

Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях

Р.С. Мирзоян¹, Т.С. Ганьшина¹, Г.А. Ким², И.Н. Курдюмов¹, Д.В. Масленников¹, Е.В. Курза¹

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; ²ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия

Введение. При лечении больных с цереброваскулярными расстройствами фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения определяется природой и состоянием патологического процесса. Это диктует необходимость изучения фармакологической регуляции кровоснабжения мозга при различных патологических состояниях.

Цель исследования. Изучить влияние оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, нимодипина, амлодипина безилата и S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение интактных и подвергнутых ишемии крыс, а также рассмотреть эффект оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина при экспериментальном инфаркте миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Материал и методы. Мозговое кровообращение оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Глобальную преходящую ишемию вызывали окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления методом кровопускания и последующей реинфузией. Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали окклюзией левой коронарной артерии.

Результаты. Оксиметилэтилпиридин сукцинат существенно увеличивал кровоснабжение мозга у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, в отличие от интактных животных и животных с экспериментальным инфарктом миокарда. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота увеличивала кровообращение интактного и ишемизированного мозга в одинаковой степени. Нимодипин в одинаковой степени усиливал мозговой кровоток у интактных крыс и крыс, перенесших ишемию мозга, тогда как этот эффект существенно ослаблялся при экспериментальном инфаркте миокарда и не проявлялся при сочетанной сосудистой патологии. S-амлодипина никотинат и в меньшей степени амлодипина бесилат усиливали кровоснабжение ишемизированного мозга. Сосудорасширяющие эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты и S-амлодипина никотината, в отличие от нимодипина, устранялись блокаторами ГАМК_A-рецепторов.

Заключение. Выявлена зависимость сосудорасширяющего эффекта препаратов от исходного состояния организма, что следует принимать во внимание при выборе адресной патогенетической терапии ишемического инсульта.

Ключевые слова: оксиметилэтилпиридин сукцинат, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, нимодипин, амлодипина безилат, S-амлодипина никотинат, кровоснабжение мозга, глобальная преходящая ишемия мозга, экспериментальный инфаркт миокарда, сочетанная сосудистая патология мозга и сердца.

Для цитирования: Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(1): 31–37.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.5

Pharmacological correction of cerebrovascular disorders in various experimental pathological conditions

Ruben S. Mirzoyan¹, Tamara S. Gan'shina¹, Galina A. Kim², Il'ya N. Kurdyumov¹, Denis V. Maslennikov¹, Elena V. Kurza¹

¹V.V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

²Consortium-PIK Company, Moscow, Russia

Introduction. In the treatment of patients with cerebrovascular disorders, pharmacological correction of cerebral circulation largely depends on the character and the state of the pathological process. This determines the need to study the pharmacological regulation of the cerebral blood supply in various pathological conditions.

Objective. To study the effects of oxymethylethylpyridine succinate, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid, nimodipine, amlodipine besylate and S-amlodipine nicotinate on the cerebral circulation of intact and ischemic rats, and to assess the effects of oxymethylethylpyridine succinate and nimodipine in experimental myocardial infarction and combined vascular pathology of the brain and heart.

Materials and methods. The cerebral circulation was evaluated using the laser Doppler flowmetry technique. Global transient ischemia was caused by occlusion of both common carotid arteries with simultaneous decrease in arterial pressure by bleeding and subsequent reinfusion. Experimental myocardial infarction was modeled by occlusion of the left coronary artery.

Results. Oxymethylethylpyridine succinate significantly increases blood supply to the brain in rats under conditions of global transient ischemia of the brain and combined vascular pathology of the brain and heart, in contrast with intact animals and animals with experimental myocardial infarction. Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid equally increased blood circulation of the intact and the ischemic brain. Nimodipine equally increased cerebral blood flow in intact rats and in rats underwent brain ischemia, whereas this effect was significantly weakened in experimental myocardial infarction and disappeared in combined vascular pathology. S-amlodipin nicotinate and, to a lesser extent, amlodipine bisilate increased blood supply to the ischemic brain. The vasodilating effects of oxymethylethylpyridine succinate, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid and S-amlodipin nicotinate, but not of nimodipine, were eliminated by GABA_A receptor blockers.

