



ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-(1Н)-ОНА PIR-9 И PIR-10 ПРИ НЕОБРАТИМОЙ ОККЛЮЗИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

A.В. Воронков, Н.Б. Шабанова, И.П. Кодониди, И.С. Шаталов

Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
E-mail: Vahlushina@mail.ru

Частота возникновения нарушений церебральной гемодинамики остается одной из наиболее актуальных проблем в современном мире. Нарушения кровоснабжения головного мозга приводят к высокой инвалидизации населения, нарушению трудоспособности, а также к летальным исходам. Существует обширная группа препаратов, способствующих лечению и предотвращению цереброваскулярных нарушений, однако, они не в полной мере удовлетворяют требованиям практикующих специалистов. В связи с этим перед экспериментальной фармакологией становится задача целенаправленного поиска и изучения новых веществ, обладающих противоишемической активностью. **Целью** данной работы является изучение церебропротекторной активности новых производных пиримидин-4-(1Н)-она PIR-9 и PIR-10 при необратимой окклюзии общих сонных артерий. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 120 крысах-самцах линии Wistar, массой 200-220 г, разделенных на 6 равных групп. Исследуемые вещества PIR-9 и PIR-10 (50 мг/кг), винпоцетин (3,2 мг/кг), циннаризин (5,6 мг/кг), взвесь воды очищенной с твином-80 вводили внутрибрюшинно в течение 10-ти дней, а также за час до операции. Глобальную ишемию головного мозга моделировали под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) перевязкой общих сонных артерий. Через 24 часа после моделирования ишемии оценивали выживаемость, поведенческую активность, когнитивные и мнестические функции, а также некоторые нарушения метаболизма. **Результаты и обсуждение.** При экспериментальном исследовании церебропротекторного действия соединений PIR-9 и PIR-10 (производные пиримидин-4-(1Н)-она) установлено уменьшение неврологических, локомоторных, ориентировочно-исследовательских, когнитивных, мнестических нарушений на фоне перевязки общих сонных артерий. Кроме того, после профилактического приема исследуемых веществ PIR-9 и PIR-10 наблюдалось улучшение процессов энергетического обмена в постишемическом периоде. **Заключение.** По церебропротекторной активности экспериментальные вещества (PIR-9 и PIR-10) превосходили препарат сравнения винпоцетин и были сопоставимы с циннаризином, что, в свою очередь, доказывает целесообразность дальнейшего изучения производных пиримидин-4(1Н)-она в качестве потенциальных противоишемических средств.

Ключевые слова: производные пиримидин-4-(1Н)-она, церебральная ишемия, глобальная ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, неврологический дефицит

Для цитирования:

Воронков А.В., Шабанова Н.Б.,
Кодониди И.П., Шаталов И.С.
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-(1Н)-ОНА PIR-9 И PIR-10 ПРИ НЕОБРАТИМОЙ ОККЛЮЗИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ.

Фармация и фармакология. 2018;6(2):167-181.

DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-167-181.

© Воронков А.В., Шабанова Н.Б.,
Кодониди И.П., Шаталов И.С., 2018

For citation:

Voronkov A.V., Shabanova N.B.,
Kodonidi I.P., Shatalov I.S.
**CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY
OF NEW DERIVATIVES OF PYRIMIDINE-4-(1H)-ONE
PIR-9 AND PIR-10 IN IRREVERSIBLE OCCLUSION
OF THE COMMON CAROTID ARTERY.**

Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(2):167-181. (In Russ.)

DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-167-181

CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF PIRIMIDINE-4-(1H)-ONE PIR-9 AND PIR-10 IN IRREVERSIBLE OCCLUSION OF THE COMMON CAROTID ARTERY

A.V. Voronkov, N.B. Shabanova, I.P. Kodonidi, I.S. Shatalov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State
Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532
E-mail: Vahlushina@mail.ru

The frequency of cerebral hemodynamics disorders remains one of the most relevant problems in the modern world. Disorders of brain blood supply lead to high disability of the population, director disability, as well as fatal outcomes. There is an extensive group of drugs that contribute to the treatment and prevention of cerebrovascular disorders, however, they do not fully meet the requirements of practitioners. In this regard, the task of purposeful search and study of new substances with anti-ischemic activity becomes a task of experimental pharmacology. The aim of this work is to study the cerebroprotective activity of the new derivatives of Pirimidine-4-(1H)-OHA PIR-9 and PIR-10 in irreversible occlusion of the common carotid artery. Materials and methods. The study was carried out on 120 male rats of the Wistar line, weighing 200-220 g, divided into 6 equal groups. The investigated substances - PIR-9 and PIR-10 (50 mg / kg), vinpocetine (3.2 mg / kg), cinnarizine (5.6 mg / kg), a suspension of purified water with Tween-80 – were injected intraperitoneally for 10 days, as well as an hour before the operation. Global cerebral ischemia was modeled under chloral hydrate anesthesia (350 mg / kg) by dressing the common carotid arteries. 24 hours after the ischemia model, the survival, behavioral activity, cognitive and mnemonic functions as well as certain metabolic disorders were evaluated. Results and discussion. In the experimental study of cerebroprotective action of the compounds PIR-9 and PIR-10 (derivatives of pyrimidine-4-(1H)-OHA) a decrease in neurological, locomotor, tentative research, cognitive, mental disorders in the background of ligation of common carotid artery was established. In addition, after preventive administration of the studied substances PIR-9 and PIR-10, there was an improvement in the processes of energy metabolism in the postischemic period. Conclusion. As for the cerebroprotective activity, the experimental substances (PIR-and PIR 9-10) were superior to the reference preparation of Vinpocetine and were comparable with Cinnarizine. That proves the feasibility of further study of derivatives of pyrimidine-4(1H)-ONA as potential anti-ischemic agents.

Keywords: derivatives of pyrimidine-4-(1H), cerebral ischemia, Global cerebral ischemia, cognitive disorders, neurological deficit

ВВЕДЕНИЕ. Проблема сосудистых заболеваний продолжает оставаться одной из важнейших проблем современного общества [1, 2]. Отмечается тенденция к росту и омоложению контингента больных с цереброваскулярной патологией, приводящей к ранней смерти и высокому уровню инвалидизации населения [2–5]. Быстрое и своевременно начатое лечение является одним из главных направлений в структуре цереброваскулярных заболеваний [6]. С целью фармакотерапии заболеваний ишемического генеза применяется большое количество лекарственных препаратов, обладающих церебропротекторными свойствами. В тоже время арсенал церебропротекторов недостаточно удовлетворяет практикующих специалистов, в результате этого перед экспериментальной медицинской химией и фармакологией встают новые задачи в области целенаправленного поиска и изучения новых противоишемических средств [7].

В настоящее время на основе производных пиридина создаются новые высокоеффективные биологически активные вещества [8–10]. Исходя из литературных и экспериментальных данных, производные пиридина проявляют нейропротекторную [11–15], антигипоксическую [16], эндотелиопротекторную [17–19], антиагрегационную [20], антиоксидантную [21–24] виды активностей. Также установлено положительное влияние некоторых производных пиридина-4-(1H)-она на тяжесть неврологического дефицита и поведенческую активность крыс при ишемии головного мозга [25], вследствие этого можно предположить наличие церебропротекторной активности у соединений данного класса (PIR-9 и PIR-10), синтезированных на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ [8, 25, 26].

жительное влияние некоторых производных пиридина-4-(1H)-она на тяжесть неврологического дефицита и поведенческую активность крыс при ишемии головного мозга [25], вследствие этого можно предположить наличие церебропротекторной активности у соединений данного класса (PIR-9 и PIR-10), синтезированных на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ [8, 25, 26].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить церебропротекторную активность новых производных пиридина-4-(1H)-она PIR-9 и PIR-10 при необратимой окклюзии общих сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Лабораторные крысы получены из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Все манипуляции над животными проводились в соответствии с требованиями лабораторной практики (GLP) и международными нормами экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June 1998)) На протяжении всего эксперимента крысы находились в контролируемых условиях вивария: при температуре окружающего воздуха $22\pm2^{\circ}\text{C}$ и влажности $65\pm5\%$. Животных размещали в макролоновых клетках, обо-

рудованных стальными решетчатыми крышками, с кормовым углублением. Подстильным материалом служили автоклавированные нехвойные древесные опилки. Крыс содержали на стандартном рационе питания со свободным доступом к воде и пище при естественном освещении. Клетки, поилки для питья, подстил менялись не реже одного раза в неделю.

