2), рассчитанные без учета уровня нативной глюкозы в плазме крови (т.е. считая  $C_p = 5$  мг/мл).

	Концентрация глюкозы в плазме крови		N	P	CN	CP
Пациент 1	5,35	1	0,88	2,995	4,37	4,13
	5,89	2	1,30	3,78	4,68	4,57
		% прироста	47,7	26,2	7,1	10,7
Пациент 2	5,49	1	4,43	5,37	5,45	5,6
	6,07	2	6,05	6,75	8,71	7,81
		% прироста	36,6	25,7	59,8	39,5
Пациент 3	5,42	1	2,15	3,22	3,5	4,07
	7,27	2	3,50	4,85	4,7	5,32
		% прироста	62,8	50,6	34,3	30,7
Пациент 4	5,86	1	2,26	4,7	3,98	6,05
	7,62	2	2,49	6,57	3,13	5,90
		% прироста	10,2	39,8	-21,4	-2,5
Пациент 5	7,46	1	2,72	3,71	4,43	4,57
	5,9	2	2,95	3,51	4,38	4,51
		% прироста	8,5	-5,4	-1,1	-1,3

На фоне однократной инфузии 50 мг Винпоцетина по сравнению с изотоническим раствором:

- у 3-х больных (пациенты 1,2,3) отмечено значимое повышение СМГ во всех рассматриваемых областях интереса (рис 1-3).

- у одного больного (пациент 4) отмечено значимое повышения СМГ в зоне кистозно-глиозных изменений и перифокальных изменений, и ее снижение в контрлатеральном полушарии (рис 4).

- у одного больного (пациент 5) значимого изменения СМГ, за исключением повышения в зоне кистозно-глиозных изменений, не обнаружено (рис 5).

Все пациенты хорошо перенесли введение Кавинтона. У двух пациентов, страдающих артериальной гипертензией, отмечался кратковременный подъем артериального давления, купированный пероральным применением ингибиторов АПФ, после чего оба пациента продолжили участие в исследовании.

Региональные изменения СМГ в головном мозге больных после введения Винпоцетина по сравнению с инфузией изотонического раствора.