Conclusions. The dependence of the vasodilating effect of the studied drugs on the initial state of the organism was revealed. This phenomenon should be taken into account in prescribing target pathogenetic therapy of ischemic stroke.

Keywords: oxymethylethylpyridine succinate, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid, nimodipine, amlodipine besylate, S-amlodipin nicotinate, cerebral blood supply, global transient ischemia of the brain, experimental myocardial infarction, combined cardiovascular pathology of the brain and heart.

For citation: Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. [Pharmacological correction of cerebrovascular disorders in various experimental pathological conditions]. Annals of clinical and experimental neurology. 2018; 12(1): 31–37. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.5

Введение

Известно, что сосудистые заболевания головного мозга занимают одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения, а восстановление нарушенного кровообращения для поступления кислорода и глюкозы в пораженные зоны мозга является необходимым условием эффективного лечения пациентов [1–3]. Этим и определяется необходимость знаний об особенностях цереброваскулярных эффектов препаратов при различных экспериментальных состояниях. В этом аспекте наше внимание привлекли оксиметилэтилпиридина сукцинат, широко назначаемый у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, который обладает антиоксидантными и антигипоксическими свойствами; никотиноил гамма-аминомасляная кислота, применяющийся при хронических нарушениях кровоснабжения мозга и обладающий ноотропными и цереброваскулярными свойствами; цереброваскулярный препарат нимодипин – блокатор кальциевых каналов L-типа дигидропиридинового ряда, назначаемый при геморрагических поражениях мозга. В этот список мы включили также и антигипертензивные препараты – амлодипина безилат, который применяется у цереброваскулярных больных с сопутствующей гипертензией и предложенный в последние годы S-амлодипина никотинат [4–6], которые также относятся к блокаторам медленных кальциевых каналов.

Рассматривая патогенез ишемического поражения мозга, необходимо отметить, что глутаминовая кислота, которая является одной из важнейших возбуждающих аминокислот в мозге млекопитающих, при избыточном накоплении и высвобождении в условиях ишемического поражения мозга запускает сложный каскад нейротоксических процессов, приводящих к гибели нервной ткани [7]. На протяжении последних десятилетий были синтезированы конкурентные и неконкурентные антагонисты глутаматных рецепторов, которые при клиническом изучении оказались либо токсичными, либо неэффективными. С другой стороны, основным тормозным нейромедиатором является другая аминокислота – ГАМК, которая также широко представлена в ткани мозга и играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения, вызывая расширение сосудов мозга в результате взаимодействия с расположенными в сосудах мозга ГАМК_A-рецепторами [8–12]. Поэтому стратегиче-

скими направлениями патогенетического лечения ишемического повреждения мозга следует также считать не только уменьшение токсического воздействия глутамата, но и усиление ГАМК-ергических воздействий.

Цель работы – изучить влияние оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, нимодипина, амлодипина безилата и S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение интактных и подвергнутых ишемии мозга крыс, а также рассмотреть эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина при экспериментальном инфаркте миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 165 наркотизированных (хлоралгидрат 350–400 мг/кг или уретан 1,3 г/кг, в/б) неллинейных белых крысах-самцах массой 180–400 г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы “TransonicSystemInc.” (США). Игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга крысы с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «ВЮПАК» США, соединенном с персональным компьютером. Исследуемые вещества вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией [13].

Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали у крыс перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии [14, 15]. Через трое суток после операции животных наркотизировали (уретан 1,3 г/кг, внутривенно), с помощью

компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8/В» регистрировали ЭКГ. В эксперименты по изучению влияния препарата на мозговое кровообращение брали только тех крыс, у которых в I или II стандартных отведениях ЭКГ наблюдался глубокий зубец Q или комплекс QS.

