

# Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола

Р.С. Мирзоян<sup>1</sup>, М.Г. Баласанян<sup>2</sup>, А.В. Топчян<sup>2</sup>, В.П. Акопян<sup>2</sup>, Т.С. Ганьшина<sup>1</sup>, Н.А. Хайлов<sup>1,3</sup>, И.Н. Курдюмов<sup>1</sup>, А.И. Турилова<sup>1</sup>, Т.А. Антипова<sup>1</sup>, В.А. Крайнева<sup>1</sup>, С.Б. Середенин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци, Ереван, Армения;

<sup>3</sup>Курчатовский комплекс НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучение цереброваскулярных, нейропротекторных и антиаритмических свойств афобазола.

**Материалы и методы.** В рамках комплексного изучения влияния афобазола на кровоснабжение, морфологический и психоневрологический статус мозга крыс при различных экспериментальных патологических состояниях проведена регистрация мозгового кровообращения, изучение морфологии мозга, применение моделей локальной перманентной, глобальной преходящей ишемии, геморрагического поражения мозга, сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, сердечных аритмий, оценка психоневрологического статуса, определение содержания ГАМК, глутаминовой кислоты, фактора роста нервов, белка теплового шока или стресс-белка HSP70.

**Результаты.** Афобазол улучшает кровоснабжение, ограничивает зону поражения, нормализует патоморфологические изменения мозговой ткани при локальном ишемическом поражении головного мозга и устраняет психоневрологические нарушения на моделях ишемического и геморрагического инсульта. Препарат увеличивает мозговое кровообращение при ишемическом и геморрагическом поражениях мозга, инфаркте миокарда и, в значительной степени, при сочетанных нарушениях мозгового и коронарного кровообращения. Цереброваскулярные эффекты афобазола реализуются через ГАМК<sub>A</sub>-ергическую систему сосудов мозга. Препарат обладает существенными антиаритмическими свойствами.

**Выводы.** Афобазол следует рассматривать не только как анксиолитический препарат, но и как средство с возможной клинической эффективностью при цереброваскулярных расстройствах с сопутствующими нарушениями коронарного кровообращения и сердечного ритма.

**Ключевые слова:** афобазол; мозговое кровообращение; морфология мозга; психоневрологический статус; антиаритмическая активность; бикакуллин; пикротоксин

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Для цитирования:** Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В., Акопян В.П., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Антипова Т.А., Крайнева В.А., Середенин С.Б. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 65–73.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.8>

Поступила 14.02.2022 / Принята в печать 21.02.2022 / Опубликовано 30.09.2022

## The cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of the anxiolytic fabomotizole

Ruben S. Mirzoyan<sup>1</sup>, Marine G. Balasanyan<sup>2</sup>, Hakop V. Topchyan<sup>2</sup>, Vilen P. Hakobyan<sup>2</sup>, Tamara S. Gan'shina<sup>1</sup>, Nikita A. Khailov<sup>3</sup>, Il'ya N. Kurdyumov<sup>1</sup>, Antonina I. Turilova<sup>1</sup>, Tatyana A. Antipova<sup>1</sup>, Valentina A. Krayneva<sup>1</sup>, Sergey B. Seredenin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;

<sup>3</sup>Kurchatov Complex of NBICS Nature-Like Technologies NBC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To examine the cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of fabomotizole (brand name Afobazole).

**Materials and methods.** A comprehensive study of fabomotizole's effects on the blood supply, morphology and neuropsychology of the rat brain in various experimental disorders. We recorded cerebral blood flow and studied brain morphology in models of local permanent and global transient ischaemia, haemorrhagic brain damage, combined cerebrovascular and cardiovascular pathology, cardiac arrhythmias, and assessed the neuropsychological status. We measured the levels of GABA, glutamic acid, nerve growth factor, and heat shock protein (HSP70).

**Results.** Fabomotizole improves blood supply, limits the area of injury, normalizes pathological brain changes in localized cerebral ischaemia, and eliminates neuropsychological damage in models of ischaemic and haemorrhagic stroke. The drug increases cerebral blood flow in ischaemic and haemorrhagic stroke, myocardial infarction and, to a greater extent, in combined cerebrovascular and coronary disease. Fabomotizole acts through the cerebrovascular GABA<sub>A</sub>ergic system, as well as having significant antiarrhythmic properties.

**Conclusions.** Fabomotizole should be considered not only as an anxiolytic, but also as a drug with potential clinical efficacy in cerebrovascular disease, with concomitant coronary disease and cardiac arrhythmias.

**Keywords:** fabomotizole; cerebral circulation; brain morphology; neuropsychological status; antiarrhythmic activity; bicuculline; picrotoxin

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya str., 8. Ryazan State Medical University. E-mail: cerebropharm@mail.ru. Mirzoyan R.S.

**For citation:** Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G., Topchyan H.V., Hakobyan V.P., Gan'shina T.S., Khailov N.A., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Antipova T.A., Krayneva V.A., Seredenin S.B. The cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of the anxiolytic fabomotizole. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 65–73. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.8>

Received 14.02.2022 / Accepted 21.02.2022 / Published 30.09.2022

## Введение

Селективный небензодиазепиновый анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этил-тио] бензимидазола дигидрохлорид), разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», широко применяется в медицинской практике для лечения тревожных состояний [1]. Установлено, что афобазол увеличивает содержание нейротрофинов BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 [2] и препятствует снижению мозгового нейротрофического фактора BDNF, вызванному воздействием стресса. Эффект препарата выражен в большей степени у линии мышей BALB/c, характеризующихся более выраженной реакцией страха [3]. Выявлена способность афобазола замедлять прогрессирование нейронального повреждения на модели болезни Паркинсона с 6-гидроксидаминоном (6-OHDA) за счёт активации шаперона  $\sigma_1$ -рецептора [4, 5]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* доказано участие активации  $\sigma_1$ -рецептора и ингибирования регуляторного мелатонин-зависимого сайта NQO2 при развитии нейротропного и нейропротекторного действия афобазола [6].

Учитывая тесную взаимосвязь между психоневрологическими и цереброваскулярными расстройствами [7–12], а также на основании ключевой роли восстановления адекватного мозгового кровообращения при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [13–17] проводилось комплексное изучение влияния афобазола на кровоснабжение, морфологический и психоневрологический статус мозга при различных экспериментальных патологических состояниях. Исследования проводились в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», а фрагмент по морфологическому изучению мозга выполнялся совместно с сотрудниками Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. Использовались следующие модели: локальная перманентная ишемия головного мозга; глобальная преходящая ишемия головного мозга; геморрагическое поражение мозга; экспериментальный инфаркт миокарда; сочетанная сосудистая патология мозга и сердца; сердечные аритмии.