Дизайн исследования. Эксперимент проведен на 120 крысах-самцах линии *Wistar* массой 200–220 г. Животные предварительно были рандомизированы по поведенческой активности и разделены на 6 равных групп по 20 особей в каждой. Первая группа представлена ложнооперированными животными (ЛО), вторая – группа крыс негативного контроля (НК) получала взвесь воды очищенной с твином-80. Третьей и четвертой группе вводили исследуемые вещества (PIR-9 и PIR-10) в дозировке 50 мг/кг соответственно [26]. Препаратаами сравнения служили винпоцетин (3,2 мг/кг) – пятая группа и циннаризин (5,6 мг/кг) – шестая группа [27]. Взвесь воды очищенной с твином-80, исследуемые вещества и препараты сравнения вводились внутрибрюшно в течение 10-ти дней до моделирования эксперимента, при этом последнее введение проводилось за час до перевязки общих сонных артерий. Второй и последующим группам моделировали острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий.

Определяемые показатели. Тяжесть неврологического дефицита определяли через сутки после операции с помощью бальной шкалы McGraw [28]. Изменение поведенческой активности оценивали в тесте «Открытое поле» (ОП) [29]. Для оценки когнитивных и мнестических функций использовали тесты пассивного (условный рефлекс пассивного избегания – УРПИ) и активного (тест экстраполяционного избавления – ТЭИ) избегания аверсивной среды [29]. Затем осуществляли забор крови с последующим

получением сыворотки для биохимических исследований. Уровень молочной кислоты измеряли с помощью набора реагентов «Молочная кислота Абрис +». Оптическую плотность (E) определяли спектрофотометрически при длине волны 500 нм. Расчет концентрации лактата проводили по формуле: $C = 3,34 \cdot \frac{E_{\text{пробы}}}{E_{\text{калибратора}}} \text{ (ммоль/л)}$. Потребление глюкозы мозговой тканью вычисляли по разнице артериальной и венозной крови [30].

Статистическая обработка. Полученные данные обрабатывали пакетом прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Определяли среднее значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро-Уилка. Параметрический t-критерий Стьюдента использовался при нормальном распределении данных. В случае ненормального распределения статистическая обработка проводилась U-критерием Мана-Уитни. При уровне значимости более 95% ($P < 0,05$) отличия считали достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Через 24 часа после ОНМК определяли уровень летальности, тяжесть неврологического дефицита по шкале McGraw, изменения ориентировочно-исследовательской и локомоторной активностей в teste «Открытое поле», когнитивные и мнестические нарушения в тестах УРПИ и ТЭИ. Церебральная ишемия привела к гибели 70% животных контрольной группы, тогда как у ложнооперированной группы крыс смертности не наблюдалось. Наименьшая степень летальности наблюдалась у животных после профилактического введения экспериментального соединения PIR-9 и составила 30%. У группы крыс, получавшей PIR-10, уровень смертности достиг 40%, что сопоставимо с данным показателем групп животных, получавших препараты сравнения (винпоцетин – 50%, циннаризин – 40%).

Таблица 1 – Степень летальности и неврологических нарушений по шкале McGraw на фоне ишемии головного мозга

Группа	Процент летальности, %	Степень неврологических нарушений, баллы
ЛО	-	-
НК	70	(7,33±0,17)*
PIR-9	30	(2,21±0,26)**
PIR-10	40	(2,08±0,15)**
Винпоцетин	50	(2,40±0,24)**
Циннаризин	40	(2,33±0,28)**

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных крыс ($P < 0,05$); ** – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P < 0,05$)

В таблице 1 представлены данные неврологического статуса по шкале McGraw. У группы ЛО крыс неврологических нарушений не отмечено. У группы животных негативного контроля наблюдались выраженные последствия неврологического дефицита, проявляющиеся в вялости, замедленности и манежности движений, блефароптозах обоих глаз, частичных

парезах конечностей (у некоторых параличей), что согласуется с литературными данными [1, 6]. Суммарный неврологический индекс группы крыс НК составил 7,33±0,17 баллов. Тяжесть неврологического дефицита у крыс, получавших как экспериментальные вещества, так и препараты сравнения была статистически достоверно ниже группы животных негативного контроля.

Большинство животных опытных групп PIR-9 и PIR-10 имели только умеренно выраженные неврологические нарушения (вялость; одно-, двухсторонний полуптоз). Наименьший неврологический индекс отмечен у группы крыс, которым вводили PIR-10 ($2,08 \pm 0,15$), животные были наиболее активные, слабости конечностей и замедленности движений не проявляли.

В остром постинсультном периоде у группы крыс НК двигательная и ориентировочно-исследовательская активность были статистически достоверно ниже как исходных показателей (горизонтальные передвижения на 74,3%, вертикальные на 85,8%, заглядывания на 89%), так и по сравнению с данными ЛО группы животных (число пройденных квадратов на 73,8%, стойки на 84,7%, заглядывания на 89,7%). Двигательная активность крыс, получавших экспериментальное вещество PIR-9, снизилась на 35,5% относительно исходных данных и на 58,1% была статистически достоверно выше группы крыс негативного контроля. Количество пройденных квадратов у

группы животных, которым вводили PIR-10, не достоверно снизилось на 71,6%. Локомоторная активность группы крыс препаратов сравнения снизилась на 55,7% и 37,5% у винпоцетина и циннаризина соответственно. При этом число пройденных квадратов у животных группы PIR-9 на 26,6% превосходило группу крыс, получавших винпоцетин, но не являлось статистически достоверным. Ориентировочно-исследовательская активность группы животных, которым вводили PIR-9, достоверно превышала данный показатель группы крыс НК (заглядывания на 74,4%). Кроме того, количество стоек и заглядываний группы животных, получавших PIR-9, было статистически значимо выше показателей группы крыс, которым вводили винпоцетин (стойки на 61,8%, заглядывания на 53,5%). Статистически значимых отличий по показателям ориентировочно-исследовательской активности между группой, получавшей опытное вещество PIR-10, и группой крыс негативного контроля не наблюдалось.

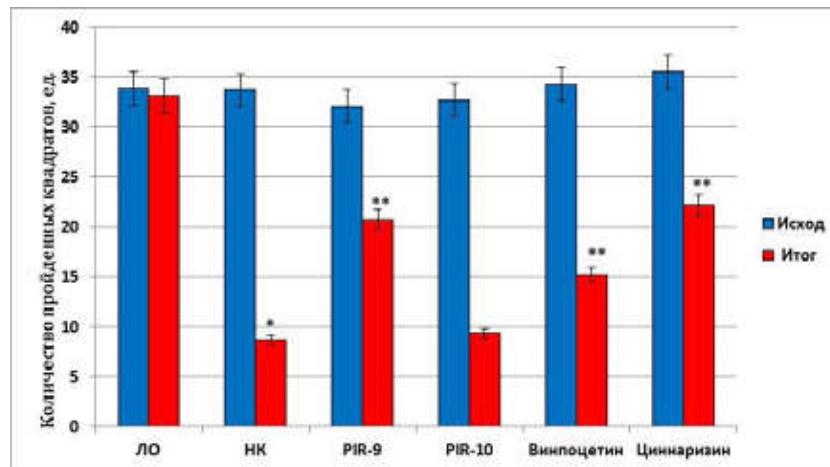


Рисунок 1 – Изменение двигательной активности крыс на фоне ишемии головного мозга

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных крыс ($P<0,05$); ** – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P<0,05$)

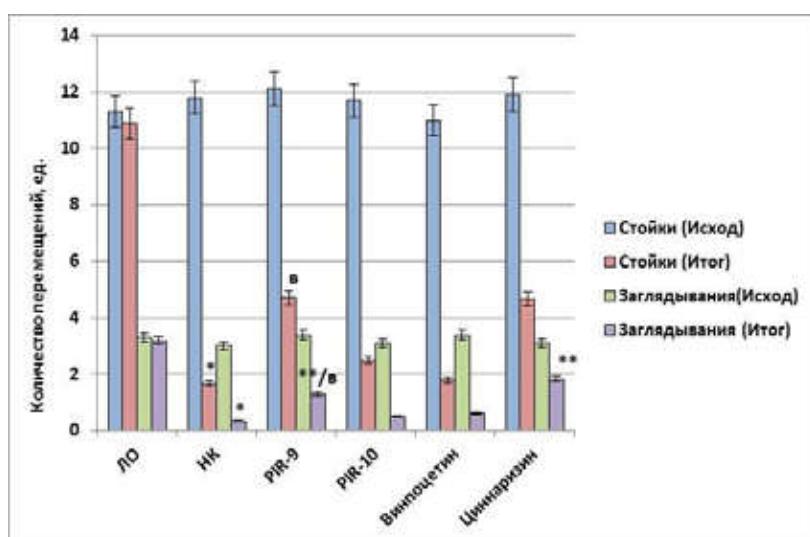


Рисунок 2 – Изменение ориентировочно-исследовательской активности крыс на фоне ишемии головного мозга

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных крыс ($P<0,05$); ** – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P<0,05$); в – достоверно относительно группы винпоцетина ($P<0,05$)

Перевязка общих сонных артерий у крыс группы негативного контроля вызывала явление ретроградной амнезии, которое проявлялось в увеличении количества заходов в темный отсек в тесте УРПИ и уменьшении латентного периода захода [6]. У ЛО группы крыс повторных заходов в темный отсек не наблюдалось. Количество животных группы НК, посетивших темную камеру составило 66,7%, а время захода относительно данных до опыта увеличилось минимально (с $29,1 \pm 5,5$ до 41 ± 4) (рис. 3). Винпоцетин и циннаризин не значимо уменьшали число заходов животных в темный отсек до 60% и 50% соответственно. Однако, время захода крыс в темный отсек достоверно увеличилось как у винпоцетина на

105,9%, так и у циннаризина на 182,7% в сравнении с животными контрольной группы. У групп крыс, которым вводили PIR-9 и PIR-10, наблюдалось минимальное количество посещений животными темного отсека: у PIR-9 – 14,3% и у PIR-10 – 33,3%. При этом время захода относительно исходных данных увеличилось на 93,1% у животных, получавших PIR-9 и на 229,8% у крыс группы PIR-10, что было статистически достоверным относительно НК группы крыс. Кроме того, латентный период посещения крысами темной камеры на фоне получения PIR-10 статистически значимо превышал показатель обоих препаратов сравнения: винпоцетина на 58% и циннаризина на 14,6%.