Сочетанные нарушения коронарного и мозгового кровообращения у крыс вызывали следующим образом: через трое суток после перевязки левой коронарной артерии подвергали глобальной преходящей ишемии мозга и затем изучали цереброваскулярную активность препаратов.

Эксперименты проводили в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова».

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В основном нормальное распределение отсутствовало, поэтому для дальнейшей обработки данных использовали непараметрический метод Вилкоксона для связанных выборок, для несвязанных выборок – критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы. Уровень достоверности $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты

Оксиметилэтилпиридина сукцинат

Препарат в дозе 200 мг/кг, в/в у крыс после глобальной преходящей ишемии ($n=11$), в отличие от интактных животных ($n=9$), вызывает постепенное увеличение локального мозгового кровотока в коре животных, которое на 50-й минуте составляет 40% и остается повышенным до конца эксперимента (рис. 1 и 2).

Исследование на крысах ($n=11$) через 3 сут после перевязки левой коронарной артерии с изменениями ЭКГ, характерными для экспериментального инфаркта миокарда, показало, что оксиметилэтилпиридина сукцинат в той же дозе в большинстве случаев (7 из 11) понижает уровень мозгового кровотока в среднем на 13%. Следовательно, при ишемическом поражении сердца препарат не усиливает мозговое кровообращение (рис. 2). Артериальное давление в этих условиях практически не изменялось.

Далее оксиметилэтилпиридина сукцинат исследовали в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения. Проведенные эксперименты позволили установить, что оксиметилэтилпиридина сукцинат в дозе 200 мг/кг в/в в этих условиях обладает выраженной цереброваскулярной активностью. Препарат вызывает постепенное увеличение кровотока в коре мозга крыс, которое к 60-й мин составляет в среднем 60% от контроля ($n=11$, рис. 2). Оксиметилэтилпиридина сукцинат в этой серии опытов сразу после введения вызывает снижение уровня артериального давления в среднем на 27%, затем давление немного повышается, но до конца эксперимента остается ниже исходного уровня. Неодинаковые изменения локального кровотока и артериального давления под влиянием препарата в этой серии опытов указывают на то, что изменения мозгового кровообращения под влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината обусловлены его цереброваскулярной активностью.

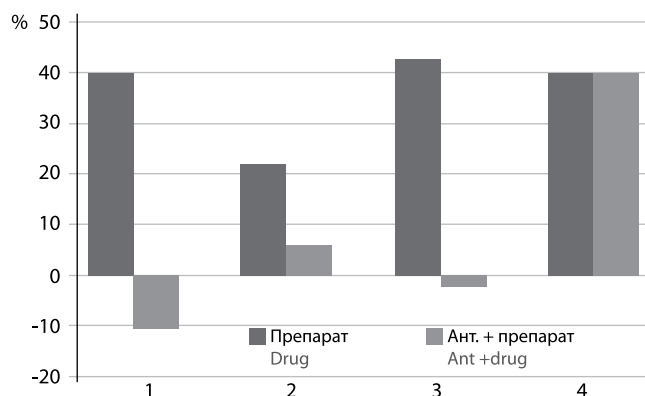


Рис. 1. Влияние оксиметилэтилпиридина сукцината (1), никотиноил гамма-аминобутирической кислоты (2), S-амлодипина никотината (3) и нимодипина (4) на кровоснабжение мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии (Препарат) и на фоне действия антагонистов ГАМК_A-рецептора (Ант.+препарат)
 Обозначения: по оси ординат – изменения локального кровотока в теменной области коры большого мозга в процентах

Fig. 1. The effects of oxymethylethylpyridine succinate (1), nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (2), S-amlodipine nicotinate (3) and nimodipine (4) on blood supply to rat brain in global transient ischemia (drug) and against the background action of GABA_A-receptor antagonists (Ant. +drug)
 Designations: on the ordinate axis – changes in local blood flow in the parietal region of the cerebral cortex (in percent)

