

Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств

Р.С. Мирзоян¹, Т.С. Ганьшина¹, Г.А. Ким², Е.В. Курза¹, Д.В. Масленников¹, И.Н. Курдюмов¹, А.И. Турилова¹, А.А. Горбунов^{1,3}

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;

²ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Общепризнанна эффективность реперфузионной терапии для восстановления кровоснабжения мозга у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения ишемической природы. В неврологической практике успешно применяются лекарственные средства с доказанной цереброваскулярной активностью: оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол), никотиноил γ -аминомасляная кислота (пикамилон) и нимодипин, первые два из которых обладают также антиагрегационной активностью. В обзоре анализируются сосудистые и антиагрегационные эффекты этих препаратов, их влияние на мозговое кровообращение, артериальное давление и центральную нервную систему, нейропротекторная активность. Рассмотрены также потенциальные соединения: S-амлодипина никотинат и эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, которые обладают выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью, но оказывают диаметрально противоположное влияние на уровень артериального давления. S-амлодипина никотинат понижает уровень артериального давления, а эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, напротив, повышает. В механизме действия изученных препаратов, за исключением нимодипина, присутствует ГАМК-позитивный компонент. Экспериментальные данные о влиянии веществ на состояние мозгового кровообращения, артериального давления и агрегации тромбоцитов, а также на взаимодействие с ГАМК_A-рецепторами существенно повышают трансляционный потенциал цереброваскулярных препаратов.

Ключевые слова: мексидол, пикамилон, нимодипин, S-амлодипина никотинат, эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, мозговое кровообращение, артериальное давление, система ГАМК, цереброваскулярные расстройства ишемической и геморрагической природы, агрегация тромбоцитов.

Адрес для корреспонденции: 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». E-mail: cerebropharm@mail.ru. Мирзоян Р.С.

Для цитирования: Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Курза Е.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Горбунов А.А. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019. 13(3): 34–40.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5

The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders

Ruben S. Mirzoyan¹, Tamara S. Gan'shina¹, Galina A. Kim², Elena V. Kurza¹,
Denis V. Maslennikov¹, Ilya N. Kurdyumov¹, Antonina I. Turilova¹, Aleksander A. Gorbunov^{1,3}

¹Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

²Consortium-PIK LLC, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The efficacy of reperfusion therapy to restore cerebral blood supply in patients with ischaemic cerebrovascular disorders is well recognized. Medications with proven cerebrovascular activity, such as oxymethylethylpyridine succinate (Mexidol), nicotinoyl-gamma-aminobutyric acid (Picamilon), and nimodipine, are successfully used in neurological practice with the first two having antiplatelet activity. This review analyses the vascular and antiplatelet effects of those medications, their effect on cerebral blood circulation, blood pressure and the central nervous system, and their neuroprotective activity. Potential compounds are also reviewed: S-amlopidine nicotinate and succinic acid ester of 5-hydroxyadamantan-2-one, which have significant cerebrovascular anti-ischaemic activity but a diametrically opposite effect on blood pressure. S-amlopidine nicotinate lowers blood pressure, while the succinic acid ester of 5-hydroxyadamantan-2-one elevates it. A GABA-positive component is present in the mechanism of action of all the studied drugs except for nimodipine. Experimental data on the effect of substances on cerebral circulation, blood pressure and platelet aggregation, as well as the interaction with GABA_A receptors, significantly increase the translational potential of cerebrovascular medications.

Keywords: Mexidol, Picamilon, Nimodipine, S-amlopidine nicotinate, succinic acid ester of 5-hydroxyadamantan-2-one, cerebral blood flow, blood pressure, GABA-ergic system, ischaemic and haemorrhagic cerebrovascular disorders, platelet aggregation.

For correspondence: 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya str., 8. Research Zakusov Institute of Pharmacology. E-mail: cerebropharm@mail.ru. Mirzoyan R.S.