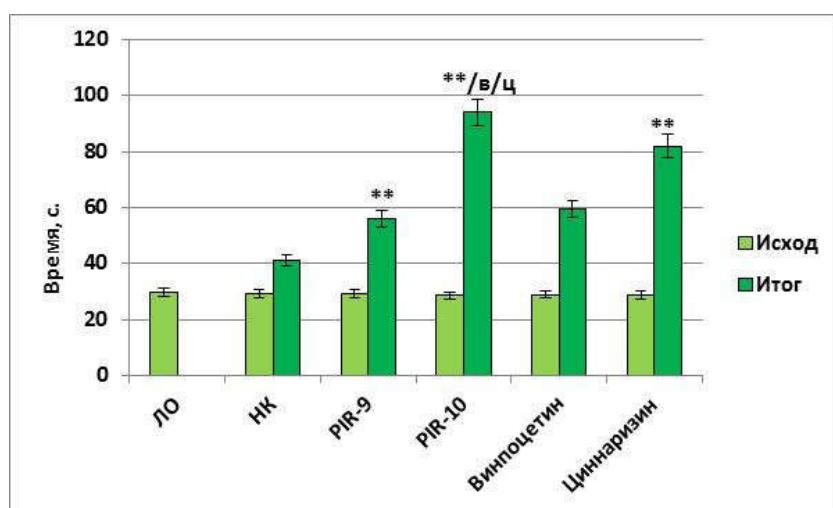


Рисунок 3 – Оценка изменения латентного периода захода крыс в темный отсек в тесте УРПИ на фоне ишемии головного мозга

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных крыс ($P<0,05$); ** – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P<0,05$); в – достоверно, относительно группы винпоцетина ($P<0,05$); ц – достоверно, относительно группы циннаризина ($P<0,05$)

90% ложнооперированных крыс после моделирования ОНМК вновь решили экстраполяционную задачу, время подныривания уменьшилось с $57,2 \pm 4$ до $8,6 \pm 1,1$ (рис. 4). Число животных контрольной группы, решивших тест экстраполяционного избавления, сократилось до 33,3%, при этом латентный период решения задачи снизился лишь на 5,6% относительно исходных показателей ($57,2 \pm 4,4$). Данные группы крыс, которым вводили винпоцетин, достоверно не отличались от группы животных НК: количество поднырнувших – 60%, время подныривания снизилось на 11% относительно исхода ($57,3 \pm 4,8$). Другой препарат сравнения циннаризин статистически значимо уменьшал латентный период решения ТЭИ на

78,4% относительно исхода и на 78,6% в сравнении с контрольной группой. Однако лишь 50% крыс, получавших циннаризин, решили экстраполяционную задачу. Оба экспериментальных вещества значительно увеличивали процент животных, поднырнувших в ТЭИ. 71,4% крыс, получавших PIR-9, и все крысы, получавшие PIR-10, выполнили тест экстраполяционного избавления. Латентное время на принятие решения относительно данных до опыта (PIR-9 – $57,3 \pm 4,4$; PIR-10 – $56,2 \pm 3,9$) снизилось на 48,3% и 37,1% у PIR-9 и PIR-10 соответственно. В сравнении с контрольной группой время подныривания было достоверно ниже на 45,2% у крыс, которым вводили PIR-9, и на 34,6% у крыс, получавших PIR-10.

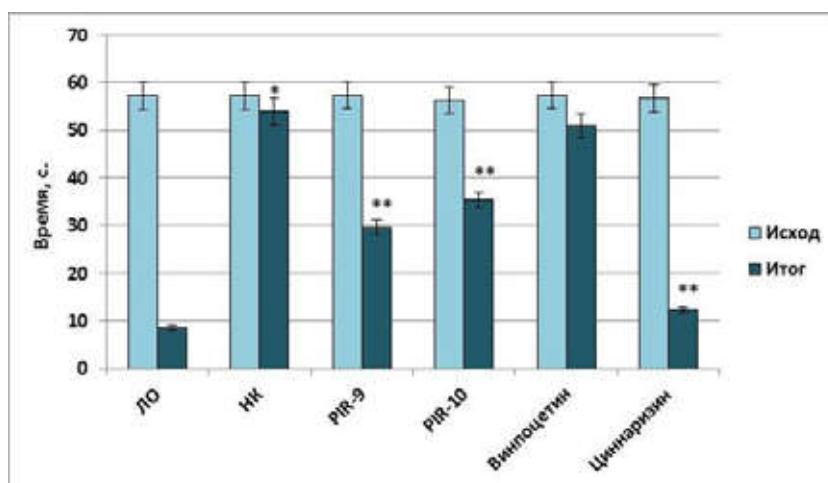


Рисунок 4 – Оценка изменения латентного периода подныривания крыс в ТЭИ на фоне ишемии головного мозга

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных крыс ($P<0,05$); ** – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P<0,05$)

Исходя из полученных данных в тестах УРПИ и ТЭИ, можно предположить, что исследуемые вещества в большей мере, чем препарат сравнения винпоцетин и сопоставимо с циннаризином улучшают состояние когнитивных и мнестических функций у крыс в условиях церебральной ишемии головного мозга.

Уровень молочной кислоты группы крыс негативного контроля составил $11,4\pm0,03$ ммоль/л, что в 5,5 раз превышает показатель ложнооперированных крыс и говорит о выраженному лактатацидозе (табл. 2). При профилактическом введении исследуемых веществ PIR-9 и PIR-10 содержание молочной кислоты было достоверно ниже группы животных негативного кон-

троля в 3,2 и 2,9 раз соответственно. На фоне приема препаратов сравнения винпоцетина и циннаризина уровень лактата статистически значимо снижался относительно контрольной группы животных в 2,3 и 2,6 раз. Стоит отметить, что применение соединения PIR-10 также достоверно уменьшало концентрацию молочной кислоты в сравнении с винпоцетином на 18,4%. При введении исследуемого вещества PIR-9 уровень лактата достоверно снизился как относительно группы крыс, получавших винпоцетин (на 27,7%), так и в сравнении с животными, которым вводили циннаризин (на 18,3%). Данные показатели могут свидетельствовать об улучшении процессов энергообмена у крыс в постишемическом периоде.

Таблица 2 – Концентрация молочной кислоты в плазме крови и потребление глюкозы мозговой тканью на фоне ишемии головного мозга

Группа	Лактат, ммоль/л	Потребление глюкозы, ммоль/л
ЛО	$2,06\pm0,08$	$1,49\pm0,04$
HK	$(11,4\pm0,03)^*$	$0,49\pm0,34^*$
PIR-9	$(3,53\pm0,15)^{**}/\text{в/ц}$	$1,59\pm0,18^{**}/\text{ц}$
PIR-10	$(3,98\pm0,18)^{**}/\text{в}$	$1,16\pm0,08^{**}$
Винпоцетин	$(4,88\pm0,07)^{**}$	$1,37\pm0,06^{**}$
Циннаризин	$(4,32\pm0,06)^{**}$	$1,04\pm0,04^{**}$

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных крыс ($P<0,05$); ** – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P<0,05$); в – достоверно относительно группы винпоцетина ($P<0,05$); ц – достоверно относительно группы циннаризина ($P<0,05$)

В условиях острого нарушения мозгового кровообращения наблюдается существенное повышение концентрации глюкозы в крови крыс, тем не менее, отмечено значительное снижение потребления глюкозы тканями мозга (в 4,8 раз ($P<0,05$)) относительно группы ложнооперированных животных (табл. 2). На фоне профилактического приема экспериментальных соединений PIR-9 и PIR-10 процент утилизации глюкозы составил 14,36% и 10,56%, что, в свою очередь, превысило данный показатель контрольной группы

в 3,02 и 2,22 раза ($P<0,05$) соответственно. Артериовенозная разница группы крыс, которым вводили соединение PIR-9, статистически достоверно отличалась от группы животных, получавших препарат сравнения циннаризин (в 1,44 раза ($P<0,05$)), и незначительно превышала показатель группы крыс, получавших внутрибрюшинно винпоцетин. При введении экспериментального вещества PIR-10 и препаратов сравнения кавинтона и циннаризина, значимых отличий между группами не наблюдалось.

