

## ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ГИДРАЗИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЬФА-ПИРРОЛИДОНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Д.В. Куркин<sup>1</sup>, Д.А. Бакулин<sup>1</sup>, Д.В. Верхоляк<sup>1</sup>, Н.С. Ковалев<sup>1</sup>,  
Е.Е. Абросимова<sup>1</sup>, М.А. Дубровина<sup>1</sup>, Е.С. Остроглядов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»

Изучено влияние нового гидразидного производного альфа-пирролидона на психоневрологический дефицит у животных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК) при курсовом введении. Патологию моделировали на лабораторных крысах, сужая просвет общих сонных артерий на 50 %. Исследуемые вещества начинали вводить с 40-го дня и продолжали в течение 14 дней. Эффективность терапии оценивали по выраженности двигательных, координационных и сенсорно-моторных нарушений, которые соответственно определяли в тестах: открытое поле, ротарод и адгезивный тест. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения у животных сопровождалась нарушением координации и сенсорно-моторной функции передних конечностей. Новое производное альфа-пирролидона улучшало координацию и сенсорную функцию животных с патологией. Церебропротекторная активность нового производного альфа-пирролидона была сопоставима с препаратами сравнения «Фенотропил» и «Цитиколин».

**Ключевые слова:** альфа-пирролидон, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, психоневрологический дефицит, крысы.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-106-109

## CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY OF A NEW HYDRAZIDE DERIVATIVE OF 2-PYRROLIDONE UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHRONIC CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY

*D.V. Kurkin<sup>1</sup>, D.A. Bakulin<sup>1</sup>, D.V. Verholyak<sup>1</sup>, N.S. Kovalev<sup>1</sup>,  
E.E. Abrosimova<sup>1</sup>, M.A. Dubrovina<sup>1</sup>, E.S. Ostroglyadov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;  
<sup>2</sup> The Herzen State Pedagogical University of Russia

The effect of a new hydrazide derivative of 2-pyrrolidone on neuropsychiatric deficiency in animals with chronic cerebrovascular insufficiency after course administration was studied. The pathology was modeled by narrowing the lumen of the common carotid arteries to 50 %. The test substances began to be administered from the 40th day and continued for 14 days. The effectiveness of therapy was assessed by the severity of motor, coordination and sensory-motor disorders in animals, which were respectively determined in the tests: Open Field, Rotarod and Adhesive. Stenosis of the common carotid arteries was accompanied by impaired coordination and sensory-motor function. A new derivative of alpha-pyrrolidone improved coordination and sensory function in experimental animals. Cerebroprotective activity of the new derivative of 2-pyrrolidone was comparable to the reference drugs phenotropil and citicoline

**Key words:** 2-pyrrolidone, chronic cerebrovascular insufficiency, neuropsychological deficit, rats.

Сосудистые заболевания головного мозга и сопровождающая их деменция продолжают оставаться важнейшей социальной и экономической проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и инвалидизации лиц трудоспособного возраста [3].

При комплексном лечении последствий нарушения мозгового кровообращения применяют различные фармакологические подходы, препятствующие или замедляющие повреждение ткани мозга, способствующие

морфологическому, метаболическому и функциональному восстановлению нейронов и/или их окружения (нейрометаболическая поддержка). Подобную терапию проводят препаратами различных фармакологических групп, основными из которых являются: церебральные вазодилататоры, предшественники нейромедиаторов, антиоксиданты, полипептиды коры головного мозга [2].

Производные альфа-пирролидона характеризуются широким спектром фармакологической активности:

проявляют не только ноотропные свойства, но и антидепрессантное, противосудорожное, анксиолитическое действие. Эти свойства могут иметь большое значение при коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и обуславливают целесообразность исследований этой группы препаратов.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить церебропротекторную активность нового гидразидного производного альфа-пирролидона в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на 50 беспородных крысах-самцах 12 мес. и массой от 350 до 400 г (ФГУП ПЛЖ «РАППОЛОВО», д. Рапполово, Ленинградская обл.). Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и корму (ГОСТ Р 51849-2001).