В статье обобщены результаты собственных исследований по изучению влияния афобазола на структуру головного

мозга и неврологический статус при локальной перманентной ишемии, на состояние мозгового кровообращения при цереброваскулярных расстройствах ишемической, геморрагической природы, инфаркте миокарда и сочетанной патологии мозгового и коронарного кровообращения, а также на деятельность сердца.

## Нейропротекторная активность афобазола при локальной перманентной ишемии головного мозга

Модификация перманентной ишемии мозга, вызванная окклюзией средней мозговой артерии (СМА) у крыс по А. Тамуга и соавт. [18], была выполнена А.В. Топчяном в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» [19]. Ранее было показано, что перевязка левой СМА вызывает значительное (на 85%) снижение кровотока в ипсилатеральной теменной области коры головного мозга с последующим развитием неврологического дефицита, амнезии и тревожности. Изучение динамики морфологических изменений тканей головного мозга как ипсилатеральной, так и симметричных зон контралатерального полушария головного мозга крыс показало, что локальная перманентная ишемия, вызванная окклюзией левой СМА, сопровождается билатеральными нарушениями мозгового кровотока, гипоксическими повреждениями нейроцитов коры с последующей их внутриклеточной регенерацией. Развиваются метаболические и структурные изменения не только нейроцитов коры, но и проводящих путей и синаптических терминалей [20].

Проведённые нами эксперименты позволили установить, что афобазол (5 мг/кг внутривентриально 2 раза в день в течение 6 дней), введённый после перевязки СМА, вызывает уменьшение зоны ишемии, которая ограничена небольшим участком P1g (зона пирамидальной коры). Правое (контралатеральное) полушарие по всем полям не отличается от такового у интактных крыс. В левом полушарии в зоне Cg1 по всем слоям коры выявляются гиперхромные и пикнотичные нейроциты. В полях Fl, Par1 и Par2 в V слое коры (слева) выявляются единичные пикнотичные нейроциты. Сосудистые сплетения боковых и III желудочков — без патологических изменений.

Более выраженный защитный эффект афобазола отмечается при применении препарата в течение 12 дней. Зона ишемии ещё более уменьшена в размерах в результате сформировавшегося глиального рубца. Сохраняются отёчность мягких мозговых оболочек и их инфильтрация лимфоцитами и нейрофилами. Часто инфильтрат приобретает характер периваскулярных муфт. Макрофагальная реакция практически отсутствует. Появляются толстостенные сосуды. Нейроциты, непосредственно примыкающие к рубцу, хорошо сохранены. В области рубца обнаруживаются единичные пикноморфные нейроциты. Как и в предыдущем сроке наблюдения, правое полушарие — без патологических изменений. В левом полушарии в поле Cg1 происходит полное восстановление структуры нейроцитов. Восстанавливается полностью структура всех слоёв коры в полях Fl, Par1 и Par2. Как и на 6-е сутки эксперимента, CPu — без патологических изменений.

Следовательно, результаты морфологического исследования по изучению влияния афобазола на структурные изменения в условиях локальной ишемии, вызванной окклюзией СМА, свидетельствуют о выраженном нейропротекторном эффекте препарата. В первую очередь следует отметить на фоне применения препарата хорошую сохранность CPu, т.е. стриопаллидарной системы, которая более всего страдала у крыс в условиях ишемии. Зона ишемического некроза коры оказывается чётко ограниченной (пенумбра практически отсутствует) и характеризуется ранней реперфузией. При применении препарата отмечается и хорошая сохранность нейроцитов: афобазол оказывает выраженное защитное воздействие на нейроциты базальных и гипоталамических ядер. Афобазол способствует также хорошей сохранности нейроцитов коры полей Cg1 и Cg2 контралатерального полушария. В симметричных полях коры ипсилатерального полушария в значительной степени уменьшается выраженность гипоксических повреждений нейроцитов. Обращает на себя внимание то, что афобазол способствует нормализации мозгового кровообращения в обоих полушариях, предотвращая расстройство мозгового кровообращения в виде дистонии, полнокровия и тромбоза мозговых сосудов. Афобазол устраняет и психоневрологические нарушения при локальной перманентной ишемии головного мозга [21, 22]. С этими морфологическими данными совпадают выводы из работы, выполненной с помощью электрокоагуляции СМА [23].

### **Цереброваскулярные и противоишемические эффекты афобазола**

Для изучения цереброваскулярных свойств афобазола была использована регистрация кровотока в коре головного мозга крыс лазерным доплеровским флоуметром. Опыты показали, что препарат в дозе 5 мг/кг при внутривенном введении вызывает увеличение локального мозгового кровотока в среднем на  $19,4 \pm 2,9\%$  длительностью 10–15 мин. На артериальное давление афобазол оказывает разнонаправленное действие, что указывает на отсутствие связи между увеличением мозгового кровотока и изменениями артериального давления. С целью выяснения роли ГАМКергической системы сосудов мозга в реализации цереброваскулярного и противоишемического действия цереброваскулярная активность препарата исследовалась на фоне действия бикикуллина и пикротоксина. Оказалось, что на фоне действия бикикуллина или пикротоксина цереброваскулярный эффект афобазола значимо осла-

бляется. Полученные данные указывают на важную роль ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в механизме цереброваскулярного эффекта афобазола у интактных животных [24].

В следующей серии опытов было установлено, что афобазол (5 мг/кг внутривенно) в условиях глобальной проходящей ишемии вызывает более выраженное увеличение локального мозгового кровотока ( $40,0 \pm 9,3\%$ ) и не оказывает однородного влияния на уровень артериального давления. Афобазол также существенно повышает выживаемость крыс в условиях ишемии, вызванной перевязкой общих сонных артерий [24].

Изучение влияния афобазола на состояние свободнорадикального окисления и активность антиоксидантного фермента — каталазы в коре головного мозга и стриатуме в условиях глобальной проходящей ишемии головного мозга показало, что афобазол повышает устойчивость мембранных структур нейронов коры и стриатума к свободнорадикальным процессам после ишемии. Вместе с тем препарат в этих условиях увеличивает активность фермента антиоксидантной защиты — каталазы в коре по сравнению с ишемией, что, по-видимому, является одним из механизмов защитного эффекта афобазола при ишемическом повреждении мозга [24].

Далее исследовали влияние афобазола на содержание фактора роста нервов (NGF) и белка теплового шока или на синтез индуцибельной изоформы стресс-белка HSP70 в гиппокампе и стриатуме головного мозга крыс при глобальной проходящей ишемии. Как известно, при ишемическом повреждении мозга HSP70 и NGF защищают от гибели нейроны и астроциты, содействуют восстановлению повреждённых белков [25, 26]. Афобазол (5 мг/кг внутривенно) препятствует чрезмерному синтезу индуцибельной изоформы HSP70 в стриатуме и гиппокампе мозга крыс и увеличивает содержание NGF в гиппокампе [27].