Полученные показатели свидетельствуют о том, что винпоцетин и циннаризин, а в большей степени исследуемые соединения PIR-9 и PIR-10 препятствуют развитию глубоких нарушений энергетического обмена, посредством увеличения потребления глюкозы мозговой тканью в условиях глобальной ишемии головного мозга и, следовательно, предупреждают развитие метаболического ацидоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Перевязка общих сонных артерий сопровождается высокой смертностью животных контрольной группы (70%). У выживших особей тяжесть неврологических нарушений достигает $7,33 \pm 0,17$ баллов. ОНМК вызывает значительные нарушения поведенческой активности (снижение числа пройденных квадратов на 73,8%, стоек на 84,7%, заглядываний на 89,7%). Также у крыс в условиях ишемии головного мозга наблюдалось нарушение памятного следа (66,7% крыс повторно зашли в темный отсек в УРПИ и такое же количество животных не решили ТЭИ).

На фоне профилактического введения экспериментальных веществ PIR-9 и PIR-10 выживаемость крыс после ОНМК значительно возросла (до 70%

INTRODUCTION. The problem of vascular diseases continues to be one of the most important problems of modern society [1, 2]. There is a tendency to growth and rejuvenation of patients with cerebrovascular pathology, leading to early death and a high level of disability of population [2–5]. Fast and timely treatment is one of the main directions in the structure of cerebrovascular diseases [6]. For the purpose of pharmacotherapy of ischemic diseases, a large number of drugs with cerebroprotective properties is used. At the same time, the arsenal of cerebroprotectors is not enough to satisfy practitioners. As a result, experimental medical chemistry and pharmacology face new challenges in the field of targeted search and study of new anti-ischemic agents [7].

Nowadays on the basis of derivatives of pyrimidine new highly effective biologically active substances are being created [8–10]. According to the literary and experimental data, the derivatives of pyrimidine exhibit neuroprotective [11–15], antihypoxic [16], endotheliopathy [17–19], anti-aggregating [20], antioxidant [21–24] types of activities. The positive effect of some derivatives of pyrimidine-4-(1H)- ONE on the severity of neurological deficit and behavioral activity of rats with cerebral ischemia has also been established [25]. As a result, it is possible to assume the presence of cerebroprotective activity in compounds of this class (PIR-9 and PIR-10) synthesized at the Department of organic chemistry of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University [8, 25, 26].

THE AIM of the investigation is to study the cerebroprotective activity of the new derivatives of Pirimidine-4-(1H)-ONE PIR-9 and PIR-10 in irreversible occlusion of the common carotid artery.

MATERIALS AND METHODS

Animals. The lab rats were obtained from the vivarium of Pyatigorsk medical-pharmaceutical Institute

и 60% соответственно). Показатель неврологического статуса статистически достоверно снизился до $2,21 \pm 0,26$ баллов у крыс, получавших PIR-9, и до $2,08 \pm 0,15$ баллов у животных, которым вводили PIR-10.

Экспериментальные вещества PIR-9 и PIR-10 улучшают локомоторную и ориентировочно-исследовательскую активности, когнитивные и мнестические функции в большей степени, чем препарат сравнивания винпоцетин и сопоставимо с циннаризином.

На фоне профилактического введения новых производных пиридин-4-(1H)-она PIR-9 и PIR-10 увеличивается потребление глюкозы тканями мозга (в 3,02 и 2,22 раза относительно группы крыс НК) в постинсультном периоде и уменьшается лактатацидоз на 69% и 65,1% соответственно.

Полученные данные позволяют предполагать у экспериментальных соединений PIR-9 и PIR-10 наличие церебропротекторной активности, а также доказывают целесообразность дальнейшего глубокого изучения производных пиридин-4(1H)-она в качестве потенциальных церебропротекторов.

– branch of FSBEI Volgograd State Medical University. All the animal manipulations were carried out in accordance with the requirements of laboratory practice (GLP) and the international norms of experimental ethics (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 22 June 1998)).

Throughout the experiment, the rats were kept in controlled vivarium conditions: at the ambient temperature of $22 \pm 2^\circ\text{C}$ and humidity of $65 \pm 5\%$. The animals were placed in macrolon cages equipped with steel lattice covers, with a stern recess. The autoclaved non-coniferous sawdust was used as litter material. The rats were kept to a standard diet with free access to water and food in natural light. The cages, drinkers for drinking, underlays were changed at least once a week.

Study Design. The experiment was carried out on 120 male rats of Wistar line weighing 200–220 g. The animals were pre-randomized according to the behavioral activity and divided into 6 equal groups of 20 animals each. The first group was represented by falsely operated (FO) animals, the second group consisted of negative control (NC) rats receiving a suspension of purified water with Tween-80. The third and fourth groups were administered the test substances (PIR-9 and PIR-10) in the dosage of 50 mg/kg, respectively [26]. Vinpocetine (3.2 mg / kg, the fifth group) and cinnarizine (5.6 mg / kg, the sixth group) [27] served as reference substances. The mixture of purified water with Tween-80, the test substances and comparators were administered intraperitoneally within 10 days before the simulation of the experiment, with the latter administration being performed an hour before the ligation of the common carotid arteries. The second and subsequent groups were simulated acute cerebrovascular Event (ACVE) under chloral hydrate anesthesia (350 mg / kg) by bilateral occlusion of common carotid arteries.

Defined indicators. The severity of the neurologic deficit was determined 24 hours after the operation using the McGraw score scale [28]. The change in behavioral activity was assessed in the Open Field Test (OP) [29]. To assess cognitive and mnemonic functions, passive tests (the conditioned passive avoidance reflex - CPAR) and the active (extrapolation discharge test-EDT) avoidance of the abrupt medium were used [29]. Subsequently, the blood was collected and serum was then obtained for biochemical studies. The lactic acid level was measured with the "Lactic Acid Abris +" reagent kit. The optical density (E) was determined spectrophotometrically at the wavelength of 500 nm. The lactate concentration was calculated by the formula: $C = 3.34 * \text{Samples} / \text{Calibrator}$ (mmol / L). The consumption of glucose by the brain tissue was calculated from the difference in arterial and venous blood [30].

Statistical Processing. The received data were processed by the STATISTICA 6.0 application software package (StatSoft, Inc., USA, for the Windows operating system) and MicrosoftExcel 2010. The mean value and its standard error ($M \pm m$) were determined. The normality of the distribution was estimated by Shapiro-Wilk

criterion. Student's parametric t-test was used for normal data distribution. In the case of an abnormal distribution, the statistical processing was carried out by the U-criterion of the Whitney criterion. With the significance level of more than 95% ($P < 0.05$), the differences were considered reliable.

RESULTS AND DISCUSSION. 24 hours after Acute Cerebrovascular Event (ACVE), we determined the level of mortality, the severity of neurological deficit on the McGraw score scale, changes in the preliminary research and locomotor activity in the open field test, cognitive and mental disorders in the conditioned passive avoidance reflex and extrapolation discharge tests. Cerebral ischemia resulted in death of 70% of the animals of the control group, whereas in the falsely-operated group of rats no mortality was observed. The lowest degree of mortality (30%) was observed in animals after the preventive administration of the experimental compound PIR-9. In the group of rats receiving PIR-10, the mortality rate reached 40%, which is comparable with the data of groups of animals receiving the comparison drugs (Vinpocetine – 50%, zinnarizin – 40%).