For citation: Mirzoian R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A., Kurza E.V., Maslennikov D.V., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Gorbunov A.A. [The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 34–40. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения России и других стран [1–3]. В многочисленных работах доказана высокая эффективность методов восстановления кровоснабжения ишемизированного мозга, а именно двух методов реперфузии: системной тромболитической терапии с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и механической тромбэкстракции [3, 4]. Поэтому термин «реперфузия», который ранее имел негативное значение, что было связано с высвобождением и повреждающим воздействием свободных радикалов (оксида азота и кислорода) на ткань мозга, приобрел положительный смысл. В результате произошел коренной пересмотр представлений о патогенетической терапии ишемических поражений мозга и получил распространение термин «реперфузионная терапия».

Таким образом, на первый план при лечении пациентов с ЦВЗ ишемической природы выходит восстановление нарушенного кровоснабжения мозга. Лекарственные препараты, которые восстанавливают кровоснабжение мозга, понижая тонус церебральных сосудов и обладая антиагрегационной активностью, также защищают ткань мозга при ишемии. Это менее радикальный метод лечения ишемических поражений мозга, чем хирургический, но не менее важный, т.к. фармакологические препараты, в отличие от методов реперфузионной терапии, воздействуют на всю сосудистую систему мозга и систему крови, способствуя восстановлению кровоснабжения мозга не только во время ишемического поражения мозга, но и до и после наступления этой катастрофы.

Сосудосуживающий компонент прослеживается и в патогенезе ишемического инсульта неизвестной этиологии, или криптогенного инсульта. Спазм сосудов мозга играет существенную роль в патогенезе и геморрагического инсульта (субарахноидального кровоизлияния) [1, 5]. Констрикторные реакции сосудов мозга характерны также для нейрохирургических оперативных вмешательств [5, 6]. Следовательно, применение сосудорасширяющих препаратов и антиагрегантов обосновано и в этих случаях.

Неслучайно в клинической практике при лечении пациентов с острыми и хроническими ЦВЗ и в нейрохирургической практике успешно применяются фармакологические препараты, обладающие сосудорасширяющей, противоишемической и антиагрегационной активностью. Это оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол) [7, 8], никотиноил γ -аминомасляная кислота (пикамилон) [8] и блокатор медленных кальциевых каналов нимодипин [6, 9].

Цель работы — проанализировать сосудистые и антиагрегационные эффекты известных (мексидол, пикамилон, нимодипин) и потенциальных цереброваскулярных препаратов (S-амлодипина никотинат, эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамтан-2-она).

Мексидол

Мексидол обладает выраженным антиоксидантным, антигипоксическим, мембранопротекторным, ноотропным, цереброваскулярным противоишемическим, нейропротекторным, кардиопротекторным действием и антиагрегационной активностью.

В условиях различных гипоксических состояний препарат увеличивает продолжительность жизни и число выживших животных; ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран посредством связывания перекисных радикалов липидов; повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода, в частности супероксиддисмутазы; стабилизирует биологические мембраны, в частности мембраны эритроцитов и тромбоцитов. Выявлена нейропротекторная активность мексидола [10, 11].

Цереброваскулярная противоишемическая активность мексидола выражается в его способности существенно увеличивать локальный мозговой кровоток у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга в среднем на 43% по сравнению с интактными животными. В меньшей степени цереброваскулярная активность препарата выражена в условиях моделирования геморрагического инсульта (20%, $p < 0,05$) [12]. При сравнительном изучении цереброваскулярного эффекта препарата при отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца выявлено, что препарат улучшает кровоснабжение мозга при ишемии мозга и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, но не при экспериментальном инфаркте миокарда [13].

Механизм цереброваскулярного противоишемического эффекта мексидола обусловлен его воздействием на бикуккуллин-чувствительные ГАМК_A-рецепторы сосудов мозга, т.к. этот эффект устраняется или существенно ослабляется бикуккуллином [14].

Установлена высокая терапевтическая эффективность мексидола при лечении различных неврологических заболеваний, в том числе острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии и вегетососудистой дистонии). Препарат входит в состав комбинированной терапии инсульта и его последствий. Он ускоряет восстановление двигательных функций больных, перенесших инсульт, наблюдается положительная динамика психоэмоционального состояния и улучшение церебральной гемодинамики [7, 8].