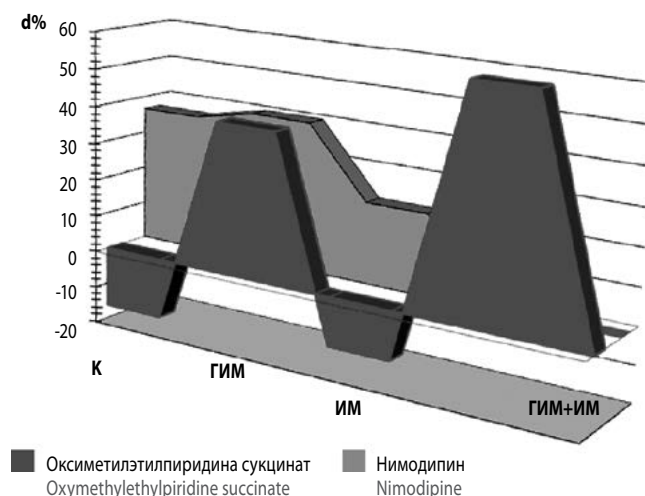


Рис. 2. Влияние оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина на мозговое кровообращение интактных крыс (К), крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию (ГИМ), экспериментальный инфаркт миокарда (ИМ) и сочетанную сосудистую патологию мозга и сердца (ИМ+ГИМ)
 Обозначения: по оси ординат – изменения локального кровотока в теменной области коры большого мозга в процентах; по оси абсцисс – исходное состояние организма

Fig. 2. Influence of oxymethylethylpyridine succinate and nimodipine on the cerebral circulation of intact rats (K) and rats who underwent global transient ischemia (GIM), experimental myocardial infarction (MI), and combined vascular pathology of the brain and heart (MI+GIM)
 Designation: on the ordinate axis – changes in local blood flow in the parietal region of the cerebral cortex (in percent); on the abscissa axis – the initial state of the organism

Следующая серия опытов была посвящена изучению механизма цереброваскулярного эффекта оксиметилэтилпиридина сукцината на крысах ($n=10$) в условиях глобальной преходящей ишемии мозга и на фоне действия специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов бикакуллина (0,5 мг/кг). Эксперименты показали, что оксиметилэтилпиридина сукцинат (в той же дозе) через 10 мин после введения

в этих условиях в большинстве опытов понижает локальный мозговой кровоток в среднем на 10,2% на протяжении всего времени наблюдения опыта (рис. 1). Артериальное давление под влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината в этих условиях также снижается на 17,3% и сохраняется на этом уровне до конца эксперимента. Эти данные указывают на участие ГАМК_A-рецепторов в реализации сосудорасширяющего препарата.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота

Впервые способность никотиноил гамма-аминомасляной кислоты увеличивать мозговое кровообращение, понижая тонус сосудов мозга, была выявлена в опытах на наркотизированных и бодрствующих кошках [16]. При изучении никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на наркотизированных крысах было показано, что препарат (10 мг/кг, в/в) вызывает увеличение локального мозгового кровотока у интактных крыс в среднем на 22% (n=12), вызывая при этом снижение артериального давления в среднем на 17% (рис. 1) в течение 30 мин. У животных в условиях глобальной проходящей ишемии мозга никотиноил гамма-аминомасляная кислота (10 мг/кг, в/в) увеличивает локальный мозговой кровоток в среднем на 21,0% (n=11). Уровень артериального давления в этих экспериментах под влиянием никотиноил гамма-аминомасляной кислоты имел разнонаправленный характер.