Table 1 – Degree of mortality and neurological disorders according to the McGraw score scale against the background of cerebral ischemia

Group	Mortality rate, %	Degree of neurological disorders, points
Falsey operated (FO) animals	-	-
Negative control (NC) rats	70	(7.33±0.17)*
PIR-9	30	(2.21±0.26)**
PIR-10	40	(2.08±0.15)**
Vinpocetine	50	(2.40±0.24)**
Zinnarizin	40	(2.33±0.28)**

Note: * – significantly relative to the group of falsely operated rats ($P < 0.05$); ** – reliably relative to the control group of rats ($P < 0.05$)

Table 1 shows the data of neurological status according to the McGraw score scale. In the falsely operated group of rats, neurological disorders were not observed. In the group of negative control animals, the pronounced effects of the neurological deficit were observed. They were manifested in sluggishness, slowness and maneuvers of movements, blepharoptosis of both eyes, partial paresis of the limbs (in some paralysis), which agrees with the literature data [1, 6]. The total neurological index of the group of rats was 7.33 ± 0.17 points. The severity of neurological deficit in rats receiving both experimental substances and reference preparations was statistically significantly lower than in the group of negative control animals. Most of the animals of the experimental groups, PIR-and PIR 9-10, had only a moderately severe neurological impairment (apathy, one -, two-way voluptas). The least neurological index was observed in the group of rats which had been injected PIR-10 (2.08 ± 0.15): the animals were most active, the weakness of the limbs and slowness of movements were not shown. In the acute post-stroke period in the negative control group of rats the motor and orientation activities were statistically significantly lower than the initial indicators (horizontal

movements by 74.3%, vertical ones by 85.8%, glances by 89%) and by comparison with the data of the falsely operated groups of animals (the number of squares passed by 73.8%, stands at 84.7%, peers at 89.7%). The motor activity of the rats receiving the experimental substance PIR-9 decreased by 35.5% compared with the initial data. It was 58.1% significantly higher than that of the negative control group of rats. The number of the squares passed in the group of animals administered by PIR-10, unreliably decreased by 71.6%. The locomotor activity of groups of rats treated with the preparations of comparison of vinpocetine and cinnarizine decreased by 55.7% and 37.5%, respectively. Hereby, the number of the squares passed by the animals in PIR-9 group was 26.6% higher than that in the group of rats receiving vinpocetine, being statistically not quite reliable. The estimated research activity of the group of animals treated with PIR-9, significantly exceeded this indicator in the negative control group of rats (peaking at 74.4%). Besides, the number of stops and glances in the group of animals receiving PIR-9 was statistically significantly higher than the group of rats administered by Vinpoce-tine (stands by 61.8%, glances at 53.5%). There were no

statistically significant differences in the indicators of preliminary research activity between the group receiv-

ing the experimental substance PIR-10 and the group of rats with negative control.

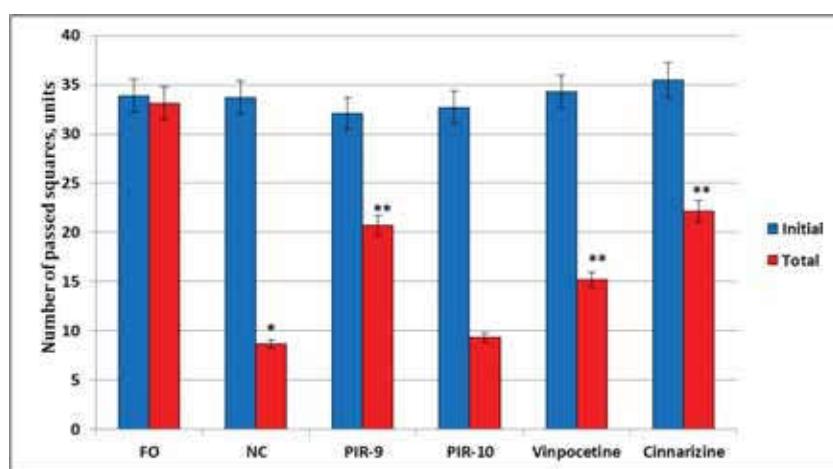


Figure 1 – Changes in the motor activity of rats against the background of cerebral ischemia

Note: * – Reliable with respect to the group of falsely-operated rats ($P < 0.05$); ** – Reliable with respect to the control group of rats ($P < 0.05$)

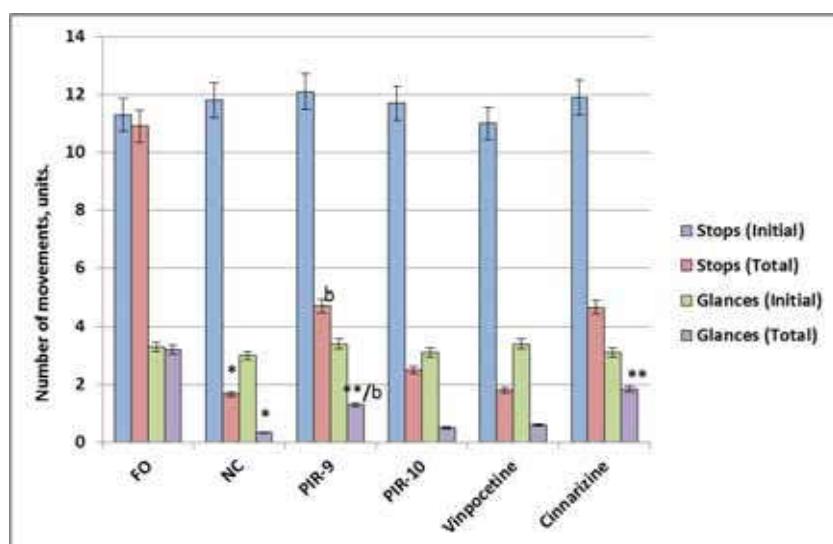


Figure 2 – Changes in the estimated research activity of rats against the background of cerebral ischemia

Note: * – Reliable with respect to the group of false-operated rats ($P < 0.05$); ** – Reliable with respect to the control group of rats ($P < 0.05$); b – Reliable with respect to the Vinpocetine group ($P < 0.05$)

Ligation of common carotid arteries in rats of the negative control group caused the phenomenon of retrograde amnesia, which manifested itself in the increase in the number of visits to the dark compartment in the conditioned passive avoidance reflex (CPAR) test and the decrease in the latent period of entry [6]. In the falsely operated group of rats, repeated visits to the dark compartment were not observed. The number of animals in the negative control (NC) group that visited the dark chamber was 66.7%, and the time of the entry relative to the data of the experiment increased minimally (from 29.1 ± 5.5 to 41 ± 4) (Fig. 3).

Vinpocetine and cinnarizine did not significantly reduce the number of animals entering the dark compartment to

60% and 50%, respectively. However, the time of entering in the dark compartment increased significantly in the vinpocetine group (by 105.9%) and in the cinnarizine one (by 182.7%) compared with the animals of the control group. In the groups of rats injected by PIR-9 and PIR-10, a minimal amount of dark-compartment visits was observed: in PIR-9 group – 14.3% and PIR-10 – 33.3%. Hereby, the time of entry relative to the baseline data increased by 93.1% in animals receiving PIR-9 and by 229.8% in PIR-10 group. That was statistically significant relative to the NC group of rats. In addition, the latent period of rats' visiting the dark chamber against the background of receiving PIR-10 was statistically significantly higher than both reference drugs – Vinpocetine (58%) and Cinnarizine (14.6%).

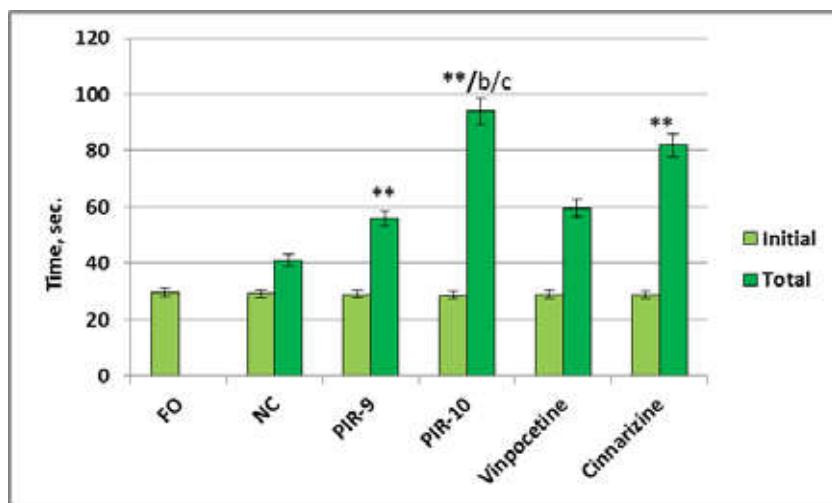


Figure 3 – Assessment of the change in the latent period of rats entering the dark compartment in the (CPAR) against the background of cerebral ischemia

Note: * – Reliable with respect to the group of falsely-operated rats ($P < 0.05$); ** – Reliable with respect to the control group of rats ($P < 0.05$); b – Reliable with respect to the vinpocetine group ($P < 0.05$); c – Reliable with respect to the cinnarizine group ($P < 0.05$)

90% of false-operated rats after modeling the Acute Cerebrovascular Event (ACVE), solved the extrapolation problem again: the diving time decreased from 57.2 ± 4 to 8.6 ± 1.1 (Fig.4). The number of animals of the control group that solved the extrapolation test decreased to 33.3%, while the latent period of solving the problem decreased by only 5.6% compared to the baseline (57.2 ± 4.4). The groups of rats, which had been administered Vinpocetine, did not differ significantly from the group of NC animals: the number of divers was 60%, the diving time decreased by 11% relative to the initial (57.3 ± 4.8). Another reference drug, Cinnarizine, statistically significantly decreased the latent period of the extrapolation discharge test (EDT) solution by

78.4% with respect to the total and by 78.6% in comparison with the control group. However, only 50% of rats, taking Cinnarizine, solved the extrapolation task. Both experimental substances significantly increased the percentage of animals diving in the extrapolation discharge test (EDT): 71.4% of the rats receiving PIR-9 and all the rats receiving PIR-10 performed an extrapolation discharge test.