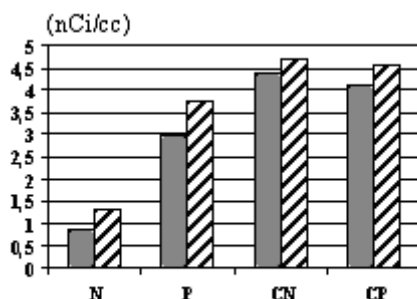


рис. 1

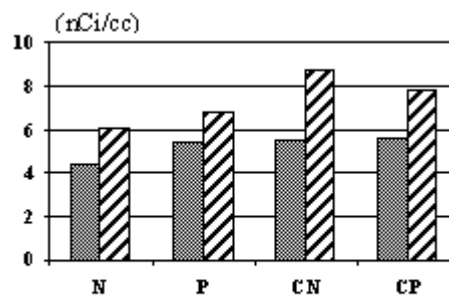


рис. 2

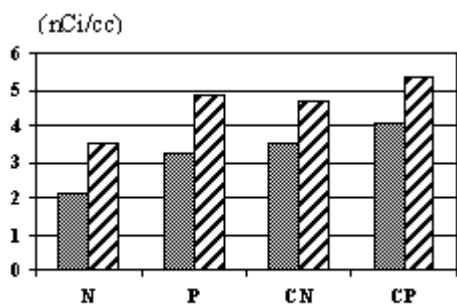


рис. 3

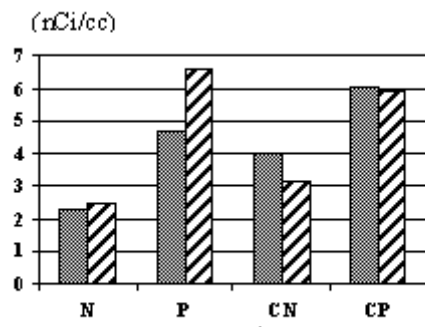


рис. 4

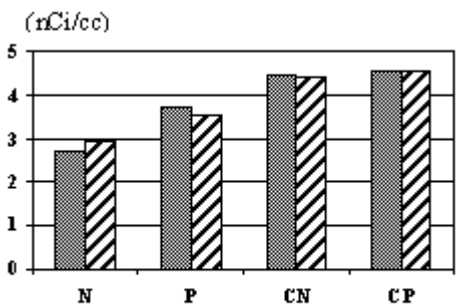


рис. 5

■ **изотонический раствор**  
 ▨ **винпоцетин**

Рис.1-5

По оси Y - значения СМГ (в мг/мин/100 мл), рассчитанные при LC=0.437 и

Cp = 5мг/ мл

По оси X - области интереса:

N - область кистозно-глиозных изменений

P -область перифокальных изменений

CN - область, контралатеральная зоне кистозно-глиозных изменений

CP- область, контралатеральная зоне перифокальных изменений

### Обсуждение:

В настоящее время известно, что постинсультный период характеризуется рядом патологических процессов: локальным воспалением, микроциркуляторными нарушениями, повреждением гематоэнцефалического барьера, апоптозом, астроглиозом, истощением системы антиоксидантной защиты, прогрессированием эндотелиальной дисфункции, истощением антикоагулянтных резервов сосудистой стенки, нарушением микроциркуляции и реологических свойств крови (повышением агрегации эритроцитов и тромбоцитов), изменением иммунореактивности, вторичными метаболическими расстройствами, нарушением компенсаторных механизмов (ауторегуляции мозгового кровотока, метаболической регуляции, коллатерального кровообращения, пластичности мозга). Все это помимо повышения риска возникновения повторного инсульта приводит к развитию или усугублению уже имевшейся до ОНМК хронической ишемии мозга и требует целенаправленного лечения [12].

Полученные нами результаты позволяют говорить о том, что у большинства обследованных больных, перенесших ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии, однократное введение 50 мг Кавинтона повышает локальную СМГ, как в очаге кистозно-глиозных изменений и окружающих его тканей, так и в «непораженных» тканях контралатерального полушария (см. рис.6).