Исследование церебропротекторной активности исследуемого соединения выполнено на животных, которым моделировали хроническую недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) сужением общих сонных артерий до 50 % [4]. Общую анестезию вызывали внутривенной инъекцией комбинации золептила и ксилазила (20 и 8 мг/кг соответственно). После операции животных на 40 дней помещали в условия стандартного содержания. В этот период происходило восстановление после операции и развитие психоневрологического дефицита вследствие ХНМК. После определения выраженности симптомов психоневрологического дефицита из подопытных животных сформировали экспериментальные группы, которые впоследствии в течение 14 дней вводили (в/б) исследуемое соединение и препараты сравнения (доза исследуемого соединения была выбрана как наиболее активная по результатам предыдущих исследований, дозы препаратов сравнения были выбраны по литературным данным).

Были сформированы следующие группы ( $n = 10$ ):

1. Ложнооперированные животные (ЛО) – стеноз (физраствор 0,5 мл / 100 г);
2. «Стеноз + NaCl» – животные с ХНМК (физраствор 0,5 мл / 100 г);
3. «Стеноз + N63» – животные с ХНМК (N63, 25 мг/кг);
4. «Стеноз + фенотропил» – животные с ХНМК (фенотропил, 25 мг/кг);
5. «Стеноз + цитиколин» – животные с ХНМК (цитиколин, 500 мг/кг).

Психомоциональные и сенсомоторные нарушения у крыс с ХНМК оценивали в тестах открытого поля, ротарод и адгезивный. В тесте открытого поля (ООО НПК «Открытая наука», Россия) определяли

показатели двигательной активности: число пересеченных квадратов за 3 минуты в установке (ООО НПК «Открытая наука», Россия). В тесте ротарод (ООО «Нейроботикс», Россия) фиксировали двигательные нарушения у животных (фиксировали время удержания на вращающемся стержне, 25 об./мин). В адгезивном тесте оценивали сенсорно-моторные нарушения (чувствительность и мелкую моторику, то есть способность животных к обнаружению и удалению инородного предмета (стикера), закрепленного на ладонной (волярной) поверхности передних лап) [3].

Данные обрабатывали в программе Prism 6 (GraphPad Software Inc., США) с использованием критериев: Краскела – Уоллиса и Данна.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте открытого поля среднее число пересеченных квадратов животными контрольной группы было значимо ниже, чем у ложнооперированных (на 37 %). Курсовое введение исследуемого соединения и препаратов сравнения способствовало повышению двигательной активности, но различия не достигли статистической значимости (рис. А).

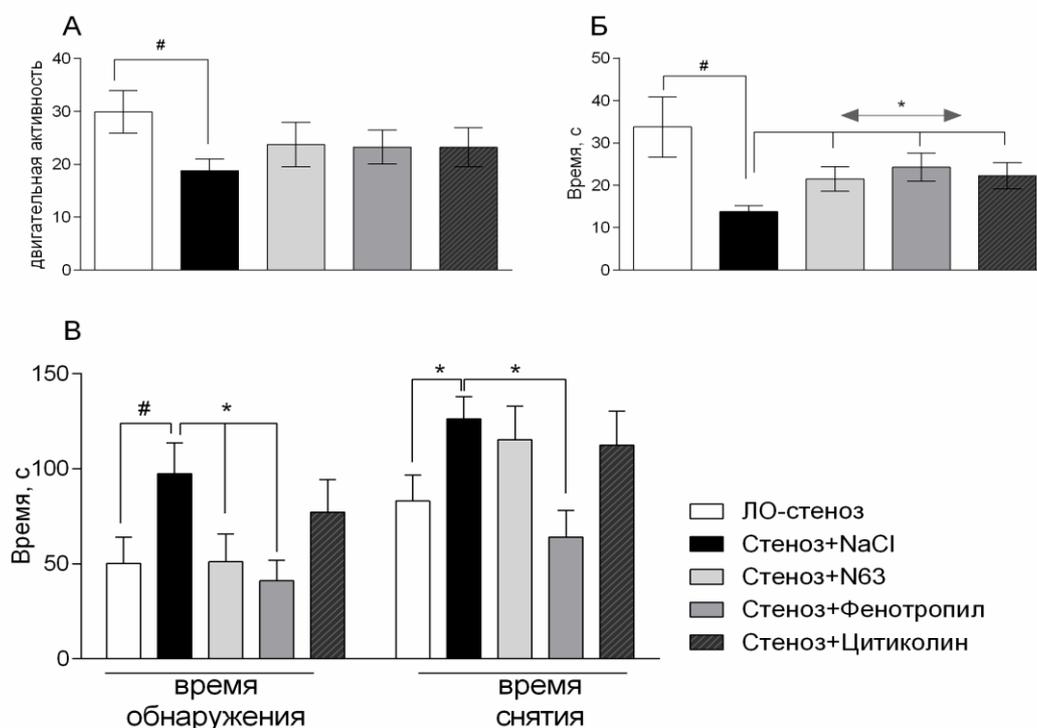
Хроническая недостаточность мозгового кровообращения значительно повлияла на координацию движений подопытных животных в тесте ротарод: среднее время удержания на вращающемся стержне в контрольной группе было на 53 % ниже, чем у ложнооперированных (рис. Б). В опытных группах, животным которых вводили исследуемое соединение и препарат сравнения, время удержания на вращающемся стержне было значимо выше.