В специальной серии экспериментов было изучено влияние афобазола на содержание нейромедиаторных аминокислот в мозговой ткани в условиях глобальной проходящей ишемии головного мозга. В стриатуме крыс, подвергнутых глобальной проходящей ишемии, наблюдается достоверное увеличение содержания глутаминовой кислоты и уменьшение ГАМК, тогда как афобазол (10 мг/кг внутривенно), который вводили через 40 мин после ишемии, снижает содержание глутаминовой кислоты и, напротив, повышает уровень ГАМК до контрольных величин [28].

Таким образом, результаты проведённого исследования указывают на способность афобазола избирательно усиливать кровоснабжение ишемизированного мозга, восстанавливать баланс нейромедиаторных аминокислот (глутаминовой кислоты и ГАМК) в стриатуме и повышать устойчивость мембранных структур ткани мозга к свободнорадикальным процессам, нарушенным ишемическим поражением, препятствовать чрезмерному синтезу индуцибельной изоформы HSP70 в стриатуме и гиппокампе и увеличивать содержание NGF в гиппокампе.

### **Влияние афобазола на мозговое кровообращение, неврологический статус, обучаемость и память крыс в условиях геморрагического поражения головного мозга**

Несмотря на существенные различия в этиологии и патогенезе ишемической и геморрагической разновидности

инсульта, общим для них является различная по локализации и степени недостаточность мозгового кровообращения. Кроме того, при ишемическом инсульте часто наблюдается геморрагическая трансформация, когда в результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера область инфаркта мозга пропитывается компонентами крови [29, 30]. Геморрагическая трансформация является также основным осложнением реперфузионных методов (тромболиза и тромбэктомии) лечения пациентов с острым ишемическим инсультом [31].

Эксперименты проводили на модели интрацеребральной геморрагии у наркотизированных крыс, предложенной А.Н. Макаренко, которая, по данным морфологических исследований, максимально приближена к клиническим проявлениям острого цереброваскулярного заболевания у человека [32].

Ранее показано, геморрагическое поражение внутренней капсулы мозга у крыс под общей анестезией (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривенно) вызывает значительное снижение уровня мозгового кровотока в коре головного мозга крыс как в ипсилатеральном полушарии, так и в зоне контралатерального полушария, симметричной повреждению. Уровень локального мозгового кровотока начинает снижаться сразу же после развития геморрагического инсульта — на  $30,0 \pm 6,6\%$  через 30 мин, на  $40,0 \pm 5,5\%$  через 1,5–2,0 ч наблюдения [33]. В условиях указанного геморрагического поражения мозга отмечается выраженный неврологический дефицит, нарушение координации движений, ослабление мышечного тонуса, процессов обучения и памяти [34].

Проведённые эксперименты показали, что афобазол (10 мг/кг внутривенно), введённый через 30 мин после геморрагического поражения мозга, вызывает увеличение мозгового кровотока на  $36,0 \pm 5,7\%$  [35]. На этой же модели инсульта афобазол (0,1 и 1,0 мг/кг внутривенно) при применении после оперативного вмешательства (6 ч и 2 раза в день в течение 14 дней) значительно улучшает показатели неврологического статуса по шкале McGrow, повышает мышечный тонус, координацию движений, улучшает память и воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания [34].

Анализ механизма цереброваскулярного эффекта препарата в условиях геморрагического поражения мозга, когда сосудорасширяющий эффект препарата выражен в большей степени, чем у интактных крыс, показал, что афобазол на фоне действия бикукуллина не оказывает влияния на мозговое кровообращение [35]. Следовательно, и в условиях геморрагического поражения мозга афобазол воздействует на ГАМК<sub>A</sub>-ергические механизмы регуляции мозгового кровообращения.

### **Влияние афобазола на мозговое кровообращение в условиях инфаркта миокарда и сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца**

В соответствии с взаимосвязью между центральной нервной и сердечно-сосудистой системами организма, а также актуальностью проблемы фармакологической коррекции сосудистых заболеваний сердца необходимо также располагать сведениями о влиянии фармакологических веществ на мозговое кровообращение не только при сосудистой па-

тологии мозга, но и при нарушениях коронарного кровообращения. Поэтому мы исследовали влияние афобазола на мозговое кровообращение в условиях экспериментального инфаркта миокарда.

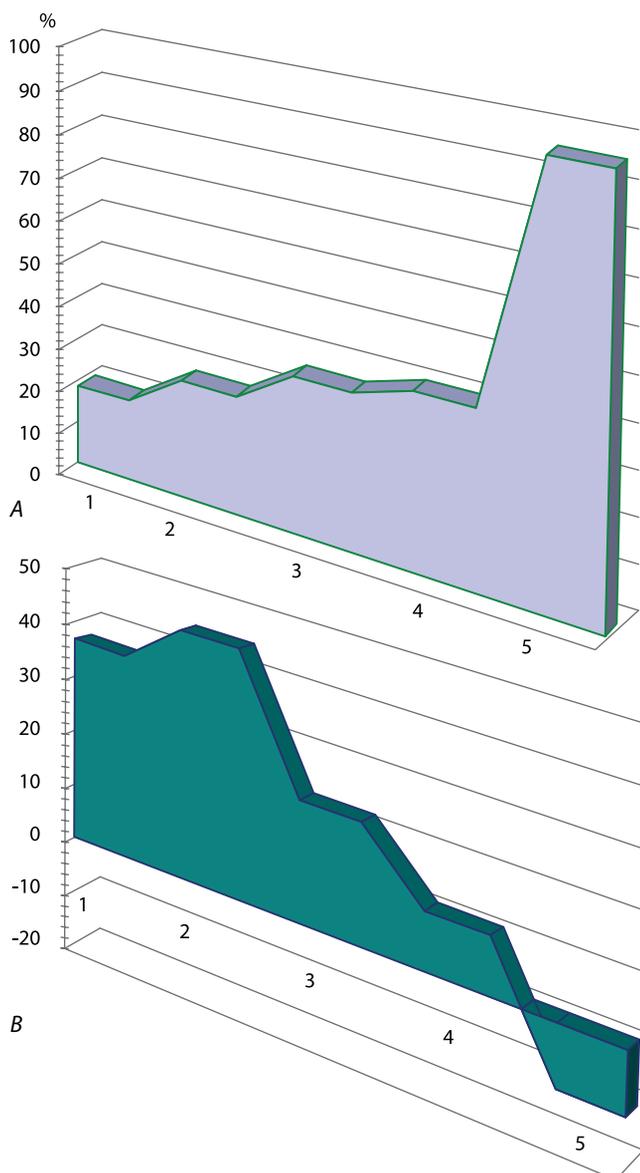
Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали у крыс перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии по I.M. Seropian и соавт. [36]. Через 3 суток после операции животных наркотизировали (уретан, 1,3 г/кг внутривенно) и с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8/В» регистрировали ЭКГ. 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. Наличие некротического повреждения миокарда при экспериментальном инфаркте миокарда, вызванном перевязкой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, было подтверждено гистологическими и биохимическими методами исследования. Гистологическое изучение на 3-и сутки после окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии, наряду с признаками некротического повреждения миокарда на ЭКГ, показало выраженный некроз кардиомиоцитов в виде одного крупного очага с чёткими границами. Выявлено также увеличение в 2,8 раза общей активности сывороточной лактатдегидрогеназы у крыс с развившимся экспериментальным инфарктом миокарда по сравнению с интактными животными [37].