Систематические исследования, проведенные в Научном центре неврологии, выявили новые особенности действия мексидола у больных с хроническими ЦВЗ. Препарат способствует уменьшению инсулинрезистентности, гипертриглицеридемии, гипергликемии, а у пациентов с исходно повышенными цифрами АДФ-агрегации вызывает улучшение базового показателя агрегации тромбоцитов с АДФ, а также улучшение или появление адекватной реакции

в виде уменьшения агрегации тромбоцитов с АДФ после манжеточной пробы, свидетельствующей о нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки [15].

Не вызывает сомнений, что эффективность мексидола при ЦВЗ обусловлена его способностью восстанавливать кровоснабжение ишемизированного мозга, препятствовать негативному воздействию свободных радикалов на мозговую ткань и оказывать антиагрегационное действие.

Пикамилон

Пикамилон разработан в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» совместно с НПО «Витамины». Он проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает влияние на мозговое кровообращение и центральную нервную систему. В экспериментах выявлено, что препарат вызывает выраженное усиление мозгового кровообращения, обусловленное понижением тонуса церебральных сосудов (у кошек), а также значительное расширение пиллярных артериол и увеличение локального кровотока в коре головного мозга (у крыс) [16, 17]. По силе и длительности цереброваскулярного эффекта препарат значительно превосходит ГАМК, никотиновую кислоту, а также папаверин, циннаризин, ницерголин, пирацетам и компламин (теоникол). Под влиянием препарата отмечается ослабление нейrogenных спазмов церебральных сосудов адренергической природы [18].

Пикамилон вызывает также увеличение локального кровотока в теменной области коры большого мозга интактных крыс (22%) и у животных, подвергнутых глобальной проходящей ишемии (32%). Цереброваскулярный эффект препарата имеет ГАМК_A-ергический механизм действия, т.к. на фоне действия блокатора ГАМК-рецепторов — пикротоксина его действие существенно ослабляется [19]. Это позволяет отнести пикамилон к ГАМК-позитивным препаратам.

Наряду с вазоактивным действием пикамилон оказывает выраженное влияние на центральную нервную систему, восстанавливая физическую и психическую работоспособность. При изучении влияния пикамилон на поведение мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте обнаружено его влияние только в отношении мышей C57BL/6. Отсутствие избирательного модулирования исследовательского дефицита и повышенной тревожности у мышей BALB/c существенно отличает эффект пикамилон от специфического ноотропного действия других препаратов: пирацетама, фенотропила, пантогама, нооглютила, ацефена и некоторых других [20].

Полученные данные указывают на вторичный характер ноотропного эффекта препарата, а первичным следует считать цереброваскулярный. Вместе с тем пикамилон обладает и антиагрегационной активностью.

Препарат широко применяется для лечения пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью [8].

Нимодипин

Блокатор медленных кальциевых каналов нимодипин обладает выраженной цереброваскулярной активностью. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер и преимущественно распределяется в ткани головного мозга.

Препарат в первую очередь воздействует на сосуды головного мозга, тогда как периферические сосуды лишь в малой степени подвержены вазодилатирующему действию препарата [21]. В экспериментах *in vitro* нимодипин снижает сократительную способность изолированных гладких мышц и предотвращает спазмы сосудов мозга, вызванные катехоламинами, серотонином, гистамином, тромбоксаном и цельной кровью [22]. Увеличение мозгового кровотока под влиянием нимодипина продемонстрировано у собак, кошек, кроликов, крыс и обезьян при различных способах введения [21, 22].

Исследовано влияние нимодипина на мозговое кровообращение в условиях различных экспериментальных устройств. Препарат в одинаковой степени усиливает кровоток в теменной области коры головного мозга интактных крыс и крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга, тогда как в меньшей степени увеличивает мозговой кровоток после экспериментального инфаркта миокарда и не проявляет цереброваскулярной активности при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца [13]. В условиях моделирования как субарахноидального [23], так и внутримозгового кровоизлияния [24], выявлен сосудорасширяющий эффект нимодипина, однако он выражен в значительно меньшей степени, чем при ишемическом поражении мозга (10,3% и 44,3%; $p < 0,05$) [24].