The latent time to decide on the data before the experiment (PIR-9 – 57.3 ± 4.4 ; PIR-10 – 56.2 ± 3.9) decreased by 48.3% and 37.1% in PIR-9 and PIR-10, respectively. In comparison with the control group, the diving time was reliably lower by 45.2% in rats administered PER-9, and by 34.6% in rats receiving PIR-10.

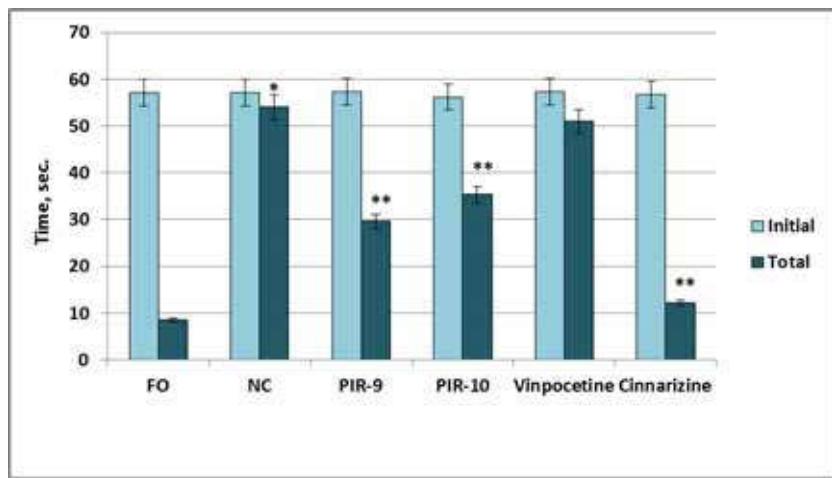


Figure 4 – Assessment of the change in the latent period of rats diving in extrapolation discharge test against the background of cerebral ischemia

Note: * – Reliable with respect to the group of falsely operated rats ($P < 0.05$); ** – Reliable with respect to the control group of rats ($P < 0.05$)

On the basis of the data obtained in the tests on conditioned passive avoidance reflex (CPAR) and extrapolation discharge, it can be assumed that the investigated substances improve the state of cognitive and mnestic

functions in rats under conditions of cerebral ischemia more than the reference drugs vinpocetine and cinnarizine. The level of lactic acid in the group of negative control rats was 11.4 ± 0.03 mmol/ l, which is 5.5 times

higher than the rate of falsely operated rats, and indicates a pronounced lactic acidosis (Table. 2). With the preventive administration of the studied substances PIR-9 and PIR-10, the lactic acid contents were reliably lower than in the group of negative control animals by 3.2 and 2.9 times, respectively.

Against the background of taking reference drugs vinpocetine and cinnarizine, the lactate level statistically reliably decreased with respect to the control group of

animals 2.3 and 2.6 times. It should be noted that the use of PIR-10 also reliably reduced the concentration of lactic acid in comparison with vinpocetine by 18.4%. After the test substance PIR-9 had been administered, the lactate level decreased reliably with respect to both group of rats: the ones which received Cavinton (by 27.7%) and the animals injected with cinnarizine (by 18.3%). These indicators can testify an improvement in energy metabolism in rats in the postischemic period.

Table 2 – Concentration of lactic acid in blood plasma and glucose consumption by brain tissue against the background of cerebral ischemia

Group	Lactic acid, mmol / l	Glucose consumption, mmol / l
JO - Falsely operated (FO) animals	2.06±0.08	1.49±0.04
Negative control (NC) rats	(11.4±0.03)*	0.49±0.34*
PIR-9	(3.53±0.15)**/b/c	1.59±0.18**/c
PIR-10	(3.98±0.18)**/b	1.16±0.08**
Vinpocetine	(4.88±0.07)**	1.37±0.06**
Cinnarizine	(4.32±0.06)**	1.04±0.04**

Note: * – Reliable with respect to the group of falsely-operated rats ($P < 0.05$); ** – Reliable with respect to the control group of rats ($P < 0.05$); b - Reliable with respect to the vinpocetine group ($P < 0.05$); c – Reliable with respect to the cinnarizine group ($P < 0.05$)

In acute conditions of cerebral circulation, a significant increase in the concentration of glucose in the blood of rats is observed, nevertheless, there was a significant decrease in glucose consumption in brain tissues (4.8 times ($P < 0.05$)) with respect to the group of false-operated animals (Table 2). Against the background of prophylactic administration of PIR-9 and PIR-10 experimental compounds, the percentage of glucose utilization was 14.36% and 10.56%, which, in its turn, exceeded this indicator in the control group 3.02 and 2.22 times ($P < 0.05$), respectively.

Arteriovenous difference in the group of rats given the compound PIR-9, statistically reliably varied from the group of the animals receiving the reference drug zinnarizin (1.44 times ($P < 0.05$)), and slightly exceeded the group of the rats given kavinton by intraperitoneal routine. No significant differences between the groups were observed in the introduction of the experimental substance PIR-10 and the reference preparations kavinton and zinnarizin. The obtained indicators show that Cavinton and zinnarizine, and to a greater extent the studied compounds PIR-9 and PIR-10, prevent the development of deep disorders of energy metabolism by increasing glucose consumption by the brain tissue in global cerebral ischemia and, therefore, prevent the development of metabolic acidosis.

CONCLUSION. Ligation of common carotid arteries is accompanied by a high mortality rate in the group of control animals (70%). In survivors, the severity of neurological disorders reaches 7.33 ± 0.17 points.

Acute Cerebrovascular Event (ACVE) causes signif-

icant disturbances in behavioral activity (a decrease in the number of the passed squares by 73.8%, stands by 84.7%, glances by 89.7%). Rats with cerebral ischemia had also a violation of the memory trace: 66.7% of the rats re-entered the dark compartment in the CPAR and the same number of animals did not succeed in extrapolation discharge test (EDT).

Against the background of preventive administration of PIR-9 and PIR-10 experimental substances, the survival rate of rats after Acute Cerebrovascular Event (ACVE) increased significantly (up to 70% and 60%, respectively). The indicator of neurological status is statistically reliably decreased to 2.21 ± 0.26 points in the rats given PIR-9, and to 2.08 ± 0.15 points in the animals which were injected PIR-10. The experimental substances PIR-9 and PIR-10 improve locomotor and exploratory activities, cognitive and mental functions to a greater degree than the reference drug Cavinton and comparable with that Cinnarizine.

Against the background of preventive administration of new pyrimidine-4-(1H)-ONE PIR-9 and PIR-10, glucose consumption in brain tissues increases (3.02 and 2.22 times with respect to the group of NC rats) in the period of postcerebrovascular accident, and lactate acidosis decreases by 69% and 65.1% respectively.

The obtained data allow to assume the presence of cerebroprotective activity in experimental compounds PIR-9 and PIR-10 and prove the expediency of further in-depth study of pyrimidine-4(1H)-ONE derivatives as potential cerebroprotectors.