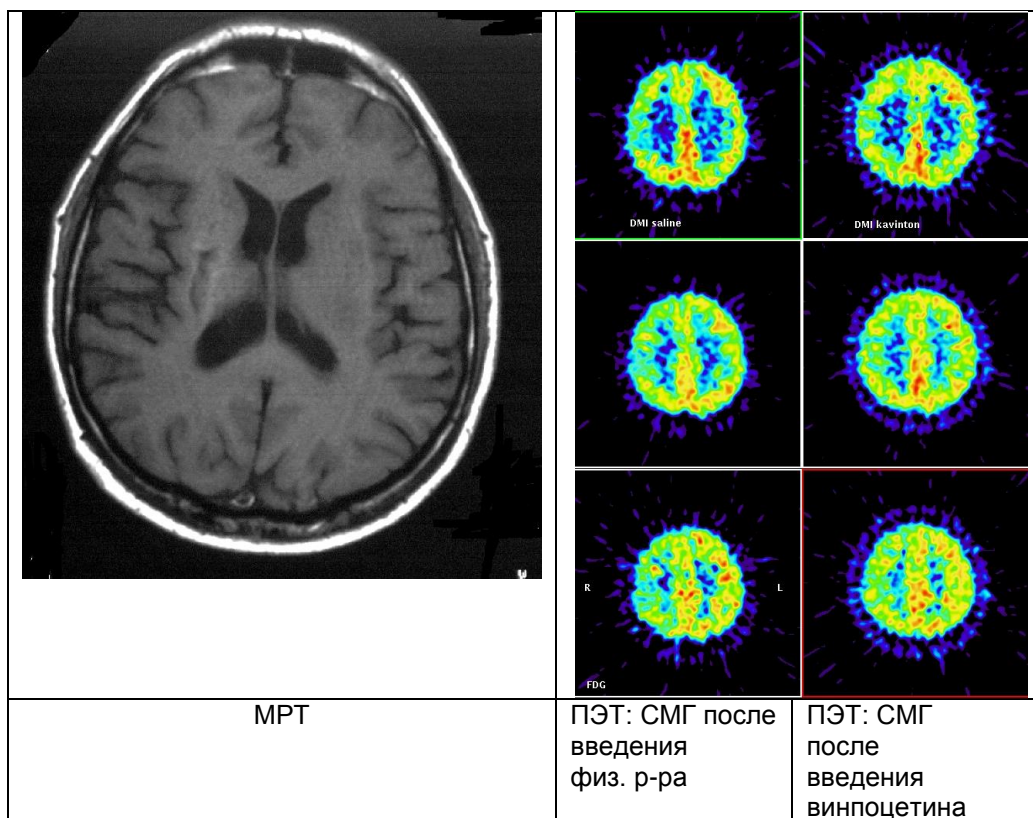


Рис. 6

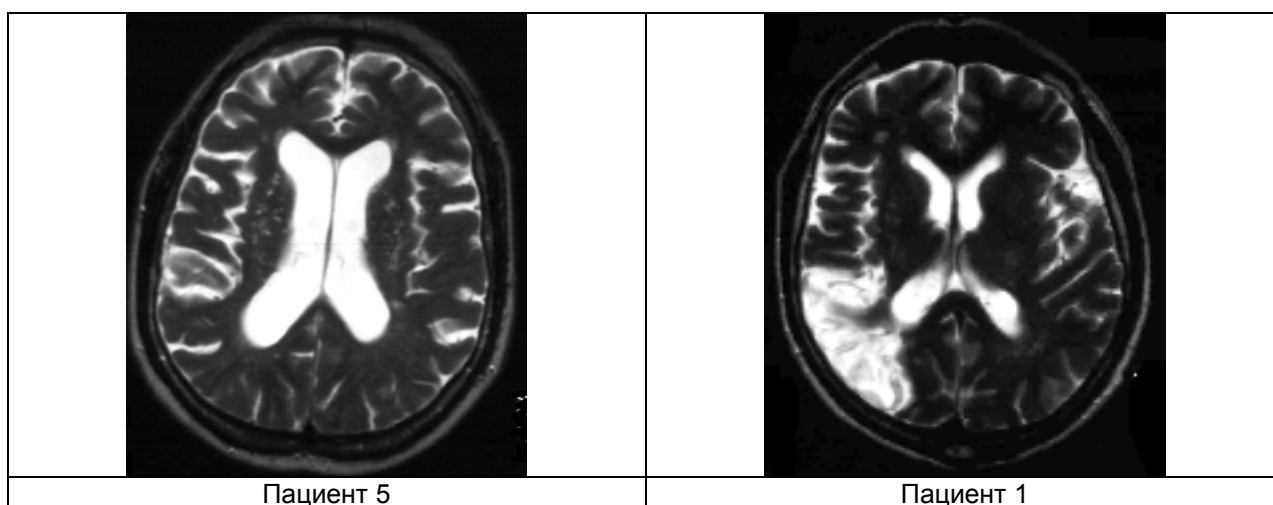
В ранее проводимых ПЭТ и ОФЭКТ исследованиях влияния Кавинтона на мозговой кровоток [10,13] было показано усиление перфузии практически во всех областях мозга, с некоторым акцентом на скомпрометированные участки, что позволило авторам говорить о положительном влиянии винпоцетина на церебральную перфузию и отсутствии у него феномена «обкрадывания». СМГ в головном мозге тесно связана с региональным церебральным кровотоком и локальной синаптической активностью [14,15], что позволяет предположить, что полученные нами результаты могут косвенно подтверждать данные проведенных ранее исследований.