Эксперименты, проведённые на крысах с экспериментальным инфарктом миокарда, показали, что афобазол в этой ситуации, начиная с 20-й минуты, увеличивает локальный мозговой кровоток у животных в среднем на 27,7% (60 мин). Артериальное давление при этом снижается в среднем на 16,3%.

Далее было изучено влияние афобазола на мозговое кровообращение при сочетанных нарушениях коронарного и мозгового кровообращения, когда через 3 суток после перевязки левой коронарной артерии крыс с характерными нарушениями ЭКГ подвергали глобальной преходящей ишемии мозга.

Сочетанная сосудистая патология мозга и сердца, являясь осложнением инсульта или инфаркта миокарда, представляет собой наибольшую угрозу для жизни пациентов, т.к. отличается наиболее высокой степенью смертности по сравнению с отдельными видами сосудистых поражений этих органов [38–41]. Поэтому нами ранее было предложено проводить изучение влияния фармакологических веществ на церебральную гемодинамику не только в условиях ишемической или геморрагической моделей расстройств мозгового кровообращения, но и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца [42]. Было также установлено, что блокатор медленных кальциевых каналов нимодипин, который расширяет сосуды мозга в условиях ишемии и применяется для предотвращения спазмов сосудов мозга при геморрагическом поражении мозга и хирургических вмешательствах, не увеличивает мозговое кровообращение при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца [42].

Проведённое изучение влияния афобазола (5 мг/кг внутривенно) на мозговое кровообращение в условиях сочетанного нарушения коронарного и мозгового кровообращения позволило выявить, что препарат увеличивает локальный мозговой кровоток на 95,5% ( $p < 0,05$ ), т.е. в значительно боль-



**Влияние афобазола (А) и нимодипина (В) на изменения (%) локального мозгового кровотока у intactных крыс (1), при экспериментальном инфаркте (2), геморрагическом поражении головного мозга (3), глобальной преходящей ишемии головного мозга (4), сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца (5).**

The effect of fabomotizole (A) and nimodipine (B) on changes (%) in localized cerebral blood flow in intact rats (1), in experimental myocardial infarction (2), haemorrhagic stroke (3), transient global cerebral ischaemia (4), and combined cerebrovascular and cardiovascular disease (5).

шей степени, чем в условиях ишемического, геморрагического поражений мозга, а также на фоне инфаркта миокарда [43].

Поэтому следовало изучить роль ГАМКергической системы в механизме цереброваскулярного эффекта афобазола и в этих условиях. Оказалось, что на фоне действия биккуллина или пикротоксина афобазол не вызывает увеличения мозгового кровотока у животных в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Следовательно, и в этих условиях цереброваскулярный эффект афобазола реализуется через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы сосудов мозга [43].

Таким образом, афобазол усиливает кровоснабжение мозга по возрастающей: intactные крысы, животные, перенёвшие экспериментальный инфаркт миокарда, геморрагическое поражение мозга, преходящую глобальную ишемию мозга и сочетанную сосудистую патологию мозга и сердца (рисунок, А). Другая последовательность наблюдается при изучении цереброваскулярной активности нимодипина, когда при наиболее тяжёлой форме патологии — сочетанной сосудистой — препарат не только не улучшает, но уменьшает мозговое кровообращение (рисунок, В).

### Антиаритмические свойства афобазола

Учитывая цереброваскулярную эффективность афобазола при сосудистой патологии мозга и сердца, а также взаимосвязь между цереброваскулярными расстройствами и нарушениями функции сердца [44–48] были изучены антиаритмические свойства препарата.

Изучение антиаритмических свойств афобазола проводили в лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств Научно-исследовательского института фармакологии на нелинейных бодрствующих крысах-самцах по стандартным методическим приёмам [49]. ЛД<sub>50</sub> афобазола при внутривенном введении составляет 201,9 мг/кг.

Изучение антиаритмической активности афобазола на модели хлоридкальциевой аритмии показало, что препарат в дозе 5 мг/кг за 1–2 мин до введения хлорида кальция предупреждает развитие аритмии и гибель животного от фибрилляции желудочков. ЭД<sub>50</sub> афобазола составляет 5,6 (4,23–6,97) мг/кг. Антиаритмический индекс (ЛД<sub>50</sub>/ЭД<sub>50</sub>) у афобазола — 36, тогда как у лидокаина и верапамила — 15 и 4,6 соответственно. Защитное действие на данной модели аритмий проявляют соединения, относящиеся к I и IV классам антиаритмических препаратов по классификации E.M. Vaughan Williams [50].

На модели аконитиновой аритмии афобазол проявляет антиаритмическую активность в дозах 0,2, 0,4 и 0,8 мг/кг, а его ЭД<sub>50</sub> составляет 0,52 мг/кг. Было установлено, что афобазол характеризуется высоким антиаритмическим индексом (ЛД<sub>50</sub>/ЭД<sub>50</sub>), который составляет 338 и по этому показателю значительно превосходит эталонные препараты I класса: лидокаин (5), новокаинамид (2,7) и этмозин (58). Как известно, вещества, проявляющие высокую активность на модели аконитиновой аритмии, относят к I классу антиаритмического действия [50].

Следовательно, афобазол обладает свойствами антиаритмических препаратов I и IV классов [51].

### Заключение

Анализ проведённых исследований позволил установить, что афобазол в условиях различных патологических состояний организма проявляет значимые цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства. На модели локальной перманентной ишемии мозга, вызванной окклюзией СМА, препарат улучшает мозговое кровообращение, ограничивает зону поражения, нормализует патоморфологические изменения мозговой ткани и устраняет психоневрологические нарушения.

В условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга афобазол увеличивает мозговое кровообращение и восстанавливает нарушенный в результате ишемического поражения баланс нейромедиаторных аминокислот (глутаминовой кислоты и ГАМК) в стриатуме, а также повышает устойчивость мембранных структур ткани мозга к свободнорадикальным процессам. Препарат препятствует также чрезмерному синтезу индуцибельной изоформы HSP70 в стриатуме и гиппокампе и увеличивает содержание NGF в гиппокампе.