Анализ механизма действия нимодипина с использованием специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов бикакуллина показал, что на фоне действия этого анализатора цереброваскулярный эффект препарата не претерпевает существенных изменений. Результаты радиолигандного анализа (*in vitro*) не выявили способности нимодипина взаимодействовать с бикакуллин-чувствительными ГАМК_A-рецепторами мозга [25, 26]. Следовательно, цереброваскулярная активность нимодипина заключается лишь во влиянии препарата на обмен ионов кальция в сосудах мозга.

Нимодипин препятствует повышению внутриклеточной концентрации кальция, тем самым защищая нейроны от необратимого повреждения [27].

Многочисленные клинические исследования, включая рандомизированные и контролируемые, продемонстрировали эффективность нимодипина при лечении больных с субарахноидальными кровоизлияниями [28, 29]. Одной из основных причин неврологических осложнений, ассоциированных с субарахноидальным кровоизлиянием, является ишемия головного мозга. Полагают, что препарат предотвращает развитие отсроченного спазма сосудов головного мозга, развивающегося после субарахноидального кровоизлияния. Нимодипин существенно снижает как выраженность, так и частоту развития различных неврологических осложнений, связанных с вторичной ишемией головного мозга.

Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, в частности нимодипин, широко применяются для устранения спазмов сосудов мозга, которые сопровождают нейрохирургические оперативные вмешательства [5, 6].

S-α-млодипина никотинат

В структуре нарушений мозгового кровообращения особое место занимает гипертонический церебральный криз, когда имеет место резкое повышение артериального давления (АД) с сосудистым поражением мозга. Для лечения таких

состояний необходимо воздействовать и на АД, и на тонус сосудов мозга. В этом аспекте большой интерес представляет S-амлодипина никотинат, который сочетает в себе два свойства: антигипертензивное [30, 31] и цереброваскулярное [24, 25].

S-амлодипина никотинат обладает выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью, увеличивая локальный мозговой кровоток у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию мозга, не уступающей по силе действия мексидолу, нимодипину, пикамилолу и превосходящей по длительности действия нимодипин и пикамилон [25]. Выявлена способность S-амлодипина никотината усиливать кровоснабжение мозга в условиях модели геморрагического инсульта в большей степени, чем нимодипин [24].

При анализе механизма противоишемического действия S-амлодипина никотината установлен его ГАМК-ергический компонент, т.к. бикикуллин блокирует цереброваскулярный эффект препарата у крыс с глобальной преходящей ишемией мозга, а результаты радиолигандного анализа (*in vitro*) указывают на непосредственное взаимодействие блокатора кальциевых каналов S-амлодипина никотината с бикикуллин-чувствительными ГАМК_A-рецепторами мозга [26].

Следовательно, в механизме цереброваскулярного эффекта S-амлодипина никотината присутствуют два сосудорасширяющих компонента: блокада медленных кальциевых каналов и стимуляция ГАМК_A-рецепторов. По-видимому, это обстоятельство лежит в основе более сильного вазоактивного эффекта S-амлодипина никотината по сравнению с нимодипином в условиях геморрагического поражения мозга, когда наблюдается более выраженный спазм сосудов мозга [26].

Эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она

Обсуждая проблему фармакологической коррекции ЦВЗ, необходимо учитывать способность препарата оказывать влияние на уровень АД. Снижение АД у пациентов с исходно невысоким его уровнем понижает поступление крови к мозгу и тем самым способствует усугублению патологического процесса. Поэтому для лечения пациентов с ЦВЗ и отсутствием гипертензии необходимы лекарственные препараты, которые улучшают кровоснабжение мозга и не обладают гипотензивным действием.

