

Т.Н. Шербакова¹, Д.А. Мендель¹, К.В. Видюкова²

Изучение действия аминалона (ГАМК) и гаммоксина (соединение л-44) на центрогенные и рефлекторные спазмы мозговых сосудов

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

²Медицинский центр «Обновление», Москва

Контрактная информация: Д.А. Мендель, e-mail: mendeldaniil@gmail.com.

Резюме

Целью работы явилось исследование способности аминалона и гаммоксина оказывать защитное действие при центральных и рефлекторных спазмах сосудов мозга. Центрогенные спазмы вызывались раздражением зоны locus coeruleus. Рефлекторные спазмы моделировали раздражением волокон левого шейного симпатического ствола. Установлено, что аминалон и гаммоксин оказывают неодинаковое и в разной степени выраженное влияние на экспериментально вызванные спазмы мозговых сосудов. Очевидно, что тормозное действие экзогенной ГАМК и ее производного аналогично действию ГАМК как естественного медиатора нервной системы. Опыты с использованием антагониста синаптического действия ГАМК – пикротоксина, подтверждают это утверждение.

Ключевые слова: спазм сосудов мозга, голубое пятно, ГАМК, аминалон, гаммалон, нейрогенные механизмы

Tatyana N. Shcherbakova¹, Daniil A. Mendel¹, Ksenia V. Vidyukova²

Study of the effects of aminalone (GABA) and gammoxin (compound l-44) on centrogenic and reflexive cerebral vascular spasms

¹Volgograd State Medical University, Volgograd

²Renewal Medical Centre, Moscow

Summary

The aim of the work was to investigate the ability of aminalon and gammoxin to exert a protective effect in central and reflex spasms of cerebral vessels. Centrogenic spasms were induced by irritation of the locus coeruleus area. Reflex spasms were modelled by irritation of fibres of the left cervical sympathetic trunk. It was found that aminalon and gammoxin had different and to different degrees pronounced effects on experimentally induced cerebral vascular spasms. Obviously, the inhibitory effect of exogenous GABA and its derivative is similar to the effect of GABA as a natural mediator of the nervous system. Experiments with the use of antagonist of synaptic action of GABA - picrotoxin, confirm this statement.

Key words: cerebral vasospasm, blue spot, GABA, aminalon, gammalon, neurogenic mechanisms

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из главных причин инвалидизации и ранней смертности населения земного шара. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от инсультов умирает около 12 млн. человек. В России ежегодно фиксируется более 450 тысяч случаев острых нарушений мозгового кровообращения с высокой летальностью и высокой инвалидизацией среди выживших (до 70%) пациентов [1].

Среди методов лечения на первом месте стоит фармакотерапия, в большей степени влияющая на дальнейший прогноз. Несмотря на имеющийся широкий спектр фармакологических препаратов, используемых при нарушениях мозгового кровообращения, существует высокая потребность в новых эффективных и безопасных средствах, которые можно использовать для профилактики и лечения ишемии мозга.

Спазмы церебральных сосудов лежат в основе многочисленных нарушений мозгового кровообращения. Исследователями убедительно доказана роль ГАМК-ергической системы в деятельности мозга, в сосудах мозга выявлены рецепторы [2, 3], чувствительные к ГАМК [4, 5, 6].

Установлено, что ГАМК и ее аналоги обладают противоишемической активностью, оказывают противоотечное действие, увеличивают кровоснабжение мозга [7-9]. Это доказывает целесообразность поиска и изучения веществ, аналогов ГАМК, применяемых для предупреждения и лечения спазмов мозговых сосудов.

Цель исследования – изучить эффективность аминалона и гаммоксина при центрогенных и рефлекторных спазмах церебральных сосудов.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 36 наркотизированных (этаминал-натрия 50 мг/кг) кошках. Опыты проводились на животных, переведенных на искусственное дыхание. Регистрация скорости мозгового кровотока проводилась с помощью резистографа. Резистограф подключали к сонным артериям, предварительно перевязав внечерепные ветви с обеих сторон, полное разобщение перфузионной области с общей артериальной системой достигалось перевязкой позвоночных артерий. Перфузионное давление в сосудах мозга и САД в сонной артерии регистрировали с помощью электроманометров.