При геморрагическом поражении мозга афобазол усиливает кровоснабжение мозга и препятствует развитию неврологического дефицита, нарушений координации движений, ослаблению мышечного тонуса, а также расстройств процессов обучения и памяти.

Афобазол проявляет также существенные антиаритмические свойства на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях нарушений сердечного ритма. Что касается механизма его антиаритмического эффекта, то отсутствие достоверных сведений о способности афобазола оказывать непосредственное влияние на кардиомиоциты позволяет высказать предположение о том, что обнаруженный антиаритмический эффект может быть обусловлен воздействием препарата на центральную нервную систему.

Неожиданные результаты были получены в процессе интенсивного изучения цереброваскулярной активности афобазола в условиях ишемического и геморрагических поражений мозга, экспериментального инфаркта миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Препарат, улучшая в одинаковой степени мозговое кровообращение при моделировании глобальной преходящей ишемии и геморрагического поражения мозга, а также инфаркта миокарда, вызывает наиболее значительное усиление кровоснабжения мозга при более тяжёлой форме патологии — сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца. Цереброваскулярный эффект афобазола кардинально отличается от известного цереброваскулярного препарата нимодипина, который, в отличие от афобазола, лишается позитивной цереброваскулярной активности при наиболее тяжёлой форме сосудистой патологии — сочетанных нарушениях мозгового и коронарного кровообращения.

Анализ цереброваскулярного эффекта афобазола в опытах на интактных животных, а также при геморрагическом поражении мозга и в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца позволил установить, что препарат воздействует на ГАМК<sub>A</sub>-ергическую систему сосудов мозга, т.к. его действие устраняется на фоне действия бикикуллина или пикротоксина. Отсутствие, в отличие от афобазола, сосудорасширяющей активности у нимодипина при сосудистой патологии мозга и сердца указывает на большую значимость ГАМК<sub>A</sub>-ергической системы сосудов мозга в регуляции мозгового кровообращения по сравнению с медленными кальциевыми каналами. Действительно, расширение сосудов мозга под влиянием нимодипина не блокируется антагонистами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, и препарат не вступает во взаимодействие с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами [52].

Согласно нашим представлениям ГАМК оказывает многогранное влияние на кровоснабжение головного мозга, которое условно можно разделить на три контура [53]. Первый — в условиях неповреждённого интактного мозга ГАМК уве-

личивает кровоснабжение мозга, оказывая депримирующее влияние на центральные структуры аднергической регуляции мозгового кровообращения. Ишемия мозга блокирует аднергическую регуляцию мозгового кровообращения. В условиях ишемического поражения мозга ГАМК в качестве нейромедиатора и в системе интернейронов (нейронально-сосудистой единицы) обеспечивает баланс между тормозными и возбуждающими процессами в ЦНС — это второй контур. Нейронально-сосудистую единицу, которая осуществляет локальную регуляцию тонуса сосудов мозга и обеспечивает адекватное функциональному состоянию нейронов кровоснабжение, повторно открыли E. Namel и соавт. [54–56]. Стимуляция ГАМК-ергических интернейронов коры головного мозга вызывает увеличение локального мозгового кровотока, реализуемое через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Наконец, ГАМК за счёт наличия в церебральных сосудах ненейрональной глутамат-декарбоксилазы [57] и ГАМК-трансаминазы [58] осуществляет локальную ненейрональную регуляцию мозгового кровообращения — это третий контур.

Как отмечалось при описании нейротропных свойств афобазола, препарат активирует  $\sigma_1$ -рецептор и ингибирует регуляторный мелатонин-зависимый сайт хиноноксидоредуктазы (NQO2). Поэтому необходимо было выяснить, какую роль играют эти свойства афобазола в реализации его цереброваскулярных эффектов. Что касается роли эпифизарного гормона, то ранее нами было показано, что мелатонин в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга обладает избирательной и выраженной цереброваскулярной активностью, который реализуется через ГАМК<sub>A</sub>-ергическую систему сосудов мозга, т.к. бикикуллин устраняет этот эффект [59].

$\sigma_1$ -Рецептор, по современным представлениям, является белком-шапероном, который обеспечивает связь между эндоплазматическим ретикулумом и митохондриями, участвует в контроле качества белков, в регуляции ионных каналов, в метаболизме липидов и функционировании митохондрий [60–62]. Лиганд  $\sigma_1$ -рецептора — 4-фенил-1-(4-фенилбутил) пиперидина при преходящей локальной ишемии головного мозга проявляет нейропротекторную активность [63]. Агонисты  $\sigma_1$ -рецепторов демонстрируют эффективность при нейродегенеративных расстройствах [64–67], нарушениях когнитивных процессов [68–71], эпилепсии [72, 73], депрессивных состояний [74] и сердечной дисфункции [75].

Имеются также указания на взаимодействие  $\sigma_1$ -рецепторов с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами [76–79].

В соответствии с вышеизложенным можно допустить, что как  $\sigma_1$ -рецептор–шаперонная система, так и мелатонин-зависимый сайт оказывают модулирующее воздействие на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторную систему сосудов мозга, поскольку последняя участвует в непосредственной регуляции тонуса мозговых сосудов и её включение блокирует цереброваскулярные эффекты афобазола.

Совокупность выявленных у афобазола цереброваскулярных нейропротекторных и антиаритмических свойств позволяет рекомендовать его клиническое изучение при раздельных и сочетанных сосудистых патологических состояниях головного мозга и сердца с сопутствующими нарушениями сердечного ритма.