Для выяснения механизма цереброваскулярного эффекта никотиноил гамма-аминомасляной кислоты было изучено его влияние на локальный мозговой кровоток на фоне действия блокатора ГАМК_A-рецепторов – бикикуллина (0,5 мг/кг, в/в; n=11). Оказалось, что в этих условиях цереброваскулярный эффект никотиноил гамма-аминомасляной кислоты не претерпевал существенных изменений. Далее было изучено влияние никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение на фоне блокатора хлорных каналов ГАМК_A-рецептора – пикротоксина (0,5 мг/кг, в/в; n=7). Препарат в этих условиях увеличивал мозговой кровоток лишь на 6,0% (контроль 22%, p<0,01). Следовательно, цереброваскулярное действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты реализуется через хлорный канал ГАМК_A-рецептора.

Нимодипин

Проведенные опыты позволили установить, что нимодипин (0,03 мг/кг, в/в) в большинстве случаев вызывает усиление кровотока в коре головного мозга интактных крыс (n=8) в среднем на 36,6% (10 мин). При этом уровень артериального давления понижается на 39,9%. У животных после глобальной проходящей ишемии головного мозга (n=10) нимодипин усиливает микроциркуляцию в среднем на 44,3%, а артериальное давление понижается на 39,6% (рис. 1 и 2).

Следующая серия опытов была посвящена изучению влияния нимодипина (0,03 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток крыс через 3-е сут после перевязки левой коронарной артерии (n=9). Эксперименты показали, что нимодипин у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда в значительно меньшей степени, чем у интактных животных, увеличивает локальный мозговой кровоток всего на 21,6% (у интактных – на 36,6%, p<0,05, рис. 2). Артериальное давление снижалось в этих условиях на 40% (1–10 мин), а затем на 20%. Таким образом, эксперименты показали,

что в условиях нарушений коронарного кровообращения существенно понижается чувствительность сосудов мозга к нимодипину.

Далее нимодипин исследовали в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения (n=8). Проведенные эксперименты позволили установить, что нимодипин (0,03 мг/кг, в/в) в этих условиях не обладает цереброваскулярной активностью (рис. 2). Важно отметить, что при глобальной проходящей ишемии головного мозга у интактных животных не меняется чувствительность церебральных сосудов к нимодипину, тогда как у животных с экспериментальным инфарктом миокарда цереброваскулярная активность препарата снижается, а при двойной патологии отсутствует способность церебральных сосудов к сосудорасширяющему эффекту блокатора медленных кальциевых каналов.

Амлодипина безилат и S-амлодипина никотинат

Учитывая то обстоятельство, что указанные соли амлодипина являются блокаторами медленных кальциевых каналов и обладают гипотензивной активностью [17], мы решили объединить эти препараты в одном разделе.

Изучение влияния амлодипина безилата (0,1 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток крыс в условиях глобальной проходящей ишемии (n=10) показало, что препарат вызывает небольшое медленно нарастающее увеличение кровотока в коре мозга крыс, которое к 40-й мин составило 16%. Уровень артериального давления под влиянием амлодипина безилата статистически значимо понижается на протяжении всего периода наблюдения и к концу эксперимента составляет 25,7%.

Следует отметить, что под влиянием S-амлодипина никотината в той же дозе и в тех же условиях, в отличие от интактных животных (n=7), наряду с выраженным гипотензивным эффектом вызывает увеличение мозгового кровотока на 60-й мин на 30,5%, а на 90-й мин – 42,5% (n=10; рис. 1). В эти интервалы времени разница в цереброваскулярных эффектах между препаратами статистически значима при p<0,05.

Следовательно, по цереброваскулярной противоишемической активности амлодипина безилат уступает S-амлодипина никотинату. Этим и был обусловлен выбор S-амлодипина никотината в качестве препарата для изучения механизма противоишемического эффекта.

В следующей серии опытов исследовали влияние S-амлодипина никотината на локальный мозговой кровоток крыс, подвергнутых глобальной проходящей ишемии (n=10) и после предварительного введения бикикуллина. Опыты показали, что в этих условиях S-амлодипина никотинат не вызывает существенных изменений локального мозгового кровотока, тогда как в контрольных опытах кровоток возрастал на 42,5% (рис. 2). Полученные данные указывают на ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного противоишемического эффекта препарата.