В первой серии экспериментов моделировали центрогенные спазмы церебральных сосудов путем раздражения структур продолговатого мозга, расположенных в зоне *locus coeruleus (LC)*. Для доступа ко

дну желудочка проводили трепанацию затылочной кости и удаление части мозжечка. Локальная униполярная стимуляция осуществлялась с помощью вольфрамовых электродов с диаметром кончика 30 мкм. Погружение активного электрода осуществлялось после помещения животного в стереотаксический прибор. Индифферентный электрод помещали на боковой поверхности шеи. Для ориентации при введении электрода в область синего пятна использовали атлас продолговатого мозга кошки [10].

В отдельной серии рефлекторные спазмы мозговых сосудов вызывались раздражением волокон левого шейного симпатического ствола. Стимуляцию осуществляли в течение 10 сек электростимулятором ЭСУ-1 стимулами прямоугольной формы с супрамаксимальной амплитудой (10-12 в, длительностью 0,1-0,5 мс и частотой 50-100 имп/с). При изучении центрогенных и рефлекторных ответов мозговых сосудов (МС) и САД измерялся латентный период и длительность ответа в сек., амплитуда ответа в мм рт. ст. Исследуемые вещества аминалон (50 и 500 мг/кг) и гаммоксин (16 и 50 мг/кг) вводили внутривенно.

Эксперименты проведены в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей».

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistical10. Определялись средняя арифметическая и ее ошибка ($M \pm m$). Оценку статистической значимости определяли с помощью критерия Стьюдента (при $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Электростимуляция структур продолговатого мозга, расположенных в зоне LC, в 87% опытов приводило к возникновению прессорных реакций САД и мозговых сосудов. В остальных экспериментах реакции САД и МС носили двухфазный характер. Это согласуется с литературными данными о неодинаковом характере церебральных сосудистых реакций, связанных с раздражением зоны *locus coeruleus* [8, 11]. Как правило, реакции САД и мозговых сосудов при стимуляции LC имели одинаковую направленность. САД повышалось в среднем на 40–80%, латентный период реакции составлял $3,0 \pm 0,5$ с. Прессорные реакции мозговых сосудов возникали с латентным периодом $2,0 \pm 0,2$ с.

Раздражение левого шейного симпатического ствола во всех опытах сопровождалось повышением перфузионного давления, то есть констрикторной реакцией сосудов мозга. Изменения САД при этом были неоднозначны: в 68 % опытов наблюдалось

его повышение, в остальных случаях САД не изменялось.

Суммарные данные о влиянии аминалона (ГАМК) в дозах 50 и 500 мг/кг на центрогенные и рефлекторные реакции сосудов мозга и САД представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Влияние аминалона (50 мг/кг) на показатели прессорных реакций мозговых сосудов (МС) и САД, $M \pm m$

Момент регистрации		Показатели	Locus coeruleus		Шейный симпатический ствол	
			МС	САД	МС	САД
До введения		ЛП	1,0±0,87	1,0±1,16	2,1±0,32	5,5±3,98
		АМП	3,8±0,31	13,4±0,39	13,5±0,63	15,0±1,13
		ДЛ	15,7±2,7	22,0±5,8	29,6±8,63	22,3±10,04
После введения аминалона 50 мг/кг через	10-20 мин	ЛП	1,8±1,45	9,0±2,26*	3,0±1,49	3,0±2,05
		АМП	1,6±0,07	1,8±0,67*	9,8±0,5	-0,6±0,65*
		ДЛ	12,1±1,81	15,3±2,1	21,3±6,35	19,5±4,3
	30-40 мин	ЛП	2,0±1,16	3,0±1,74	4,4±1,3	3,0±1,75
		АМП	3,2±0,35	4,2±1,12*	9,7±1,01	-2,9±1,09*
		ДЛ	18,7±6,19	33,7±8,52	19,2±4,11	22,6±3,8
	60 мин	ЛП	1,0±0,58	4,0±4,06	1,7±0,97	1,0±0,5
		АМП	2,6±0,27	15,4±1,13	10,6±1,26	6,0±0,29*
		ДЛ	19,7±1,55	25,0±16,3	20,3±6,0	13,6±0,9