## Список источников / References

1. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 3–11. Seredenin S.B., Voronin M.V. Neuroreceptor mechanisms involved in the action of afobazole. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 3–11. (In Russ.)
2. Антипова Т.А., Сапожникова Д.С., Бахтина Л.Ю., Середенин С.Б. Селективный анксиолитик афобазол увеличивает содержание BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 12–14. Antipova T.A., Sapozhnikova D.S., Bakhtina L.Yu., Seredenin S.B. Selective anxiolytic afobazole increases the content of BDNF and NGF in the culture of hippocampal HT-22 life neurons. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 12–14. (In Russ.)
3. Середенин С.Б., Мелкумян Д.С., Вальдман Е.А. и др. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инbredных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(3): 3–6. Seredenin S.B., Melkumyan D.S., Val'dman E.A., et al. Effect of afobazole on the BDNF content in brain structures of inbred mice with different phenotypes of emotional stress reaction. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(3): 3–6. (In Russ.)
4. Voronin M.V., Kadnikov I.A., Voronkov D.N., Seredenin S.B. Chaperone Sigma1R mediates the neuroprotective action of afobazole in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 17020. DOI: 10.1038/s41598-019-53413-w
5. Kadnikov I.A., Verbovaya E.R., Voronkov D.N. et al. Deferred administration of afobazole induces Sigma1R-dependent restoration of striatal dopamine content in a mouse model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7620. DOI: 10.3390/ijms21207620
6. Воронин М.В., Кадников И.А., Абрамова Е.В. Молекулярные механизмы нейротропного действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 15–22. Voronin M.V., Kadnikov I.A., Abramova E.V. Molecular mechanisms of afobazole neurotropic action. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 15–22. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-15-22
7. de la Torre J.C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32(3): 553–567. DOI: 10.3233/JAD-2012-120793
8. Neumann J.T., Cohan C.H., Dave K.R. et al. Global cerebral ischemia: synaptic and cognitive dysfunction. *Curr. Drug Targets.* 2013; 14(1): 20–35. DOI: 10.2174/138945013804806514
9. Duncombe J., Kitamura A., Hase Y. et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017; 131(19): 2451–2468. DOI: 10.1042/CS20160727
10. Smith E.E., Cieslak A., Barber P. et al. Therapeutic strategies and drug development for vascular cognitive impairment. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(5): e005568. DOI: 10.1161/JAHA.117.005568
11. Aires A., Andrade A., Azevedo E. et al. Neurovascular coupling impairment in heart failure with reduction ejection fraction. *Brain Sci.* 2020; 10(10): 714. DOI: 10.3390/brainsci10100714
12. Ovsenik A., Podbregar M., Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav.* 2021; 11(6): e02176. DOI: 10.1002/brb3.2176
13. Park J. (ed.). Acute ischemic stroke. acute ischemic stroke medical, endovascular, and surgical techniques. Springer; 2017. 270 p.
14. Пирадов М.А., Танашиян М.М., Максимова М.Ю. (ред.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М.; 2018; 360 с. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) Stroke: modern diagnostic and treatment technologies. Moscow; 2018. 360 p. (In Russ.)
15. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(3): 34–40. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. 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
16. Shafie M., Yu W. Recanalization therapy for acute ischemic stroke with large vessel occlusion: where we are and what comes next? *Transl. Stroke Res.* 2021; 12(3): 369–381. DOI: 10.1007/s12975-020-00879-w
17. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143(8): e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
18. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1981; 1(1): 53–60. DOI: 10.1038/jcbfm.1981.6
19. Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г. Локальная ишемия мозга крысы, вызванная перевязкой средней мозговой артерии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1996; 59(5): 62–64. Topchian A.V., Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G. Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1996; 59(5): 62–64. (In Russ.)
20. Мирзоян Р.С., Топчян А.В., Каналян А.С., Баласанян М.Г. Влияние нимодипина на локальное ишемическое поражение мозга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (11): 46–51. Mirzoyan R.S., Topchian A.V., Kanalyan A.S., Balasanyan M.G. The effect of nimodipine on a local ischemic brain lesion. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 1998; (11): 46–51. (In Russ.)
21. Баласанян М.Г. Изучение роли оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте. Автореф. дис. ... докт. мед. докторской диссертации. Ереван; 2003. Balasanyan M.G. Study of the role of nitric oxide in the mechanisms of neuroprotective and anxiolytic action of afobazole in a comparative aspect. Abstract ... dis. D. Sci. (Med.). Yerevan; 2003. (In Russ.)
22. Баласанян М.Г., Каналян А.С., Топчян А.В., Акопян В.П. Нейропротекторная способность афобазола в защите ишемизированного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 23–27. Balasanyan M.G., Kanalyan A.S., Topchian A.V., Akopyan V.P. Neuroprotective activity of afobazole in ischemized brain. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 23–27. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-23-27
23. Середенин С.Б., Поварова О.В., Медведев О.С. и др. Доказательство нейропротекторных свойств афобазола на экспериментальной модели фокальной ишемии головного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(4): 3–5. Seredenin S.B., Povarova O.V., Medvedev O.S., et al. Evidence of the neuroprotective properties of afobazole in an experimental model of focal cerebral ischemia. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(4): 3–5. (In Russ.)
24. Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середенин С.Б., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилон. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005; 68(1): 20–24. Silkina I.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B., Mirzoyan R.S. GABA-ergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and picamilon. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005; 68(1): 20–24. (In Russ.)
25. Kim J.Y., Kim J.W., Yenari M.A. Heat shock protein signaling in brain ischemia and injury. *Neurosci. Lett.* 2020; 715: 134642. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134642
26. Yang J., Wu S., Hou L. et al. Therapeutic effects of simultaneous delivery of nerve growth factor mRNA and protein via exosomes on cerebral ischemia. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2020; 21: 512–522. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.06.013
27. Курдюмов И.Н. Цереброваскулярные эффекты ГАМК-ергических веществ в условиях геморригического и ишемического поражений мозга. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2009. Kurdyumov I.N. Cerebrovascular effects of GABA-ergic substances in conditions of hemorrhagic and ischemic brain lesions. Abstract dis. ... Cand. Sci. (Biol.). Moscow; 2009. (In Russ.)
28. Байкова В.С., Кадников И.А., Воронин М.В. и др. Влияние афобазола на содержание нейромедиаторных аминокислот в стриатуме крыс при глобальной проходящей ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151(5): 526–529. Baykova V.S., Kadnikov I.A., Voronin M.V., Ganshina T.S., Gnezdilova A.V., Gorbunov A.A., Mirzoyan R.S., Seredenin S.B. Effect of afobazole on the content of neurotransmitter amino acids in the striatum in global transient ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 151(5): 526–529. (In Russ.)
29. Lindley R.I., Wardlaw J.M., Sandercock P.A. et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2004; 13(6): 235–246. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003
30. Andrade J.B.C., Mohr J.P., Lima F.O. et al. Predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke based on the experts' opinion. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2020; 78(7): 390–396. DOI: 10.1590/0004-282x20200008
31. Venditti L., Chassini O., Ancelet C. et al. Pre-procedural predictive factors of symptomatic intracranial hemorrhage after thrombectomy in stroke. *J. Neurol.* 2021; 268(5): 1867–1875. DOI: 10.1007/s00415-020-10364-x

32. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В., Свинов М.М. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2002; 52(6): 765–768.
33. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В., Свинов М.М. A method for modeling local hemorrhage in various brain structures in experimental animals. *Zhurnal vysshey nervnoy deyateli nosti im. I.P. Pavlova*. 2002; 52(6): 765–768. (In Russ.)
34. Мирзоян Н.Р., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Боро П.С. Влияние противоишемической комбинации и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008; 71(2): 17–20.
35. Mirzoyan N.R., Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Bero R.S. Effects of an anti-ischemic combination and nimodipine on the blood supply to the brain of rats in a model of hemorrhagic stroke. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008; 71(2): 17–20. (In Russ.)
36. Середенин С.Б., Крайнева В.А. Нейропротекторные свойства афобазола при экспериментальном моделировании геморрагического инсульта. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 24–28.
37. Seredenin S.B., Kraineva V.A. Neuroprotective effects of afobazole on a hemorrhagic stroke model. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009; 72(1): 24–28. (In Russ.)
38. Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И. и др. Влияние афобазола на кровоснабжение мозга в условиях модели геморрагического инсульта. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(6): 18–21.
39. Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Turilova A.I. et al. Afobazole effect on cerebral circulation under hemorrhagic stroke model conditions. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009; 72(6): 18–21. (In Russ.)
40. Seropian I.M., Gonzales G.E. In: A. Rigalli, V.E. Di Loreto (eds.) Experimental surgical models in the laboratory rat. *Boca Raton. London. New York*; 2009: 201–204.
41. Лебедева М.А., Медведева Мирзоян Р.С. и др. Интегральная оценка сдвигов в сыровоточном гомеостазе при экспериментальном инфаркте миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57(4): 35–40.
42. Lebedeva M.A., Medvedeva U.S., Mirzoyan R.S. et al. Integrated assessment of serum homeostasis shifts in experimental myocardial infarction. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 57(4): 35–40. (In Russ.)
43. Gunnoo T., Hasan N., Khan M.S. et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50,000 participants. *BMJ Open*. 2016; 6(1): e009535. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009535
44. Bhatia R., Sharma G., Patel C. et al. Coronary artery disease in patients with ischemic stroke and TIA. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2019; 28(12): 104400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104400
45. Albaeni A., Harris C.M., Nasser H. et al. In-Hospital acute ischemic stroke following ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2020; 31: 100684. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100684
46. Aggarwal G., Patlolla S.H., Aggarwal S. et al. Temporal trends, predictors, and outcomes of acute ischemic stroke in acute myocardial infarction in the United States. *J. Am. Heart Assoc*. 2021; 10(2): e017693. DOI: 10.1161/JAHA.120.017693
47. 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.
48. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Khaylov N.A. et al. Cerebrovascular pharmacology of separate and combined vascular pathology of brain and heart. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2014; 77(3): 3–8. (In Russ.)
49. Мирзоян Р.С., Хайлов Н.А., Ганьшина Т.С. Цереброваскулярные эффекты афобазола при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73(5): 2–7.
50. Mirzoyan R.S., Khaylov N.A., Gan'shina T.S. Cerebrovascular effects of afobazole under combined disorders of cerebral and coronary circulation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010; 73(5): 2–7. (In Russ.)
51. Eckardt M., Gerlach L., Welter F.L. Prolongation of the frequency-corrected QT dispersion following cerebral strokes with involvement of the insula of Reil. *Eur. Neurol*. 1999; 42(4): 190–193. DOI: 10.1159/000008105
52. Lederman Y.S., Balucani C., Lazar J. et al. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: a systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014; 23(10): 2467–2478. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.004
53. Emektar E., Çorbacioğlu Ş.K., Korucu O. et al. The evaluation of a new marker of transmural repolarization parameters in ischemic stroke patients; T peak-T end (T p-e), T p-e/QTc. *Acta Neurol. Belg*. 2017; 117(2): 461–467. DOI: 10.1007/s13760-017-0744-4
54. Danese A., Cappellari M., Pancheri E. et al. The dispersion of myocardial repolarization in ischemic stroke and intracranial hemorrhage. *J. Electrocardiol*. 2018; 51(4): 691–695. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.05.007
55. Lian H., Xu X., Shen X. et al. Early prediction of cerebral-cardiac syndrome after ischemic stroke: the PANSCAN scale. *BMC Neurol*. 2020; 20(1): 272. DOI: 10.1186/s12883-020-01833-x
56. Галенко-Ярошевский П.А., Каверина Н.В., Камкин А.Г. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению антиаритмических лекарственных средств. В кн.: А.Н. Миронов (ред.) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.; 2012; 1: 385–416.
57. Galenko-Yaroshevsky P.A., Kaverina N.V., Kamkin A.G. Methodical recommendations for the preclinical study of antiarrhythmic drugs. In: A.N. Mironov (ed.) Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow; 2012; 1: 385–416. (In Russ.)
58. Vaughan Williams E.M. In: L. Szekeres (ed.) Pharmacology of antiarrhythmic agents. Oxford; 1981: 125–150.
59. Турилова А.И., Можая Т.Я. Антиаритмические свойства афобазола и других производных 2-меркаптобензимидазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73(5): 8–11.
60. Turilova A.I., Mozhaeva T.Y. Antiarrhythmic properties of afobazole and other derivatives of 2-mercaptobenzimidazole. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010; 73(5): 8–11. (In Russ.)
61. Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В. и др. ГАМКА-рецепторные механизмы противоишемического цереброваскулярного эффекта S-амлодипина никотината. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017; 80(5): 7–10.
62. Kim G.A., Gan'shina T.S., Vasil'eva E. V. et al. GABAA receptor mechanism of anti-ischemic cerebrovascular effect of S-amlodipine nicotinate. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017; 80(5): 7–10. (In Russ.)
63. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени (сходство и различия). М.; 2022. 370 с.
64. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S. Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraine (similarities and differences). Moscow; 2022. 370 p. (In Russ.)
65. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol*. 1985. 2006; 100(3): 1059–1064. DOI: 10.1152/jappphysiol.00954.2005
66. Kocharyan A., Fernandes P., Tong X.K. et al. Specific subtypes of cortical GABA interneurons contribute to the neurovascular coupling response to basal forebrain stimulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008; 28(2): 221–231. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600558
67. Lecrux C., Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2011; 203(1): 47–59. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02256.x
68. Hamel E., Krause D.N., Roberts E. Characterization of glutamic acid decarboxylase activity in cerebral blood vessels. *J. Neurochem*. 1982; 39(3): 842–849. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1982.tb07969.x
69. Мирзоян С.А. Нейрохимический контроль мозгового кровообращения. Фармакология и токсикология. 1983; 46(4): 5–15.
70. Mirzoyan S.A. Neurochemical control of cerebral circulation. *Pharmacology and toxicology*. 1983; 46(4): 5–15. (In Russ.)
71. Масленников Д.В., Ганьшина Т.С., Олейникова О.Н. и др. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мелатонина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(4): 13–16.
72. Maslennikov D.V., Ganshina T.S., Oleinikova O.N. et al. GABAergic mechanism of the cerebrovascular effect of melatonin. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75(4): 13–16. (In Russ.)
73. Чу У.В., Руохо А.Е. Биохимическая фармакология рецептора sigma-1. *Mol. Pharmacol*. 2016; 89(1): 142–153. DOI: 10.1124/mol.115.101170
74. Morales-Lázaro S.L., González-Ramírez R., Rosenbaum T. Molecular interplay between the sigma-1 receptor, steroids, and ion channels. *Front. Pharmacol*. 2019; 10: 419. DOI: 10.3389/fphar.2019.00419
75. Aishwarya R., Abdullah C.S., Morshed M. et al. Sigmar1's molecular, cellular, and biological functions in regulating cellular pathophysiology. *Front. Physiol*. 2021; 12: 705575. DOI: 10.3389/fphys.2021.705575
76. Goyagi T., Bhardwaj A., Koehler R.C. et al. Potent sigma 1-receptor ligand 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine provides ischemic neuroprotection without altering dopamine accumulation in vivo in rats. *Anesth. Analg*. 2003; 96(2): 532–538. DOI: 10.1097/00000539-200302000-00043
77. Luedtke R.R., Perez E., Yang S.H. et al. Neuroprotective effects of high affinity sigma-1 receptor selective compounds. *Brain Res*. 2012; 1441: 17–26. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.12.047
78. Penke B., Fulop L., Szucs M., Frecska E. The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases. *Curr. Neuropharmacol*. 2018; 16(1): 97–116. DOI: 10.2174/1570159X15666170529104323
79. Ryskamp D.A., Korban S., Zhemkov V. et al. Neuronal sigma-1 receptors: signaling functions and protective roles in neurodegenerative diseases. *Front. Neurosci*. 2019; 13: 862. DOI: 10.3389/fnins.2019.00862