В результате проводимого в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» систематического синтеза в опытно-технологическом отделе Института (рук. — проф. Б.М. Пятин) и фармакологического изучения в лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств новых производных 5-гидроксиадамantan-2-она с гетероароматическими, ароматическими и алифатическими кислотами (никотиновой, янтарной, пара-хлорфеноксисукусной, 3,4,5-триметоксibenзойной и анисовой) было выявлено новое перспективное соединение — эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, который в дозе 100 мг/кг усиливает локальный мозговой кровоток на 59,3%. Уровень АД в этих опытах сразу после введения повышается, затем начинает снижаться и к 40-й минуте восстанавливается до исходного состояния [32]. Соединение также обладает низкой токсичностью, LD₅₀ составляет 740 мг/кг (676–804) при изучении на крысах при внутривенном введении.

5-Гидроксиадамantan-2-она обладает выраженной антиагрегационной активностью [33], поэтому целесообразно изучить состояние тромбоцитов и под влиянием эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она.

Анализ цереброваскулярного эффекта эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она с помощью бикикуллина выявил участие в этом процессе ГАМК-ергического механизма, что позволяет отнести его к ГАМК-позитивным цереброваскулярным соединениям [32].

Эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, обладающий выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью и не оказывающий гипотензивного эффекта, выгодно отличается от используемых в неврологии препаратов (мексидола, пикамилола, нимодипина, циннаризина и кавинтона).

Заключение

Эффективность реперфузионной терапии, которая обеспечивает восстановление кровоснабжения мозга у пациентов с ЦВЗ, указывает на необходимость при изучении и изыскании лекарственных препаратов оценивать их влияние на состояние мозгового кровообращения и агрегацию тромбоцитов. В неврологической практике успешно применяются лекарственные средства с доказанной цереброваскулярной активностью: оксиметилэтипиридина сукцинат (мексидол), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон) и нимодипин, первые два из которых обладают антиагрегационной активностью.

В обзоре литературы представлены результаты изучения новых потенциальных цереброваскулярных препаратов: S-амлодипина никотината и эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, которые восстанавливают нарушенное мозговое кровообращение, но оказывают диаметрально противоположное влияние на уровень АД. Первый из них обладает гипотензивной активностью, а второй не снижает АД, а даже первоначально его повышает. Если первый целесообразно применять для купирования гипертонического церебрального криза, то второй — у пациентов с невысоким уровнем АД.

При анализе механизма цереброваскулярного действия исследованных в статье препаратов обращает на себя внимание тот факт, что в реализации эффектов этих соединений, за исключением нимодипина, принимают участие ГАМК-ергические процессы регуляции сосудов мозга. Как известно, ГАМК_A- [34, 35], а не ГАМК_B-рецепторные [36] механизмы играют существенную роль в регуляции мозговых сосудов, в особенности в условиях экспериментальной патологии [37].

В заключение следует отметить, что для повышения трансляционного потенциала веществ, предлагаемых в качестве препаратов для лечения сосудистых заболеваний мозга, крайне важно располагать рядом экспериментальных данных. В первую очередь, данными о влиянии веществ на мозговое кровообращение, АД, агрегацию тромбоцитов в норме и при различных патологических состояниях. Далее, учитывая существенную роль ГАМК_A-рецепторов в регуляции тонуса сосудов мозга, оценивать их возможное взаимодействие с указанными структурами.