Однако, необходимо отметить, что важным результатом проведенного исследования является не столько косвенное подтверждение «сосудистого» действия Кавинтона, сколько оценка его непосредственного влияния на улучшение метаболических процессов в головном мозге. Глюкоза является основным энергетическим субстратом головного мозга, и, следовательно, определение СМГ позволяет судить об уровне функциональной активности тех или иных мозговых структур. Исследования конца 20-го – начала 21-го веков позволили значительно расширить представления о процессах, лежащих в основе гибели вещества головного мозга при острой ишемии. Принято считать, что подвергшаяся некрозу центральная зона инфаркта (зона кистозно-глиозных изменений), лишь отчасти может являться объектом прямого терапевтического вмешательства. Тот факт, что у всех пациентов в данной зоне регистрируется, хотя и выраженное в различной степени и меньшее по абсолютной величине, чем в других областях интереса, повышение СМГ - заслуживает внимания.

В последнее десятилетие показана возможная роль функциональной реорганизации головного мозга в восстановлении функций, в различной степени нарушенных в результате перенесенного инсульта. Пластичность мозга – достаточно хорошо изученный феномен, описанный при ряде неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера, опухоли мозга [16,17,18]. В основе функциональной реорганизации мозга могут лежать несколько различных механизмов: повышение экспрессии натриевых каналов аксонами, изменения в синапсах, вовлечение и включение параллельных существующих проводящих путей или «латентных» связей и реорганизация участков мозга, отдаленных от места повреждения, а также нейрогенез, включающий в себя процессы пролиферации, миграции, дифференциации и способствующий выживанию нервных клеток. С этой точки зрения одним из важнейших факторов восстановления утраченных функций является поддержание высокого энергетического уровня в тканях, окружающих зону кистозно-глиозных изменений, а также контралатерального полушария. В нашем исследовании повышение СМГ во всех выше перечисленных зонах достигнуто у 3-х

больных из 5 и у одного больного отмечено значимое повышение СМГ в зоне кистозно-глиозных изменений и перифокальных изменений. Это позволяет говорить о возможном влиянии Кавинтона на уровень функциональной активности головного мозга, что может способствовать повышению пластичности здоровой ткани и ткани окружающей инфаркт головного мозга. При анализе возможных причин снижения уровня СМГ после инфузии Кавинтона в контралатеральном полушарии у пациента 4 выяснено, что вероятнее всего, оно было связано с техническими сложностями. Во время повторного исследования в связи с небольшим размером постинсультного очага (6 мм) имел место так называемый partial volume effect, который не позволил привести в позиционное соответствие первый и последующие сканы.

Особого внимания заслуживает Пациент 5 (больной, в головном мозге которого не отмечалось значимого изменения СМГ после инфузии Кавинтона). Больному на момент исследования было 64 года, давность ишемического инсульта составляла 5 месяцев. Неврологический дефект по сравнению с другими обследованными больными был не тяжелым (легкий мимический парез лицевого нерва слева, монопарез в левой руке 4 балла, в ноге сила полная, сухожильные рефлексы живые, S>D, симптом Россолимо-Вендеровича и Бабинского слева, чувствительных нарушений не выявлено, явления не грубой левосторонней гемиатаксии). По данным МРТ очаг постинсультных кистозно-глиозных изменений также был не большим (см. рис 7)



Однако при изучении анамнеза обследованных больных в течение последующих 6 месяцев стало известным, что у Пациента 5, через 5,5 месяцев после исследования развился тяжелый стволовой ишемический инсульт. В задачи нашего исследования не входило подробное изучение гемореологических параметров и особенностей кровообращения обследованных нами больных. Это не позволяет нам выяснить причину отсутствия влияния однократной инфузии Кавинтона на СМГ в головном мозге Пациента 5. По этим же причинам мы не имеем возможности проанализировать особенности хронической ишемии мозга «относительно благополучного» на момент нашего обследования пациента, приведшие к развитию повторного ишемического инсульта. Однако мы можем высказать предположение, что отсутствие положительного эффекта на СМГ в головном мозге у больного с хр. ишемией мозга может являться плохим прогностическим признаком.