Библиографический список

1. Мазина Н.В., Волотова Е.В., Куркин Д.В. Нейропротекторное действие нового производного ГАМК-РГПУ-195 при ишемии головного мозга // Фундаментальные исследования. 2013. № 6(6). С. 1473–1476.
2. Siniscalchi A., Gallelli L., Malferrari G., Pirritano D., Serra R., Santangelo E., De Sarro G. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation // Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2014. No. 25. Is. 2. P. 131–137. DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0121
3. Jin R., Liu L., Zhang S., Nanda A., Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke // Journal of Cardiovascular Translational Research. 2013. No. 6. Is. 5. P. 834–851. DOI: 10.1007/s12265-013-9508-6
4. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells // Journal of Leukocyte Biology. 2010. No. 87. Is. 5. P. 779–789. DOI: 10.1189/jlb.1109766
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина, 2001. 328 с.
6. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Литвинов А.А., Бакулин Д.А. Влияние различных композиций фенибута с органическими кислотами на неврологический, когнитивный и поведенческий дефицит у крыс при фокальной ишемии головного мозга // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 115. № 8. С. 61–63.
7. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2010. Т. 8. № 3. С. 31–47.
8. Кодониди И.П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазиона-4 // Фармация. 2010. №1. С. 36–40.
9. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10. № 1. С. 12–29.
10. Gupta J.K., Chaudhary A., Dudhe R., Varuna K., Sharma P.K., Verma P.K. A review on the synthesis and therapeutic potential of pyrimidine derivatives // International journal of pharmaceutical sciences and research. 2010. No. 1. P. 34-49. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.1(5).34-49
11. Palmer R.A., Potter B.S., Leach M.J., Chowdhry B.Z. X-ray Crystallographic Structures of Neuroprotective Pyrimidine Derivatives: (I) the Mesylate Salt of BW1003C87 and (II) Sipatrigine Base // Journal of Chemical Crystallography. 2007. No. 37. P. 771–777. DOI: 10.1007/s10870-007-9248-z
12. Caputi L., Hainsworth A.H., Lavaroni F., Leach M.J., McNaughton N.C., Mercuri N.B., Randall A.D., Spadoni F., Swan J.H., Stefani A. Neuroprotective actions in vivo and electrophysiological actions in vitro of 202W92 // Brain Research. 2001. No. 919. Is. 2. P. 259–268. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)03029-3
13. Stefani A., Hainsworth A.H., Spadoni F., Bernardi G. On the inhibition of voltage activated calcium currents in rat cortical neurones by the neuroprotective agent 619C89 // Br J Pharmacol. 1998. No. 125. Is. 5. P. 1058–1064. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702134
14. Hainsworth A.H., Stefani A., Calabresi P., Smith T.W., Leach M.J. Sipatrigine (BW 619C89) is a Neuroprotective Agent and a Sodium Channel and Calcium Channel Inhibitor // CNS Drug Reviews. 2000. Vol. 6. Is. 2. P. 111-134. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2000.tb00141.x
15. Soares P., Costa R., Froufe H.J.C., Calhelha R.C., Peixoto D., Ferreira I.C.F.R., Abreu R.M.V., Soares R., Queiroz M.J.R.P. 1-Aryl-3-[4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]ureas as VEGFR-2 Tyrosine Kinase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modelling Studies // BioMed Research International. 2013. Vol. 2013. 9 p. DOI: 10.1155/2013/154856
16. Петрова Е.В., Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Жогло Е.Н. Сравнительная антиоксидантная и антигипоксическая активность нового производного 1,4-дигидро-4-оксопиримидина — соединения PDMPT·HCl и мексидола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. №6. С. 38–40. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-6-38-40
17. Воронков А.В., Кодониди И.П., Мамлеев А.В., Сочнев В.С., Глушко А.А. Поиск и изучение эндотелиоопротекторной активности новых 2-стирилпроизводных пиримидин-4(1Н)-она на фоне моделирования недостаточности половых гормонов // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=22482> (дата обращения: 24.01.2017).
18. Граник В.Г., Каминка М.Э., Григорьев Н.Б., Северина И.С., Калинкина М.А., Макаров В.А., Левина В.И. Фуроксанопиримидины как экзогенные доноры оксида азота // Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36. № 10. С. 7–11.
19. Воронков А.В., Глушко А.А. Новая математическая модель для прогнозирования эндотелиоопротекторной активности веществ на основе молекулярного докинга // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 3. С. 42–47.
20. Воронков А.В., Мамлеев А.В., Поздняков Д.И. Изучение влияния стирилпроизводных пиримидин-4(1Н)-она на состояние антитромботического потенциала, на фоне экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т. 18. № 2. С. 603–608.
21. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В., Шафеев М.А. Гиполипидемическое, антиоксидантное и эндотелиопозитивное действие нового агониста рецептора GPR 119 соединения ZB-16 при экспериментальном сахарном диабете // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. №1. С. 18–23.
22. Panda S.S., Chowdary P.V. Synthesis of Novel Indolyl-Pyrimidine Antiinflammatory, Antioxidant and Antibacterial Agents // Indian J. of Pharm. Sciences. 2008. Vol. 70. No. 2. P. 208–215. DOI: 10.4103/0250-474X.41457

23. El-Mekabaty A. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Heterocycles Incorporating the Pyrazolo-[3,4-D]Pyrimidin-4-One Moiety // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2015. No. 50. Is. 12. P. 1698-1706. DOI: 10.1007/s10593-015-1640-6
24. El-Mekabaty A., Habib O.M.O., Moawad E.B., Hasel A.M. Synthesis and Antioxidant Activity of New Pyrazolo[1,5-a]Pyrimidine Derivatives Incorporating a Thiazol-2-ylidaz enyl Moiety // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2015. Vol. 53. Is. 6. P. 1820-1826. DOI: 10.1002/jhet.2492
25. Луговой И.С., Кодониди И.П., Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Кодониди М.И. Целенаправленный синтез п-пептидных производных пиримидин-4(1н)-она, обладающих церебропротекторными свойствами // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. Т. 19. № 8. С. 195–199.
26. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Поздняков Д.И., Луговой И.С., Кодониди И.П. Влияние новых производных пиримидин-4(1н)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (дата обращения: 21.01.2018).
27. Назарова Л.Е., Дьякова И.Н. Влияние кислоты феруловой на зону некроза, возникающего в результате окклюзии средней мозговой артерии // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. № 3. С. 133–135.
28. Ганнушкина И.В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2000. № 9. С. 22–27.
29. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
30. Митрохин Н.М., Турянский Е.Э., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я. Влияние винпоцетина при терапии с комбинацией антигипертензивных средств на метаболизм мозга животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014. Т. 26. №11-1 (182). С. 98–103.

References

- Mazina NV, Volotova EV, Kurkin DV. Nejroprotektornoe dejstvie novogo proizvodnogo GAMK-RGPU-195 pri ishemii golovnogo mozga [Neuroprotective effect of a new derivative of GABA-RGPU-195 in cerebral ischemia]. Fundamental research. 2013;6(Pt 6):1473-6. Russian.
- Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, De Sarro G. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2014 May 1;25(2):131-7. DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0121
- Jin R, Liu L, Zhang S, Nanda A, Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2013 October;6(5):834–51. DOI: 10.1007/s12265-013-9508-6
- Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells // Journal of Leukocyte Biology. 2010 May;87(5):779-89. DOI: 10.1189/jlb.1109766
- Gusev EI, Skvorzova VI. Ishemiya golovnogo mozga [Ischemia of the brain]. Moskva: Medicina; 2001. 328 p. Russian.
- Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, Litvinov AA, Bakulin DA. Vliyanie razlichnyh kompozicij fenibuta s organiceskimi kislotami na nevrologicheskij, kognitivnyj i povedencheskij deficit u krys pri fokal'noj ishemii golovnogo mozga [Effect of organic acid compositions of phenibut on neurological, cognitive and behavioral deficit in rats with focal ischemic brain damage]. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2012;115(8):61-3. Russian.
- Soultanov VS, Zarubina IV, Shabanov PD. Cerebroprotektorye i energostabiliziruyushchie effekty poliprenol'nogo preparata roprena pri ishemii golovnogo mozga u krys [Cerebroprotective and energy stabilizing effects of polyprenol drug ropren in ischemia of the brain in rats]. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2010;8(3):31-47. Russian.
- Kodonidi IP. Molekulyarnoe konstruirovaniye N-zameshchennyh proizvodnyh 1,3-diazinona-4 [Molecular design of n-substituted 1,3-diazinone-4 derivatives]. Pharmacy. 2010;1:36-40. Russian.
- Samottrueva MA, Tsibizova AA, Yasenyavskaya AL, Ozerov AA, Tyurenkov IN. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnyh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. Astrakhan Medical Journal. 2015;10(1):12-29. Russian.
- Gupta JK, Chaudhary A, Dudhe R, Varuna K, Sharma PK, Verma PK. A review on the synthesis and therapeutic potential of pyrimidine derivatives. International journal of pharmaceutical sciences and research. 2010. No. 1. P. 34–49. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.1(5).34-49
- Palmer RA, Potter BS, Leach MJ, Chowdhry BZ. X-ray Crystallographic Structures of Neuroprotective Pyrimidine Derivatives: (I) the Mesylate Salt of BW1003C87 and (II) Sipatrigine Base. Journal of Chemical Crystallography. 2007;37:771-7. DOI: 10.1007/s10870-007-9248-z
- Caputi L, Hainsworth AH, Lavaroni F, Leach MJ, McNaughton NC, Mercuri NB, Randall AD, Spadoni F, Swan JH, Stefani A. Neuroprotective actions in vivo and electrophysiological actions in vitro of 202W92. Brain Research. 2001 Nov 01;919(2):259-68. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)03029-3
- Stefani A, Hainsworth AH, Spadoni F, Bernardi G. On the inhibition of voltage activated calcium currents in rat cortical neurones by the neuroprotective agent 619C89. Br J Pharmacol. 1998;125(5):1058–64. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702134