Примечание: ЛП – латентный период (с), АМП – амплитуда (мм рт. ст.), ДЛ – длительность(с),
* - изменения показателей статистически достоверны ($p < 0,05$),
- инверсия прессорных реакций в ответ на раздражение

Таблица 2 – Влияние аминалона (500 мг/кг) на показатели прессорных реакций мозговых сосудов (МС) и САД, $M \pm m$

Момент регистрации		Показатели	Locus coeruleus		Шейный симпатический ствол	
			МС	САД	МС	САД
До введения		ЛП	0,2±0,1	0,7±0,38	3,3±1,63	0,1±0,3
		АМП	13,2±1,36	24,0±3,48	12,8±0,54	8,8±0,13
		ДЛ	18,0±1,16	27,0±10,45	21,5±4,16	15,3±6,58
После введения аминалона 500 мг/кг через	10-20 мин	ЛП	0,7±0,36	3,8±2,35	2,7±0,75	2,2±1,4
		АМП	7,2±1,45	26,8±4,36	15,2±0,5	5,2±0,36
		ДЛ	14,5±6,15	38,3±11,4	29,3±4,5	20,6±3,4
	30-40 мин	ЛП	0,3±0,38	0,7±0,78	2,7±0,43	4,7±2,75
		АМП	4,8±0,38*	8,0±1,16*	10,4±0,3	7,8±0,36
		ДЛ	16,3±2,12	26,0±9,87	26,8±2,7	24,5±3,0
	60 мин	ЛП	0,1±0,2	0,5±0,3	1,0±1,08	0,1±2,0
		АМП	7,2±1,04*	6,0±0,29*	8,8±0,49	7,0±0,13
		ДЛ	24,0±1,16	25,3±2,7	16,3±4,99	22,5±9,41

Примечание: ЛП – латентный период (с), АМП – амплитуда (мм рт. ст.), ДЛ – длительность(с),
* - изменения показателей статистически достоверны ($p < 0,05$),
- инверсия прессорных реакций в ответ на раздражение

Аминалон в дозе 50 мг/ кг угнетал прессорные реакции сосудов мозга и САД, вызванные раздражением ЛС. Так, амплитуда реакций церебральных сосудов уменьшалась на $57,9 \pm 2,5\%$. Прессорные ответы САД полностью устранялись в 7 случаях из 11, а в остальных четырех уменьшались в среднем на 30–50 %. Латентный период ответов удлинялся, а длительность реакций в этих опытах менялась несущественно, тенденция изменения этих показателей свидетельствует об угнетающем действии ГАМК на центрогенные сосудистые реакции. Эти изменения сосудистых реакций возникали через 10 мин после введения препарата и длились в течение 40 мин.

После введения аминалона в дозе 500 мг/кг реакции мозговых сосудов подавлялись на $45,5 \pm 9,2\%$, тогда как прессорные реакции САД в 6 случаях из 9 усиливались, а в остальных – не изменялись. Такой эффект аминалона длился около 30 мин, а затем наблюдалось угнетение вызванных реакций МС и САД в среднем на 60 %.

Антагонист синаптического действия ГАМК – пикртоксин (0,1–0,5 мг/кг), при внутривенном введении устранял тормозное действие ГАМК (50 мг/кг) на центрогенные спазмы мозговых сосудов и прессорные ре-

акции САД, вызванные стимуляцией зоны *locus coeruleus*.

Аминалон в дозе 50 мг/кг во всех опытах угнетала прессорные реакции МС и САД, вызванные электрической стимуляцией шейного симпатического ствола. В этих опытах в 76 % случаев происходила инверсия рефлекторных ответов САД, то есть вместо прессорных в ответ на раздражение возникали депрессорные ответы, которые наблюдались в течение 30–40 мин. Прессорные реакции мозговых сосудов после введения ГАМК (50 мг/кг) уменьшались незначительно – на 25–30 %.

После введения аминалона в дозе 500 мг/кг при раздражении шейного симпатического ствола в 45 % опытов усиливалась констрикторная реакция МС, а в остальных опытах она оставалась неизменной. Латентный период и длительность ответов менялись несущественно ($p > 0,05$). Амплитуда реакций САД уменьшалась на $40,9 \pm 2,8\%$.