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

Список литературы

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. (ред.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М., 2018; 360 с.
2. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659. PMID: 30700139.
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
4. Park J. (ed.). *Acute Ischemic Stroke. Acute Ischemic Stroke Medical, Endovascular, and Surgical Techniques*. Springer, 2017; 270 p.
5. Boccardi E., Cenzato M., Curto F. et al. (eds.) *Hemorrhagic Stroke*. Springer, 2017; 172 p.
6. Kiris T., Zhang J.H. (eds.) *Cerebral vasospasm. New strategies in research and treatment*. Springer-Verlag Wien; 2008; 450 p.
7. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Коновалов Р.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; (9): 106–110.
8. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М., 2018; 189 с.
9. Li Y., Fang W., Tao L. et al. Efficacy and safety of intravenous nimodipine administration for treatment of hypertension in patients with intracerebral hemorrhage. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1231–1238. DOI: 10.2147/NDT.S76882. PMID: 26056454.
10. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов. *Вестник РАМН* 2000; (9): 27–34.
11. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1993; 115(3): 259–260.
12. Курдюмов И.Н., Ганьшина Т.С., Маслеников Д.В. и др. Влияние мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на церебральную гемодинамику при геморрагическом и ишемическом поражении мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2019; 82(2): 3–6.
13. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2014; 77(3): 3–8.
14. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мексидола. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2010; 73(10): 11–13.
15. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; (11): 21–26.
16. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Новый цереброваскулярный препарат пикамилон. *Фармакология и токсикология* 1989; 52(1): 23–26.
17. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Косой М.Ю. и др. Влияние пикамилон на кровоснабжение коры и микроциркуляцию в системе пияльных артериол. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1989; 107(5): 581–582.
18. Бендиков Э.А., Шмуйлович Л.М., Копелевич В.М. О влиянии гамма-аминомасляной кислоты, никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты и ее этилового эфира на центральные процессы формирования сосудодвигательных рефлексов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1972; 73(1): 65–69.
19. Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середин С.Б., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилон. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2005; 68(1): 20–24.
20. Ковалёв Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Влияние пикамилон на ГАМК-рецепторы префронтальной коры мозга и поведение мышей C57BL/6 и BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2017; 80(3): 3–9.
21. Scriabine A., van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. A review. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 522: 698–706. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb33415.x. PMID: 3288065.
22. Towart R., Perzbom E. Nimodipine inhibits carbocyclic thromboxane-induced contractions of cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1989; 69: 213–215. DOI: 10.1016/0014-2999(81)90417-9. PMID: 7202520.
23. Hänggi D., Turowski B., Perrin J. et al. The effect of an intracisternal nimodipine slow-release system on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *Acta Neurochi* 2008; 104(Suppl): 103–107.
24. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Различия в цереброваскулярных эффектах 5-гидроксидамантан-2-она, нимодипина и S-амлодипина никотината при геморрагическом и ишемическом поражении мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2018; 81(5): 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-3-6.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies]. Moscow, 2018; 360 p. (In Russ.)
2. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659. PMID: 30700139.
3. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. [Healthcare arrangement for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1. (In Russ.)
4. Park J. (ed.). *Acute Ischemic Stroke. Acute Ischemic Stroke Medical, Endovascular, and Surgical Techniques*. Springer, 2017; 270 p.