У животных с ХНМК сенсорно-моторная функция передних конечностей была значительно нарушена. В адгезивном тесте животные контрольной группы дольше не обращали внимания и не устраняли инородный объект с ладонной поверхности передних лап (на 94 и 52 % соответственно), чем ложнооперированные (рис. В). Крысы с ХНМК и те, которым вводили производные альфа-пирролидона (исследуемое соединение и фенотропил), значимо быстрее обнаруживали и удаляли инородный предмет. Препараты сравнения цитиколин значимо не повлиял на сенсорно-моторную функцию животных с ХНМК.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения, в том числе вследствие стеноза общих сонных артерий, является клинически важной проблемой, вследствие «омоложения» патологии и провоцирования ряда симптомов (головные боли, головокружения, изменения походки, затруднение выполнения тонких локомоторных операций, утомляемость,

депрессивные и когнитивные расстройства), которые ухудшают качество жизни и ограничивают продолжение профессиональной деятельности. Нейрометаболические нарушения и изменения в балансе нейротрансмиттерных систем, являющиеся преимущественной причиной проявлений ХНМК, могут быть мишенью

фармакотерапии [7]. К препаратам с подобным действием можно отнести производные альфа-пирролидона, которые влияют на метаболизм нервной ткани и баланс нейромедиаторов, способствуют репарации и ускорению восстановления нарушенных функций [1].



# Различия достоверны по сравнению с группой «ЛО-стеноз», \*различия достоверны по сравнению с группой «Стеноз-NaCl» ( $p < 0,05$ ; критерий Данна)

Рис. Двигательная активность животных в тесте открытого поля (А), время удержания на вращающемся стержне в тесте ротарод (Б) и время обнаружения и снятия стикера в адгезивном тесте (В)

Предполагаемый механизм церебропротекторного действия разных производных альфа-пирролидона связан с Н-холиномиметическим действием, ингибированием MAO через остатки гидразина, ингибированием DAT, активацией PI3K/AKT/mTOR, что может объяснять широкий спектр нейрофармакологической активности и нейропротекторное действие препаратов данной группы [8–10]. Таким образом, представляется целесообразным продолжить направленный поиск веществ с церебропротекторным действием в ряду производных альфа-пирролидона.

В проведенном исследовании курсовое введение исследуемого гидразидного производного альфа-пирролидона животным с ХНМК способствует восстановлению координационных и сенсорно-моторных нарушений. По результатам теста открытого поля выраженной стимуляции двигательной активности у животных с ХНМК на фоне лечения не наблюдалось. Наиболее выраженные симптомы ХНМК –

координационные и сенсорно-моторные нарушения – на фоне терапии исследуемым соединением поддавались коррекции.

В то же время распространенный противодементный препарат «Цитиколин» практически не влиял на выраженность сенсорно-моторных нарушений. Препарат «Цитиколин» является предшественником ацетилхолина и фосфолипидов мембран клетки, который в клинических исследованиях показал высокую эффективность при острых и хронических ХНМК [6].