Пикртоксин (0,1–0,5 мг/кг) не устранял облегчающего действия ГАМК (500 мг/кг) на рефлекторные констрикторные реакции МС, вызванные стимуляцией шейного симпатического ствола. Для фармакологического анализа облегчающего действия ГАМК использовали адrenoблокирующие средства. Дроперидол (1 мг/кг) уже через 10 мин после внутривенного введения устранял облегчающее действие, вызванное ГАМК. Обзидан (β -адrenoблокатор) в

дозе 1 мг/кг оказывал подобное, только менее выраженное, действие. Восстановление амплитуды и длительности прессорных ответов мозговых сосудов после внутривенного введения дроперидола и обзидана свидетельствует о катехоламинергической природе облегчающего действия ГАМК в больших дозах.

Высокая физиологическая активность ГАМК послужила основанием для поиска и изучения новых ве-

ществ, обладающих церебропротекторным действием. Нами был изучен препарат гаммоксин - гидрохлорид 4-амино-3-окси-3-фенилбутановой кислоты, который повышал насыщение мозговой ткани кислородом, увеличивал артериальное давление и мозговой кровоток [8, 12].

Суммарные данные о влиянии гаммоксина в дозах 16 и 50 мг/кг на центрогенные и рефлекторные реакции сосудов мозга и САД представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 – Влияние гаммоксина (16 мг/кг) на показатели прессорных реакций мозговых сосудов (МС) и САД, $M \pm m$

Момент регистрации		Показатели	Locus coeruleus		Шейный симпатический ствол	
			МС	САД	МС	САД
До введения		ЛП	2,0±0,93	2,0±0,93	1,2±0,48	1,2±0,6
		АМП	5,1±0,27	7,7±1,63	5,9±0,42	1,1±1,08
		ДЛ	14,2±3,1	21,8 ±4,69	15,5±4,15	22,3±4,6
После введения гаммоксина 16 мг/кг через	10-20 мин	ЛП	2,2±0,75	3,2±1,83	2,7±0,84	2,0±0,86
		АМП	8,9±0,46	10,5±1,39	5,9±0,57	3,1±0,75
		ДЛ	18,0±4,03	19,3±5,95	19,7±5,02	17,0±2,77
	30-40 мин	ЛП	2,7±0,8	4,8 ±1,45	3,3±0,42*	1,8±1,28
		АМП	2,4±0,51	8,3±1,25	-0,8±0,76*	-4,5±0,91
		ДЛ	13,7±3,74	15,5±5,44	23,2±4,75	18,7±5,02
	60 мин	ЛП	4,5±1,2	4,5±1,78	4,3±2,5	4,0±2,11
		АМП	-2,2±0,49*	2,7±0,99	-1,5±0,91*	-7,9±0,84
		ДЛ	12,1±2,8	13,3±1,76	12,8±1,68	15,3±1,45

Примечание: ЛП – латентный период (с), АМП – амплитуда (мм рт. ст.), ДЛ – длительность(с),
* - изменения показателей статистически достоверны ($p < 0,05$),
- инверсия прессорных реакций в ответ на раздражение

Гаммоксин в дозе 16 мг/кг повышал артериальное давление, оказывал двухфазное действие на сосуды мозга: облегчение с последующим угнетением прессорных реакции мозговых сосудов и САД, вызванных электрической стимуляцией LC. Гаммоксин после внутри-

венного введения с 5-й мин увеличивал амплитуду центрогенных реакций МС и САД. Максимальный облегчающий эффект гаммоксина развивался на 10-15 мин после введения на фоне наибольшего подъема артериального давления. Так, амплитуда реакций церебральных

сосудов увеличивалась на $53,8 \pm 3,8$ % от исходного уровня, системного артериального давления – на $26,48 \pm 4,8$ %. На 30-40 мин после введения гаммоксина (16 мг/кг) происходило восстановление прессорных ответов МС и САД, вы-

званных стимуляцией зоны LC и к 60-й мин наблюдалось их подавление. Латентный период и длительность реакций существенно не менялись.