14. Hainsworth AH, Stefani A, Calabresi P, Smith TW, Leach MJ. Sipatrigine (BW 619C89) is a Neuroprotective Agent and a Sodium Channel and Calcium Channel Inhibitor. CNS Drug Reviews. 2000;6(2):111-34. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2000.tb00141.x
15. Soares P, Costa R, Froufe HJC, Calhelha RC, Peixoto D, Ferreira ICFR, Abreu RMV, Soares R, Queiroz MJRP. 1-Aryl-3-[4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]ureas as VEGFR-2 Tyrosine Kinase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modelling Studies. BioMed Research International. 2013;2013. 9 p. DOI: 10.1155/2013/154856
16. Petrova EV, Oganesyan ET, Kodonidi IP, ZHoglo EN. Cravnitel'naya antioksidantnaya i antigipoksicheskaya aktivnost' novogo proizvodnogo 1,4-digidro-4-oksopirimidina — soedineniya PDMPT ·HCL i meksidola [Comparative antioxidant and antihypoxic activities of new 1,4-dihydro-4-oxopyrimidine derivative - compound PDMpT HCl and Mexidol]. Experimental and Clinical Pharmacology. 2013;76(6):38-40. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-6-38-40. Russian.
17. Voronkov AV, Kodonidi IP, Mamleev AV, Sochnev VS, Glushko AA. Poisk i izuchenie endotelioprotektornoj aktivnosti novyh 2-stirilproizvodnyh pirimidin-4(1N)-ona na fone modelirovaniya nedostatochnosti polovyh gormonov [Search and study of new activity endothelioprotectors 2-steril derivatives pyrimidin-4 (1H) – one on background modeling sex hormone deficiency]. Modern problems of science and education [Internet]. 2015;5 [cited 2017 Jan 24]. Available from: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=22482>. Russian.
18. Granik VG, Kaminka ME, Grigor'ev NB, Severina IS, Kalinkina MA, Makarov VA, Levina VI. Furoksanopirimidiny kak ekzogennye donory oksida azota [Furoxanopyrimidines as exogenous nitric oxide donors]. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2002;36(10):7-11. Russian.
19. Voronkov AV, Glushko AA. Novaya matematicheskaya model' dlya prognozirovaniya endotelioprotektornoj aktivnosti veshchestv na osnove molekulyarnogo dokinga [A novel molecular docking based mathematical model for endothelial-protective activity of substances prediction]. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2013;3:42-7. Russian.
20. Voronkov AV, Mamleev AV, Pozdnyakov DI. Izuchenie vliyaniya stirilproizvodnyh pirimidin-4(1n)-ona na sostoyanie antitromboticheskogo potenciala, na fone eksperimental'noj vyzvannoj nedostatochnosti polovyh gormonov [Study of influence derivatives of 2-stiril pyrimidine-4(1h)-one to state antithrombotic potential, against experimentally induced insufficiency of sex hormones]. The journal of scientific articles «Health and Education Millennium». 2016;18(2):603-8. Russian.
21. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV, SHafeev MA. Gipolipidemicheskoe, antioksidantnoe i endoteliopozitivnoe dejstvie novogo agonista receptora GPR 119 soedineniya ZB-16 pri eksperimental'nom saharnom diabete [Hypolipidemic, Antioxidant, and Endothelial Protective Effect of Compound ZB-16 (Novel GPR119 Receptor Agonist) in Rats with Experimental Type 2 Diabetes]. Experimental and Clinical Pharmacology. 2017;80(1):18-23. Russian.
22. Panda SS, Chowdary PV. Synthesis of Novel Indolyl-Pyrimidine Antiinflammatory, Antioxidant and Antibacterial Agents. Indian J. of Pharm. Sciences. 2008 Mar-Apr;70(2):208-15. DOI: 10.4103/0250-474X.41457
23. El-Mekabaty A. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Heterocycles Incorporating the Pyrazolo-[3,4-D] Pyrimidin-4-One Moiety. Chemistry of Heterocyclic Compounds 2015;50(12):1698-706. DOI: 10.1007/s10593-015-1640-6
24. El-Mekabaty A, Habib OMO, Moawad EB, Hasel AM. Synthesis and Antioxidant Activity of New Pyrazolo[1,5-a] Pyrimidine Derivatives Incorporating a Thiazol-2-yldiazenyl Moiety. Journal of Heterocyclic Chemistry. 2015 Sep 1;53(6):1820-6. DOI: 10.1002/jhet.2492
25. Lugovoj IS, Kodonidi IP, Voronkov AV, Shabanova NB, Kodonidi MI. Celenapravlennyj sintez n-peptidnyh proizvodnyh pirimidin-4(1n)-ona, obladayushchih cerebroprotektornymi svojstvami [Targeted synthesis of n-peptide derivatives of pyrimidine-4 (1H) -one, which possess cerebroprotective properties]. The journal of scientific articles «Health and Education Millennium». 2017;19(8):195-9. Russian.
26. Voronkov AV, Shabanova NB, Pozdnyakov DI, Lugovoy IS, Kodonidi IP. Vliyanie novyh proizvodnyh pirimidin-4(1n)-ona na psihoemocional'nyj disbalans i nekotorye narusheniya energeticheskogo obmena u krys na fone ishemii golovnogo mozga [Influence of new derivative pirimidin-4(1h)-she on psychoemotional imbalance and some violations of power exchange at rats against the background of brain ischemia]. Modern problems of science and education [Internet]. 2017;5 [cited 2018 Jan 21]. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26738>. Russian.
27. Nazarova LYe, D'yakova IN. Vliyanie kislotoy ferulovojo na zonu nekroza, voznikayushchego v rezul'tate okklyuzii srednej mozgovoj arterii [Effects of ferulic acid on the necrosis area caused by the middle cerebral artery occlusion]. Bashkortostan Medical Journal. 2011;3:133-5. Russian.
28. Gannushkina IV. Mozgovoe krovoobrashchenie pri raznyh vidah cirkulyatornoj gipoksii mozga [Cerebral circulation at different types of circulatory hypoxia of the brain]. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2000;9:22-7. Russian.
29. Mironov AN. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv [A guide to pre-clinical drug research]. Chast' pervaya. Mockva: Grif i K; 2012. 944 p. Russian.
30. Mitrohin NM, Turyanskij EE, Makarova LM, Pogorelyj VE, Skachilova SYa. Vliyanie vinpocetina pri terapii s kombinaciej antigipertenzivnyh sredstv na metabolizm mozga zhivotnyh s arterial'noj gipertenziej i gipertenziej, oslozhnennoj ishemiej mozga [The effect of vinpocetine on therapy with a combination of antihypertensive agents on brain metabolism in animals with arterial hypertension and hypertension complicated by brain ischemia]. Belgorod State University Scientific Bulletin. 2014;26(11-1):98-103. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной, антимиобактериальной активностью; разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений; правовые аспекты спортивной медицины; инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. E-mail: prohor.77@mail.ru

Шабанова Наталья Борисовна – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих церебропротекторной активностью; изучение фармакологических свойств новых производных тирамидин-4(1H)-она. E-mail: Vahlushina@mail.ru

Кодониди Иван Панайотович – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: молекулярное конструирование, целенаправленный синтез и изучение взаимосвязи структура – активность синтезированных соединений. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Шаталов Иван Сергеевич – аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: молекулярное конструирование, синтез производных тирамидин-4(1H)-она, производные нейромедиаторных аминокислот. E-mail: kauh92@yandex.ru

Поступила в редакцию: 29.01.2018

Отправлена на доработку: 07.03.2018

Принята к печати: 19.04.2018

Voronkov Andrey Vladislavovich – PhD (Medicine), docent, head of the Department of pharmacology with a course of clinical pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: search for substances with endothelioprotective activity; development of ways of pharmacological correction of conditions arising in individuals experiencing constant extreme physical and psychoemotional stress, including sports of high achievements; legal aspects of sports medicine; innovative approaches in the sphere of postgraduate education specialists. E-mail: prohor.77@mail.ru

Shabanova Natalia Borisovna – postgraduate student of the Department of Pharmacology with the course of clinical pharmacology of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Russian Ministry of Health. Research interests: search for substances with cerebroprotective activity; study of the pharmacological properties of the new pyrimidine-4 (1n)-one derivatives. E-mail: Vahlushina@mail.ru

Kodonidi Ivan Panayotovich – PhD (Pharmacy), Professor of the Department of Organic Chemistry, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: molecular constructing, targeted synthesis and study of the structure-activity relationship of synthesized compounds. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Shatalov Ivan Sergeevich – postgraduate student of the Department of Organic Chemistry of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Russian Ministry of Health. Research interests: molecular design, synthesis of pyrimidine-4(1H)-ONA derivatives, amino acid neurotransmitter derivatives. E-mail: kauh92@yandex.ru

Received: 29.01.2018

Sent back for revision: 07.03.2018

Accepted for publication: 19.04.2018