5. Boccardi E., Cenzato M., Curto F. et al. (eds.) *Hemorrhagic Stroke*. Springer, 2017; 172 p.
6. Kiris T., Zhang J.H. (eds.) *Cerebral vasospasm. New strategies in research and treatment*. Springer-Verlag Wien; 2008; 450 p.
7. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V., Kononov R.N. [Chronic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: approaches to the pathogenetic treatment of cognitive impairment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova* 2016; 9: 106–110. (In Russ.)
8. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. [Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)]. Moscow, 2018; 189 p. (In Russ.)
9. Li Y., Fang W., Tao L. et al. Efficacy and safety of intravenous nimodipine administration for treatment of hypertension in patients with intracerebral hemorrhage. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1231–1238. DOI: 10.2147/NDT.S76882. PMID: 26056454.
10. Voronina T.A. [Hypoxia and memory. Features of the effects and use of nootropic drugs]. *Vestnik RAMN* 2000; 9: 27–34. (In Russ.)
11. Lukyanova L.D., Atabaeva R.E., Shepeleva S.Yu. [Bioenergetic mechanisms of the antihypoxic action of mexidol, the succinate-containing derivative of 3-hydroxypyridine]. *Biull Eksp Biol Med* 1993; 115: 259–260. PMID: 8054612. (In Russ.)
12. Kurdyumov I.N., Gan'shina T.S., Maslennikov D.V. et al. [Influence of mexidol and hemisuccinate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine on cerebral hemodynamics in the hemorrhagic and ischemic damage of the brain]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2019; 82(2): 3–6. (In Russ.)
13. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Khailov N.A. et al. [Cerebrovascular pharmacology of separate and combined vascular pathology of brain and heart]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2014; 77(3): 3–12. (In Russ.)
14. Gnezdiolova A.V., Gan'shina T.A., Mirzoyan R.S. [GABAergic mechanism of cerebrovascular effect of mexidol]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2010; 73(10): 11–13. (In Russ.)
15. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular diseases on the background of the metabolic syndrome: new approaches to treatment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova* 2012; (11): 21–26. (In Russ.)
16. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S. [The new cerebrovascular preparation pikamilon]. *Farmakol Toksikol* 1989; 52(1): 23–26. PMID: 2707413. (In Russ.)
17. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kosoi M.Iu. et al. [Effect of pikamilon on the cortical blood supply and microcirculation in the pial arteriole system]. *Biull Eksp Biol Med* 1989; 107: 581–582. PMID: 2736292. (In Russ.)
18. Bendikov E.A., Shmuylovich L.M., Kopelevich V.M. [Effect of gamma-aminobutyric acid, nicotinoyl-gamma-aminobutyric acid and its ethyl ester on central processes of formation of vasomotor reflexes] *Biull Eksp Biol Med* 1972; 73: 65–69. PMID: 5011195. (In Russ.)
19. Silkina I.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B., Mirzoyan R.S. [GABA-ergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and pikamilon]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2005; 68(1): 20–24. (In Russ.)
20. Kovalev G.I., Vasilyeva E.V., Salimov R.M. [The effect of pikamilon on the GABA receptors of the prefrontal cortex and the behavior of C57BL/6 and BALB/c mice in a closed cruciform labyrinth]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2017; 80(3): 3–9. (In Russ.)
21. Scriabine A., van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. A review. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 522: 698–706. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb33415.x. PMID: 3288065.
22. Towart R., Perzbom E. Nimodipine inhibits carbocyclic thromboxane-induced contractions of cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1989; 69: 213–215. DOI: 10.1016/0014-2999(81)90417-9. PMID: 7202520.
23. Hänggi D., Turowski B., Perrin J. et al. The effect of an intracisternal nimodipine slow-release system on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *Acta Neurochi* 2008; 104(Suppl): 103–107.
24. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. [Differences between cerebrovascular effects of 5-hydroxydamantane-2-one, nimodipine and S-amlodipine nicotinate in the hemorrhagic and ischemic model damage of rat brain]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2018; 81(5): 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-3-6. (In Russ.)