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить зависимость цереброваскулярного эффекта различных препаратов от исходного патологического

состояния организма. Полученные нами данные указывают на существенное различие между изменениями мозгового кровотока интактного и пораженного ишемией мозга. Действительно, оказалось, что влияние оксиметилэтилпиридина сукцината и S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение крыс в условиях глобальной преходящей ишемии выражено в значительно большей степени, чем у интактных животных. Это позволяет нам полагать, что указанные препараты обладают цереброваскулярной и противоишемической активностью. Следует отметить, что в механизме действия этих средств, а также никотиноил гамма-аминомасляной кислоты участвуют ГАМК-ергические механизмы сосудов мозга, так как блокаторы ГАМК_A-рецепторов – биккуллин или пикротоксин – устраняют или значительно ослабляют их сосудорасширяющий эффект. Нимодипин занимает особое положение, так как в условиях блокады ГАМК_A-рецепторов его цереброваскулярный эффект не претерпевает существенных изменений (рис. 1). Следовательно, цереброваскулярная активность нимодипина осуществляется лишь влиянием препарата на обмен ионов кальция в сосудах мозга. Этим он отличается от другого блокатора кальциевых каналов S-амлодипина никотината, в механизме действия которого присутствует и воздействие на ГАМК_A-рецепторы сосудов мозга.

Представленные данные указывают на то, что высокая клиническая эффективность оксиметилэтилпиридина сукцината определяется не только его антиоксидантной активностью, но и участием в этом процессе и ГАМК-ергических структур сосудов мозга. Известно, что активация тормозной системы ГАМК при ишемическом поражении мозга восстанавливает нарушенный баланс между возбуждающими и тормозными процессами в центральной нервной системе. Что касается никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, то он наряду с цереброваскулярной обладает и ноотропной активностью. Здесь уместно отметить, что проведенный недавно анализ ноотропного эффекта препарата показал, что действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты отличается от классических препаратов – пирацетама, фенотропила и ацефена, что позволяет предположить вторичный характер этого эффекта, а первичным следует считать цереброваскулярный [18].

Как упоминалось нами выше, цереброваскулярные эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина изучались также при экспериментальном инфаркте миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Результаты проведенного исследования позволили установить, что при экспериментальном инфаркте миокарда оксиметилэтилпиридина сукцинат не оказывает цереброваскулярного эффекта, а способность нимодипина усиливать мозговой кровоток резко снижается. Иная картина наблюдается при изучении влияния оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Оксиметилэтилпиридина сукцинат усиливает

мозговое кровообращение в этих условиях также, как и при ишемии мозга, а под влиянием нимодипина сосудорасширяющий эффект препарата исчезает. То обстоятельство, что под влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината наблюдаются аналогичные изменения мозгового кровообращения при ишемическом поражении мозга и сочетанной патологии мозга и сердца, в отличие от инфаркта миокарда, позволяет утверждать, что на изменения чувствительности сосудов оказывает влияние только ишемия мозга, которая присутствует в обоих случаях. Можно полагать, что такое избирательное влияние препарата на мозговое кровообращение при экспериментальной патологии мозга обусловлено ГАМК-ергическим компонентом в механизме действия оксиметилэтилпиридина сукцината, когда чувствительность церебральных сосудов к оксиметилэтилпиридину сукцинату возрастает по сравнению с интактными и перенесшими острый инфаркт миокарда животными.

Таким образом, в работе выявлены сходства и различия в цереброваскулярных эффектах изученных препаратов, что зависит от исходного состояния организма и вида сосудистой патологии. Результаты проведенного исследования будут способствовать как рациональному использованию лекарственных средств в клинической практике, так и поиску новых средств лечения цереброваскулярных расстройств у больных с отдельной или сочетанной сосудистой патологией мозга и сердца.

Выводы

Оксиметилэтилпиридина сукцинат и S-амлодипина никотинат в значительно большей степени усиливают мозговое кровообращение крыс в условиях глобальной преходящей ишемии мозга по сравнению с интактными животными.