Таким образом, основываясь на полученных в данном и предыдущих исследованиях результатах, можно предположить, что инфузионное введение 50 мг Кавинтона больным, перенесшим ишемический инсульт повышает скорость метаболизма глюкозы, как в зоне кистозно-глиозных изменений и перифокальной области, так и в соответствующих областях контралатерального полушария, возможно, способствуя развитию компенсаторной функциональной реорганизации. Отсутствие описанного выше положительного эффекта на СМГ в головном мозге у больного с хр. ишемией мозга может являться плохим прогностическим признаком в плане прогрессирования заболевания.

#### Список литературы

1. LoSrinicz C., Kar'par'ti E., Szporny L., Sza'rsz K., Kisfaludy L. Alkaloid esters. Ger. Offen. 2 253 750. Chem. Abstr. 79:42726c; 1973.
2. LoSrinicz C., Sza'rsz K., Kisfaludy L. The synthesis of ethylapovincamate. *Arzneim%Forschung* 26:1907; 1976.
3. Bereczki D, Fekete I. Применение винпоцетина при остром ишемическом инсульте. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000480.

4. Bönöczk P, Pánczél G, Nagy Z. Винпоцетин улучшает мозговое кровообращение и оксигенацию у пациентов после инсульта: спектроскопия в ближней инфракрасной области и транскраниальное доплеровское исследование. *Eur J Ultrasound* 2002;15:85– 91.
5. П. Боноцк, «Кавинтон (винпоцетин)». Учебное пособие. Гедеон Рихтер Лтд 21.01.2000
6. Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ & Kuhl DC. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol* 1980; 128: E69–E82.
7. B.Gulyás, C. Halldin, J. Sóvágó, J. Sandell, Z. Cselenyi, Á. Vas, B. Kiss, E. Kárpáti, L. Farde Drug distribution in man: a positron emission tomography study after oral administration of the labelled neuroprotective drug vinpocetine *Eur J Nucl Med* 2002a 29:1031–1038.
8. B.Gulyás, C. Halldin, J. Sandell, P. Karlsson, J. Sovago, E. Karpati, B. Kiss, A.Vas, Z. Cselenyi, L. Farde. PET studies on the brain uptake and regional distribution of [11C]vinpocetine in human subjects. *Acta Neurol Scand* 2002b: 106: 325–332.
9. Gulyás B, Csiba L, Kerényi L, Galuska L, Trón L. Изучение влияния внутривенного введения единичной дозы винпоцетина на пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения – PET-исследование. В книге под редакцией: Gulyás B, Müller-Gartner H.W.: PET (позитронно-эмиссионная томография) – критическая оценка современных тенденций. Dordrecht Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 291– 306.
10. Szakáll S, Boros I, Balkay L, Emri M, Fekete I, Kerényi L, et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *J Neuroimaging* 1998;8:197–204.
11. Patlak CS, Blasberg RG & Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time up-take data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3: 1–7.
12. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М., 2002. 120 с.
13. Суслина З.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Ионова В.Г., Шарыпова Т.Н.. Кавинтон (винпоцетин) в лечении больных с острыми и хроническими формами сосудистых заболеваний головного мозга: новые аспекты терапии. *Фарматека* № 14 – 2004.
14. M.Jueptner and C.Weiller. - Review: Does Measurement of Regional Cerebral Blood Flow Reflect Synaptic Activity? - Implications for PET and fMRI.- 1995- *Neuroimage* 2, 148-156
15. Greenberg JH, Reivich M., Alavi A, et al., - Metabolic mapping of functional activity in man with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose technique. - 1981- *Science* 212: 678-680
16. Calautti C, Baron J.C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003;34:1553–66.
17. Holodny AI, Schulder M, Ybasco A, et al. Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:941–3.
18. Machulda MM, Ward HA, Borowski B, et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003;61:500–6.