25. 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.
26. Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В. и др. ГАМК_A-рецепторные механизмы противоишемического цереброваскулярного эффекта S-амлодипина никотината. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2017; 80(5): 7–10.
27. Pisani A., Calabresi P., Tozzi A. et al. L-type Ca²⁺ channel blockers attenuate electrical changes and Ca²⁺ rise induced by oxygen/glucose deprivation in cortical neurons. *Stroke* 1998; 29: 196–201. PMID: 9445351.
28. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 744–766. DOI: 10.1080/10641960802580232. PMID: 19021025.
29. Hockel K., Diedler J., Steiner J. et al. Effect of intra-arterial and intravenous nimodipine therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage on cerebrovascular reactivity and oxygenation. *World Neurosurg* 2017; 101: 372–378. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.014. PMID: 28232152.
30. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S(-)-amlodipine nicotine 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: 845–857. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013. PMID: 18555932.
31. 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. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2014; 77(8): 20–22.
32. Курза Е.В., Авдюнина Н.И., Ганьшина Т.С. и др. Синтез и цереброваскулярная противоишемическая активность новых производных 5-гидроксиадамantan-2-она. *Химико-фармацевтический журнал* 2018; 52(2): 3–7. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-2-3-7.
33. Танашян М.М., Шабалина А.А., Гнедовская Е.В. и др. Изучение антиагрегационного и противоишемического действия мемантина и 5-гидроксиадамantan-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2016; 79(2): 20–23. PMID: 27416678.
34. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: binding studies with [³H]muscimol. *Brain Res* 1980; 185: 51–57. DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1. PMID: 6243504.
35. Napoleone P., Erdo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA_A-receptor agonist [³H]muscimol in rat cerebral vessels. *Brain Res* 1987; 423: 109–115. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90830-4. PMID: 2823981.
36. Napoleone P., Ferrante F., Amenta F. Evidence against the existence of GABA_B receptor sites in rat cerebrovascular tree. *Pharmacol Res* 1990; 22: 337–342. PMID: 2164190.
37. 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): 35–39.
25. 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. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.5. (In Russ.)
26. Kim G.A., Gan'shina T.S., Vasil'eva E. V. et al. [GABA_A receptor mechanism of anti-ischemic cerebrovascular effect of S-amlodipine nicotine]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2017; 80(5): 7–10. (In Russ.)
27. Pisani A., Calabresi P., Tozzi A. et al. L-type Ca²⁺ channel blockers attenuate electrical changes and Ca²⁺ rise induced by oxygen/glucose deprivation in cortical neurons. *Stroke* 1998; 29: 196–201. PMID: 9445351.
28. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 744–766. DOI: 10.1080/10641960802580232. PMID: 19021025.
29. Hockel K., Diedler J., Steiner J. et al. Effect of intra-arterial and intravenous nimodipine therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage on cerebrovascular reactivity and oxygenation. *World Neurosurg* 2017; 101: 372–378. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.014. PMID: 28232152.
30. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S(-)-amlodipine nicotine 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: 845–857. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013. PMID: 18555932.
31. Gan'shina T.S., Kim G.A., Gnezdilova A.V. et al. [Comparative study of the effect of S-amlodipine nicotine and amlodipine besylate on the arterial pressure of awake rats]. *Eksp Klin Farmakol* 2014; 77(8): 20–22. PMID: 25335386. (In Russ.)
32. Kurza E.V., Avdyunina N.I., Gan'shina T.S. et al. [Synthesis and cerebrovascular anti-ischemic activity of new 5-hydroxyadamantan-2-one derivatives]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2018; 52(2): 3–7. (In Russ.)
33. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Gnedovskaya E.V. et al. [Antiplatelet and anti-ischemic effects of memantine and 5-hydroxyadamantan-2-one in patients with cerebrovascular disease and in experiment]. *Eksp Klin Farmakol* 2016; 79(2): 20–23. PMID: 27416678.
34. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: binding studies with [³H]muscimol. *Brain Res* 1980; 185: 51–57. DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1. PMID: 6243504.
35. Napoleone P., Erdo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA_A-receptor agonist [³H]muscimol in rat cerebral vessels. *Brain Res* 1987; 423: 109–115. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90830-4. PMID: 2823981.
36. Napoleone P., Ferrante F., Amenta F. Evidence against the existence of GABA_B receptor sites in rat cerebrovascular tree. *Pharmacol Res* 1990; 22: 337–342. PMID: 2164190.
37. 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* 2017; 80(9): 35–39.

Received 04.03.2019

Accepted 15.05.2019

Поступила 04.03.2019

Принята в печать 15.05.2019

Информация об авторах: Мирзоян Рубен Симонович — д.м.н., проф., зав. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»;
Ганьшина Тамара Сергеевна — д.б.н., проф., в.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;
Ким Галина Александровна — специалист по регистрации интеллектуальной собственности ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия;
Курза Елена Владимировна — к.б.н., н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;
Масленников Денис Вадимович — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;
Курдюмов Илья Николаевич — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;
Турилова Антонина Ивановна — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;
Горбунов Александр Анатольевич — к.б.н., н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; доц. каф. фармакологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

Information about the authors: Ruben S. Mirzoian, D. Sci. (Med.), prof., Head of the Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Tamara S. Gan'shina, D. Sci. (Biol.), prof., leading researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Galina A. Kim, manager for intellectual property registration, LLC «Consortium-PIK», Moscow, Russia;
Elena V. Kurza, PhD (Biol.), researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Denis V. Maslennikov, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Ilya N. Kurdyumov, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Antonina I. Turilova, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Aleksander A. Gorbunov, PhD (Biol.), researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; Assoc. Prof., Department of pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.