Цереброваскулярные эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты и S-амлодипина никотината, в отличие от нимодипина, обусловлены сосудистым ГАМК_A-ергическим механизмом действия, так как устраняются биккуллином или пикротоксином.

Выявлены существенные различия между влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина на мозговое кровообращение крыс интактных, с глобальной преходящей ишемией мозга, экспериментальным инфарктом миокарда и сочетанной сосудистой патологией мозга и сердца.

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость сравнительного изучения цереброваскулярных свойств лекарственных средств в условиях как отдельной, так и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. ООО Медицинское информационное агентство, 2009; 224 с.
2. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии 2012; 11: 21–26.

References

1. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Antithromboticheskaya terapiya ishemicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny. [Antithrombotic therapy of ischemic disorders of cerebral circulation from the standpoint of evidence-based medicine]. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2009; 224 p. (In Russ.).
2. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches]. ZhNeuroIpsikhiatriIm S SKorsakova.. 2012; 11: 21–26. (In Russ.).

3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016. Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 4: 447-454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366 PMID:26811276.
4. Chung Y.S. et al. S-(-)-amlodipine nicotinate and process for the preparation thereof. Patent US, no. 2006/0014795 A1, 2006.
5. Park J.Y., Kim K.A., Park P.W., et al. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of amlodipine besylate and amlodipine nicotinate in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44: 641-647. DOI: 10.5414/CP44641 PMID: 17190374.
6. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S (-)-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin. Ther.* 2008; 30(5): 845-57. PMID: 18555932 DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013.
7. Lai T., Zhang W.S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology* 2014; 115: 157-188. PMID: 24361499 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.
8. Мирзоян С.А., Казарян Б.А., Акопян В.П. Декарбоксилазная активность глутаминовой кислоты в сосудах мозга. Доклады АН СССР, 1970; 190(5): 1241-2. PMID: 5469664.
9. Мирзоян С.А., Казарян Б.А., Акопян В.П. Содержание и некоторые превращения аминокислот в тканях стенок артерий мозга. Доклады АН СССР, 1974; 214 (2): 465-468.
10. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: Binding studies with [³H] muscimol. *Brain Research Bulletin* 1980; 5: 173-177. PMID: 6243504 DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1.
11. Napoleon P., Endo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA_A receptor agonist [³H] muscimol in the rat cerebral vessels. *Brain Research* 1987; 423: 109-115. PMID: 2823981.
12. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Горбунов А.А. и др. Фармакология разнонаправленных нейромедиаторных механизмов регуляции мозгового кровообращения. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2017; 80 (9): 35-39.
13. Мирзоян Р.С., Плотников М.Б., Ганьшина Т.С. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012: 480-487.
14. Seropian I.M., Gonzales G.E. Experimental myocardial infarction, in *Experimental surgical models in the laboratory rat*, Boca Raton, 2009: 201-204.
15. Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Мирзоян Р.С. и др. Интегральная оценка сдвигов в сывороточном гомеостазе при экспериментальном инфаркте миокарда. *Патол. физиол. и экспер. терапия.* 2013; 4: 35-40.
16. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Новый цереброваскулярный препарат пикамилон. *Фармакол. и токсикол.* 1989; 52(1): 23-6. PMID: 2707413.
17. Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Гнездилова А.В. и др. Сравнительное изучение влияния S-амлодипина никотината и амлодипина безилата на артериальное давление бодрствующих крыс. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2014; 77 (8): 20-2. PMID: 25335386.
18. Ковалёв Г.И., Васильев Е.В., Салимов Р.М. Влияние пикамилона на ГАМК-рецепторы префронтальной коры мозга и поведение мышей C57BL/6 и BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2017; 80(3): 3-9.
3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 4: 447-454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366 PMID:26811276.