Таблица 4 – Влияние гаммоксина (50 мг/кг) на показатели прессорных реакций мозговых сосудов (МС) и САД, $M \pm m$

Момент регистрации		Показатели	Locus coeruleus		Шейный симпатический ствол	
			МС	САД	МС	САД
До введения		ЛП	$4,0 \pm 1,15$	$4,0 \pm 1,41$	$5,0 \pm 2,48$	$6,8 \pm 1,8$
		АМП	$15,3 \pm 1,89$	$32,0 \pm 4,34$	$1,6 \pm 0,1$	$-1,6 \pm 0,62$
		ДЛ	$12,0 \pm 1,41$	$38,0 \pm 14,44$	$15,0 \pm 5,07$	$14,5 \pm 2,63$
После введения гаммоксина 50 мг/кг через	10-20 мин	ЛП	$2,3 \pm 0,25$	$5,5 \pm 4,86$	$6,8 \pm 1,97$	$3,5 \pm 2,06$
		АМП	$12,9 \pm 1,1$	$39,9 \pm 5,59$	$-3,0 \pm 0,31^*$	$7,6 \pm 2,07^*$
		ДЛ	$9,5 \pm 1,55$	$36,3 \pm 15,19$	$13,0 \pm 1,29$	$16,8 \pm 6,1$
	30-40 мин	ЛП	$2,3 \pm 1,31$	$5,0 \pm 2,27$	$3,3 \pm 1,11$	$2,8 \pm 1,11^*$
		АМП	$6,5 \pm 1,6^*$	$20,9 \pm 3,37$	$3,0 \pm 0,14$	$-0,9 \pm 0,59$
		ДЛ	$11,3 \pm 1,25$	$39,0 \pm 15,67$	$9,5 \pm 1,26$	$12,0 \pm 2,71$
	60 мин	ЛП	$2,0 \pm 1,35$	$4,0 \pm 2,0$	$1,3 \pm 0,48$	$2,3 \pm 0,63$
		АМП	$12,5 \pm 1,88$	$16,8 \pm 2,35$	$2,0 \pm 0,2$	$-1,0 \pm 0,75$
		ДЛ	$10,8 \pm 0,48$	$27,5 \pm 10,75$	$9,8 \pm 1,03$	$11,5 \pm 1,26$

Примечание: ЛП – латентный период (с), АМП – амплитуда (мм рт. ст.), ДЛ – длительность(с),
* - изменения показателей статистически достоверны ($p < 0,05$),

- инверсия прессорных реакций в ответ на раздражение

С увеличением дозы гаммоксина до 50 мг/кг облегчающее действие на реакции САД сохранялись, тогда как центрогенные спазмы мозговых сосудов в первые 10-20 мин не исчезали, а начиная с 30 мин амплитуда реакций МС уменьшалось в 2 раза по сравнению с исходной ($p < 0,05$). Латентный период реакций уменьшался.

Пикротоксин не устранял облегчающего действия гаммоксина. Поэтому,

для фармакологического анализа использовали дроперидол. Дроперидол (1 мг/кг), введённый внутривенно, уже через 5-10 мин устранял облегчающее действие гаммоксина на констрикторные реакции сосудов мозга и САД, восстанавливая амплитуду ответов до исходного уровня. Пикротоксин, введённый внутривенно через 30-40 мин после гаммоксина на фоне угнетающего эффекта препарата, устранял депримирующее его действие.

Гаммоксин в дозе 16 мг/кг неоднозначно влиял на прессорные реакции МС и САД,

вызванные электрической стимуляцией шейного симпатического ствола. Через 5-10 мин после внутривенного введения препарата наблюдалось значительное облегчение ответов САД, амплитуда прессорных реакций церебральных сосудов оставалась без изменений по сравнению с исходным уровнем. Латентный период и длительность ответов менялись незначительно ($p > 0,05$). Восстановление всех параметров рефлекторных ответов происходило через 20 - 30 мин. На 60 мин после введения гаммоксина наблюдалось угнетение прессорных реакций МС и САД, в 60 % опытов вместо прессорных эффектов в ответ на раздражение возникали депрессорные реакции. Латентный период ответов увеличивался, а длительность реакций уменьшалась, изменения этих показателей свидетельствуют об угнетающем действии гаммоксина (соединения Л-44).

Гаммоксин в дозе 50 мг/кг вызывал облегчение прессорных реакций САД, тогда как спазмы мозговых сосудов полностью устранялись. Такой эффект вещества был непродолжительным и к 20-30 мин наблюдалось восстановление сосудистых реакций САД и МС до исходного уровня.

Заключение

1. Аминалон и гаммоксин оказывают неодинаково выраженное влияние на экспериментально вызванные спазмы мозговых сосудов.

2. Аминалон в дозе 50 мг/кг вызывает угнетение центрогенных и рефлекторных прессорных реакций МС и САД. Аминалон в дозе 500 мг/кг уменьшает центрогенные, но усиливает рефлекторно вызванные спазмы мозговых сосудов, что возможно обусловлено вмешательством ГАМК в процесс высвобождения катехоламинов в некоторых симпатических ганглиях. ГАМК оказывает центральное специфическое депримирующее действие и одновременно ганглионарное (периферическое действие), что согласуется с научными работами ряда исследователей [13].

3. Гаммоксин оказывает неодинаковое и в разной степени выраженное влияние на экспериментально вызванные спазмы мозговых сосудов. Гаммоксин в дозах 16 и 50 мг/кг усиливал прессорные реакции САД, тогда как нейрогенные спазмы церебральных сосудов изменял двуфазно; вызывая вначале облегчение, а затем угнетение центрогенных реакций вызванные стимуляцией зоны *locus coeruleus*. Пикротоксин не изменял возбуждающего действия гаммоксина, а дроперидол устранял его. Облегчающие эффекты гаммоксина (соединения Л-44), вероятно, вызваны α -адреномиметическим действием, которое

Список литературы

1. Вознюк И.А., Залялова З.А., Захаров Д.В. и др. Резолюция совета экспертов «оптимизация помощи пациентам с ишемическим инсультом на всех этапах медицинской реабилитации» // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023; 123(5). – С. 181-183. DOI: 10.17116/jnevro2023123051181.
2. Матухно А.Е., Сухов А.Г., Кирой В.Н. Гамкергическая рецепторная система и ее роль в системной деятельности мозга // Успехи физиологических наук. – 2014. – № 3. – С. 79-96.
3. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Горбунов А.А. и др. Фармакология разнонаправленных нейромедиаторных механизмов регуляции мозгового кровообращения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017; – 80 (9). – С. 35-39.
4. Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения // Вестник Российской Военно-медицинской акаде-
5. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Роль ГАМК-рецепторов в развитии патологических процессов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7, Ч.2. – С. 441-444.
6. Мирзоян С.А. Нейрохимический контроль мозгового кровообращения // Фармакология и токсикология. – 1983. – № 4. – С. 5-15.
7. Щербакова К. В., Ивашева Э. М., Демченко Е. Ю., Абакумова М. А. Влияние фенибута, аминалона и производных ГАМК на развитие экспериментального отека головного мозга // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 2. – С. 90. – EDN IJLNRL.
8. Щербакова Т. Н. Изучение действия новых линейных аналогов ГАМК на мозговое кровообращение и механизмы его регуляции: Автореферат дис. канд. мед. наук. – Л., 1986. – 22 с.
9. Щербакова Т.Н., Озерова П.А. Изучение противоотечного действия фенибута и новых производных ГАМК // Фармация и фармакология. – 2015. – № 3 (10). – С. 72-73.
10. Амуниц В.В. Атлас ретикулярной формации ствола мозга человека и животных. – М. НПО ОБТ, 2010. – 192 с.
11. Zarow C., Lyness S., Mortimer J., Chui H. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus blis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases

12. Перекалин В.В., Васильева О.С.,
Смирнова А.А. и др. Авторское
свидетельство № 1428750 А1
СССР, Гидрохлорид 4-амино-3-
окси-3-фенилбутановой кислоты,
обладающий гипертензивной ак-
тивностью: № 2990100.
13. Петров В.И. Изучение действия
гамма-аминомасляной кислоты на
центральные и периферические
симпатические механизмы // Фар-
макология и токсикология. – 1983.
– № 1. – С. 13-16.