67. Pellavio G., Rossino G., Gastaldi G. et al. Sigma-1 receptor agonists acting on aquaporin-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> permeability: new tools for counteracting oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18): 9790. DOI: 10.3390/ijms22189790
68. Xu Q., Ji X.F., Chi T.Y., Chi T.Y. et al. Sigma 1 receptor activation regulates brain-derived neurotrophic factor through NR2A-CaMKIV-TORC1 pathway to rescue the impairment of learning and memory induced by brain ischaemia/reperfusion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(10): 1779–1791. DOI: 10.1007/s00213-014-3809-6
69. Xu Q., Ji X.F., Chi T.Y. et al. Sigma-1 receptor in brain ischemia/reperfusion: Possible role in the NR2A-induced pathway to regulate brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurol. Sci.* 2017; 376: 166–175. DOI: 10.1016/j.jns.2017.03.027
70. Liu D.Y., Chi T.Y., Ji X.F. et al. Sigma-1 receptor activation alleviates blood-brain barrier dysfunction in vascular dementia mice. *Exp. Neurol.* 2018; 308: 90–99. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.07.002
71. Salaciak K., Pytka K. Revisiting the sigma-1 receptor as a biological target to treat affective and cognitive disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 132: 1114–1136. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.037
72. Martin P., Reeder T., Sourbron J. et al. An emerging role for sigma-1 receptors in the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 8416. DOI: 10.3390/ijms22168416
73. Vavrs E., Zvejniec B., Stelfa G. et al. Genetic inactivation of the sigma-1 chaperone protein results in decreased expression of the R2 subunit of the GABA-B

- receptor and increased susceptibility to seizures. *Neurobiol. Dis.* 2021; 150: 105244. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105244
74. Voronin M.V., Vakhitova Y.V., Seredenin S.B. Chaperone sigma1r and antidepressant effect. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(19): 7088. DOI: 10.3390/ijms21197088
75. Shinoda Y., Tagashira H., Bhuiyan M.S. et al. Corticosteroids mediate heart failure-induced depression through reduced  $\sigma$ 1-receptor expression. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0163992. DOI: 10.1371/journal.pone.0163992
76. Yoon S.Y., Roh D.H., Seo H.S. et al. Intrathecal injection of the neurosteroid, DHEAS, produces mechanical allodynia in mice: involvement of spinal sigma-1 and GABA receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157(4): 666–673. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00197.x
77. Ago Y., Hasebe S., Hiramatsu N. et al. Involvement of GABAA receptors in 5-HT1A and  $\sigma$ 1 receptor synergism on prefrontal dopaminergic transmission under circulating neurosteroid deficiency. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233(17): 3125–3134. DOI: 10.1007/s00213-016-4353-3
78. Hasebe S., Ago Y., Watabe Y. et al. Anti-anhedonic effect of selective serotonin reuptake inhibitors with affinity for sigma-1 receptors in picrotoxin-treated mice. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174(4): 314–327. DOI: 10.1111/bph.13692
79. Tuem K.B., Atey T.M. Neuroactive steroids: receptor interactions and responses. *Front. Neurol.* 2017; 8: 442. DOI: 10.3389/fneur.2017.00442

## Информация об авторах

*Мирзоян Рубен Симонович* — д.м.н., проф., зав. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7542-8904>

*Баласаян Марине Гарниковна* — д.фарм.н., проф., зав. каф. фармакологии ЕГМУ им. М. Гераци, Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0003-4874-9267>

*Топчян Акол Вартанович* — д.м.н., проф. зав. каф. технологии лекарств ЕГМУ им. М. Гераци, Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0002-3079-7896>

*Акопян Виллен Паруйрович* — д.м.н., проф., академик НАН РА, советник ректора ЕГМУ им. М. Гераци, Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0002-5268-0090>

*Ганьшина Тамара Сергеевна* — д.б.н., проф., в.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

*Хайлов Никита Анатольевич* — к.м.н., с.н.с. Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3693-285X>

*Курдюмов Илья Николаевич* — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4251-9217>

*Турилова Антонина Ивановна* — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8622-8430>

*Антипова Татьяна Алексеевна* — к.б.н., зав. лаб. фармакологии нейропротекции отдела фармакогенетики ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9309-4872>

*Крайнева Валентина Александровна* — к.б.н., с.н.с. лаб. психофармакологии ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1493-4392>

*Середенин Сергей Борисович* — д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Ruben S. Mirzoyan* — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7542-8904>

*Marine G. Balasanyan* — D. Sci. (Pharm.), Professor, Head, Department of Pharmacology, M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0003-4874-9267>

*Hakop V. Topchyan* — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of drug technology, M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0002-3079-7896>

*Vilen P. Hakobyan* — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Advisor to the Rector, M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0002-5268-0090>

*Tamara S. Gan'shina* — D. Sci. (Biol.), Professor, leading researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

*Nikita A. Khaylov* — Cand. Sci. (Med.) senior researcher, Kurchatov Complex of NBICS Nature-Like Technologies NBC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3693-285X>

*Ilya N. Kurdyumov* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4251-9217>

*Antonina I. Turilova* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8622-8430>

*Tatyana A. Antipova* — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of neuroprotection, Department of pharmacogenetic, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9309-4872>

*Valentina A. Kraineva* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of psychopharmacology, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1493-4392>

*Sergey B. Seredenin* — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific supervisor, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.