Сопоставимая церебро-протекторная активность исследуемого соединения и цитиколина указывает на выраженное церебропротекторное действие гидразидного производного альфа-пирролидона и перспективность его дальнейших исследований с целью разработки на его основе церебропротекторного препарата для профилактики и лечения последствий ХНМК.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Курсовое введение гидразидного производного альфа-пирролидона животным с ХНМК способствовало нормализации координационных и сенсорно-моторных нарушений. Оказываемое церебропротекторное действие гидразидного производного альфа-пирролидона было сопоставимо с таковым у фенотропила и цитиколина.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Берестовицкая В.М., Тюренок И.Н., Васильева О.С. и др. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. – СПб.: «Астерион», 2016. – 287 с.
2. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. – М., 2017. – 92 с.
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156–166. – DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.
4. Куркин Д.В., Морковин Е.И., Верхоляк Д.В. и др. Изменение скорости мозгового кровообращения у крыс при экспериментальном моделировании стеноза общих сонных артерий // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1 (61). – С. 36–39.
5. Куркин Д.В., Морковин Е.И., Осадченко Н.А. и др. Коррекция психоневрологических проявлений алкогольного похмелья у крыс ацетилцистеином // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 5. – С. 291–299. – DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299.
6. Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов-предшественников холина с позиций доказательной медицины // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 6. – С. 144–151. – DOI: 10.17116/jnevro2020120061144.
7. Шмонин А.А., Краснов В.С., Шмонина И.А., Мельникова Е.В. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 99–106.
8. Maiese K. Cutting through the complexities of mTOR for the treatment of stroke // Curr Neurovasc Res. – 2014. – Vol. 11 (2). – P. 177–186. – DOI: 10.2174/1567202611666140408104831.
9. Xu S., Ni H., Chen H., Dai Q. The interaction between STAT3 and nAChR $\alpha$ 1 interferes with nicotine-induced atherosclerosis via Akt/mTOR signaling cascade // Aging (Albany NY). – 2019. – Vol. 11 (19). – P. 8120–8138. – DOI: 10.18632/aging.102296.
10. Zvejniece L., Zvejniece B., Videja M., et al. Neuroprotective and anti-inflammatory activity of DAT inhibitor R-phenylpiracetam in experimental models of inflammation in male mice // Inflammopharmacology. – 2020. – Vol. 28 (5). – P. 1283–1292. – DOI: 10.1007/s10787-020-00705-7.

**REFERENCES**

1. Berestovitskaya V.M., Tyurenkov I.N., Vasilyeva O.S., et al. Racetams: metody sinteza i biologicheskaya aktivnost' [Racetams: methods of synthesis and biological activity]. St. Petersburg: «Asterion», 2016. 287 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami [Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow, 2017. 92 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., et al. Ekonomicheskiy ushcherb serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu [Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology], 2018, vol. 14, no. 2, pp. 156–166. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Kurkin D.V., Morkovin E.I., Verkholyak D.V., et al. Izmeneniye skorosti mozgovogo krovoobrashcheniya u krys pri eksperimental'nom modelirovanii stenoza obshchikh sonnykh arteriy [Changes in cerebral blood flow in rats with experimental stenosis of common carotid arteries]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University], 2017, no. 1 (61), pp. 36–39. (In Russ.; abstr. in Engl.).
5. Kurkin D.V., Morkovin E.I., Osadchenko N.A., et al. Korrektsiya psikhonevrologicheskikh proyavleniy alkogol'nogo pokhmel'ya u krys atsetiltsisteinom [Correction of psychological and neurological signs of alcohol hangover in rats with acetylcysteine]. Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy & Pharmacology], 2019, vol. 7, no. 5, pp. 291–299. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299. (In Russ.; abstr. in Engl.).
6. Putilina M.V. Personifitsirovannyy vybor preparatov-predshestvennikov kholina s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny [A personalized selection of choline precursors in evidence-based medicine]. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov], 2020, no. 6, pp. 144–151. doi: 10.17116/jnevro2020120061144. (In Russ.; abstr. in Engl.).
7. Shmonin A.A., Krasnov V.S., Shmonina I.A., Melnikova E.V. Sovremennaya terapiya khronicheskogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Current therapy for chronic cerebrovascular attack]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics], 2015, no. 1, pp. 99–106. (In Russ.; abstr. in Engl.).
8. Maiese K. Cutting through the complexities of mTOR for the treatment of stroke. Curr Neurovasc Res, 2014, vol. 11 (2), pp. 177–186. DOI: 10.2174/1567202611666140408104831.
9. Xu S., Ni H., Chen H., Dai Q. The interaction between STAT3 and nAChR $\alpha$ 1 interferes with nicotine-induced atherosclerosis via Akt/mTOR signaling cascade. Aging (Albany NY), 2019, vol. 11(19), pp. 8120–8138. DOI: 10.18632/aging.102296.
10. Zvejniece L., Zvejniece B., Videja M., et al. Neuroprotective and anti-inflammatory activity of DAT inhibitor R-phenylpiracetam in experimental models of inflammation in male mice. Inflammopharmacology, 2020, vol. 28 (5), pp. 1283–1292. DOI: 10.1007/s10787-020-00705-7.

**Контактная информация**

**Бакулин Дмитрий Александрович** – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mbfdoc@gmail.com