4. Chung Y.S. et al. S-(-)-amlodipine nicotinate and process for the preparation thereof. Patent US, no. 2006/0014795 A1, 2006.
5. Park J.Y., Kim K.A., Park P.W., et al. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of amlodipine besylate and amlodipine nicotinate in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44: 641-647. DOI: 10.5414/CP44641 PMID: 17190374.
6. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S (-)-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin. Ther.* 2008; 30(5):845-57. PMID: 18555932 DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013.
7. Lai T., Zhang W.S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology* 2014; 115:157-188. PMID: 24361499 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.
8. Mirzoyan S.A., Kasaryan B.A., Akopyan V.P. [Decarboxylase activity of glutamic acid in the vessels of the brain]. *Reports of the Academy of Sciences of the USSR in 1970; 190(5): 1241-2.* (In Russ.). PMID: 5469664.
9. Mirzoyan S.A., Kasaryan B.A., Akopyan V.P. [The content and some transformations of amino acids in the tissues of the walls of the brain arteries]. *Reports of the Academy of Sciences of the USSR 1974; 214 (2): 465-468.* (In Russ.).
10. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: Binding studies with [³H] muscimol. *Brain Research Bulletin* 1980; 5: 173-177. PMID: 6243504 DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1.
11. Napoleon P., Endo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA_A receptor agonist [³H] muscimol in the rat cerebral vessels. *Brain Research* 1987; 423: 109-115. PMID: 2823981.
12. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Gorbunov A.A. et al. [Pharmacology of various neuromediator mechanisms of regulation of cerebral circulation]. *Eksp Klin Farmakol.* 2014; 77(8): 20-2. (In Russ.). PMID: 25335386. 2017; 80 (9): 35-39. (In Russ.).
13. Mirzoyan R.S., Plotnikov M.B., Gan'shina T.S. et al. [Guidelines for preclinical study of drugs for treatment of disorders of cerebral circulation and migraine. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part one]. М.: Гриф К, 2012: 480-487. (In Russ.).
14. Seropian I.M., Gonzales G.E. Experimental myocardial infarction, in *Experimental surgical models in the laboratory rat*. Boca Raton, 2009: 201-204.
15. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Mirzoyan R.S. et al. [Integral evaluation of shifts in serum homeostasis with experimental myocardial infarction]. *Patol. physiol. and exper. therapy.* 2013; 4: 35-40. (In Russ.).
16. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S. [The new cerebrovascular preparation pикаmilon]. *Farmakol Toksikol.* 1989; 52(1): 23-6. (In Russ.). PMID: 2707413.
17. Gan'shina T.S., Kim G. A., Gnezdilova A. V. et al. [Comparative study of the effect of S-amlodipine nicotinate and amlodipine bezylate on the arterial pressure of awake rats]. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2014; 77(8): 20- 2. (In Russ.). PMID: 25335386.
18. Kovalev G.I., Vasil'eva E.V., Salimov R.M. [The action of picamilon on prefrontal-cortex GABA receptors and behavior of C57BL/6 and BALB/C mice in closed cross-maze labyrinth]. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2017; 80 (3): 3-9. (In Russ.).

Информация об авторах: Мирзоян Рубен Симонович – д.м.н., проф., зав. лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8; e-mail: cerebropharm@mail.ru;

Ганьшина Т.С. – д.б.н., проф., вед. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Ким Г.А. – ст. специалист по регистрации ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия;

Курдюмов И.Н. – ст. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Масленников Д.В. – и.о. ст. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Курза Е.В. – и.о. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

Information about the authors: Ruben S. Mirzoyan, D.Sci. (Med.), prof., Head of the Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”. 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya ul., d. 8, cerebropharm@mail.ru;

Tamara S. Gan'shina, D.Sci. (Biol.), prof., Leading researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia;

Galina A. Kim, Senior regulatory affairs manager, LLC «Konsortsium-PIK», Moscow, Russia;

I'ya N. Kurdyumov, Senior researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia;

Denis V. Maslennikov, Senior researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia;

Elena V. Kurza, Researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia