

ИЗУЧЕНИЕ ДОЗОЗАВИСИМОГО ЦЕРЕБРОТРОПНОГО ЭФФЕКТА ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА ПОД ШИФРОМ PIR-9 НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Воронков А.В.¹, Шабанова Н.Б.¹, Воронкова М.П.², Лысенко Т.А.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

²ФГБОУ ВО «Волгоградский медицинский университет» Минздрава России,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1
E-mail: Vahlushina@mail.ru

В современных условиях частота возникновения цереброваскулярной патологии неуклонно растет. Нарушения мозгового кровообращения способствуют увеличению степени летальности, инвалидизации и потере трудоспособности населения. Обширный арсенал средств, обладающих церебропротекторным действием, не удовлетворяет клинических специалистов. В связи с чем, является очевидной потребность в новых соединениях, проявляющих церебропротропные свойства, а так же способных улучшить прогноз течения патологий ишемического генеза. **Цель.** Изучение дозозависимого церебротропного эффекта производного пиримидина под шифром PIR-9 на фоне экспериментальной ишемии головного мозга крыс. **Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 140 крысах-самцах Wistar (m=170–190 г), разделенных на 7 равных групп. В качестве исследуемых веществ были использованы производное пиримидина – PIR-9 (25, 50 и 100 мг/кг), винпоцетин (3,2 мг/кг) и циннаризин (5,6 мг/кг), взвесь очищенной воды и твина-80. Экспериментальную церебральную ишемию воспроизводили с помощью необратимой окклюзии общих сонных артерий (хлоралгидратный наркоз – 350 мг/кг). Экспериментальные субстанции, референтные препараты и вода очищенная вводилась профилактически в течение 10-ти дней до операции. Через сутки проводили оценку выживаемости, неврологического дефицита, поведенческой активности, изменения когнитивно-мнестических функций, а также некоторых показателей энергообмена мозга. **Результаты.** При экспериментальном исследовании церебротропного действия субстанции под шифром PIR-9 (производное пиримидин-4-(1H)-она) в различных дозировках на фоне необратимой окклюзии общих сонных артерий отмечено уменьшение неврологических, поведенческих, мнестических и когнитивных нарушений, при этом наилучший эффект наблюдался на фоне введения соединения PIR-9 в дозе 50 мг/кг. Кроме того, после профилактического введения исследуемого вещества PIR-9 (50 мг/кг) наблюдалось улучшение процессов энергетического обмена в постишемическом периоде. **Заключение.** В ходе проведенного исследования установлено, что субстанция под лабораторным шифром PIR-9 проявляла наиболее выраженный церебропротекторный эффект в дозе 50 мг/кг, не уступающий по своей силе референтному препарату циннаризину и превосходя винпоцетин.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, поведенческие нарушения, лактатацидоз, потребление глюкозы, нарушения энергообмена, производные пиримидин-4-(1H)-она, крысы

Для цитирования:

Воронков А.В., Шабанова Н.Б.,
Воронкова М.П., Лысенко Т.А.
ИЗУЧЕНИЕ ДОЗОЗАВИСИМОГО
ЦЕРЕБРОТРОПНОГО ЭФФЕКТА
ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА ПОД ШИФРОМ
PIR-9 НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС
Фармация и фармакология. 2018;6(6):548-567
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-6-548-567
© Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Воронкова М.П.,
Лысенко Т.А., 2018

For citation:

Voronkov A.V., Shabanova N.B.,
Voronkova M.P., Lysenko T.A.
STUDY OF CEREBROTROPIC DOSE-DEPENDENT
EFFECT OF PYRIMIDINE DERIVATIVE UNDER
PIR-9 CODE AGAINST THE BACKGROUND
OF EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA
IN RATS
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(6):548-567. Russian.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-6-548-567

STUDY OF CEREBROTROPIC DOSE-DEPENDENT EFFECT OF PYRIMIDINE DERIVATIVE UNDER PIR-9 CODE AGAINST THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS

Voronkov A.V.¹, Shabanova N. B.¹, Voronkova M.P.², Lysenko T.¹

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

²Volgograd State Medical University, 1, Square of Pavshikh Bortsov, Volgograd, Russia, 400131
E-mail: Vahlushina@mail.ru

Nowadays, the incidence of cerebrovascular disease is steadily increasing. Disorders of cerebral circulation contribute to the increase in the degree of mortality, disability, and incapacitation of the population. An extensive arsenal of drugs with cerebroprotective effects does not satisfy clinical specialists. In this connection, there is an obvious need for new compounds exhibiting cerebrotropic properties, as well as those able of improving the prognosis of the course of ischemic genesis pathologies. **The aim** of the article is to study the dose-dependent cerebrotropic effect of a pyrimidine derivative under PIR-9 code against the background of experimental cerebral ischemia in rats. **Materials and methods.** The experiment was conducted on 140 male Wistar rats ($m=170-190$ g) divided into 7 equal groups. Pyrimidine derivative PIR-9 (25, 50 and 100 mg/kg), Vinpocetine (3.2 mg/kg) and Cinnarizine (5.6 mg/kg) suspension of purified water and Tween-80 were used as the studied substances. Experimental cerebral ischemia was reproduced by irreversible occlusion of common carotid arteries (chloral hydrate anesthesia – 350 mg/kg). Experimental substances, reference preparations and purified water were administered prophylactically within 10 days before surgery. One day later the survival, neurological deficiency, behavioral activity, changes in cognitive-mnemonic functions, as well as some indicators of brain energy exchange were evaluated. **Results.** In an experimental study of the cerebrotropic effect of the substance under PIR-9 code (pyrimidine-4-(1H)-one derivative) in various dosages against the background of irreversible occlusion of the common carotid arteries, a decrease in neurological, behavioral, mnemonic and cognitive defects has been established. Hereby, the best effect was observed against the background of the administration of the compound PIR-9 at the dose of 50 mg/kg. In addition, the prophylactic administration of the test substance PIR-9 (50 mg/kg) has shown the improvement of the energy metabolism in the postischemic period. **Conclusion.** In the course of the study it was established that the substance under the laboratory code PIR-9 exhibited the most pronounced cerebroprotective effect at the dose of 50 mg/kg, which was not inferior in its strength to the reference drug Cinnarizine and exceeding Vinpocetine.

Keywords: cerebral ischemia, behavioral disorders, lactic acidosis, glucose consumption, energy exchange disorders, pyrimidine-4-(1H)-one derivatives, rats

ВВЕДЕНИЕ. Нарушения церебральной гемодинамики занимают одну из ключевых позиций среди причин ранней смертности, высокого уровня инвалидизации и потери трудоспособности населения, приобретая не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость [1–6]. С каждым годом число пациентов с сосудистыми поражениями неуклонно растет, так отмечается около 1 млн. случаев ишемического инсульта в экономически развитых странах ежегодно, а к 2030 году прогнозируется увеличение данного показателя до 3,4 млн. [7]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 500000 случаев развития ишемического инсульта [1], что, несомненно, делает проблему профилактики и лечения заболеваний ишемического генеза одной из актуальных на сегодняшний день [8, 9].

С целью фармакотерапии цереброваскулярных патологий применяют большое количество лекарственных средств, обладающих противоишемическими свойствами, тем не менее, данные препараты не в полной мере удовлетворяют практикующих специалистов, вследствие чего перед экспериментальной медицинской химией и фармакологией встают новые цели и задачи в области целенаправленного поиска и изучения новых соединений, обладающих церебротропной активностью [10].

На основе дериватов пиримидина создается большое количество новых биологически активных

веществ [11–13]. Ранее была изучена церебротропная активность нового производного пиримидин-4(1H)-она под лабораторным шифром PIR-9, синтезированного на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ [14]. Вследствие этого интересным стал вопрос изучения зависимости «доза-эффект» субстанции PIR-9 в условиях необратимой окклюзии общих сонных артерий.

ЦЕЛЬ. Изучить дозозависимый церебротропный эффект производного пиримидина под шифром PIR-9 на фоне экспериментальной ишемии головного мозга крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. В качестве лабораторных животных были использованы крысы, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (г. Санкт-Петербург). Все манипуляции, производимые над особями, выполнены в соответствии с международными нормами экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998)) и с требованиями лабораторной практики (GLP). Животных размещали в макролоновом клетках с решетчатыми стальными крышками и углублением для корма. Подстилочным материалом служили нехвойные

древесные опилки. Все крысы, в течение эксперимента, содержались в стандартных условиях вивария (влажность – 65±5%, температура – 22±2°C). Особи находились при естественном освещении со свободным доступом к пище и воде. Клетки, подстил и опилки для питья менялись по мере загрязнения.

Дизайн исследования. Исследование выполнено на 140 крысах-самцах линии Wistar (m = 170–190 г). Перед началом эксперимента животные были рандомизированы по весу и поведенческой активности в тестах «Открытое поле» (ОП) и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), затем особей разделили на 7 групп (n = 20). Первая группа представлена ложно оперированными животными (ЛО), вторая – крысами негативного контроля (НК). Обе группы получали внутрибрюшинно взвесь твина-80в воде очищенной. Третьей и четвертой группам вводили препараты сравнения винпоцетин (3,2 мг/кг) и циннаризин (5,6 мг/кг) [15]. Пятая, шестая и седьмая группы получали экспериментальную субстанцию PIR-9 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, соответственно [16, 17]. Исследуемое соединение, референтные препараты и вода очищенная (с твином-80) вводились внутрибрюшинно десять дней до моделирования ишемии, последнее введение проводилось за час до операции. Церебральную ишемию воспроизводили путем необратимой окклюзии общих сонных артерий [18, 19]. В качестве наркозного средства использовали хлоралгидрат в дозе 350 мг/кг. Определяемые показатели. Через 24 часа после операции определяли летальность животных и степень неврологического дефицита по бальной шкале McGraw [20, 21]. В тесте «Открытое поле» оценивали поведенческие изменения животных (локомоторная и ориентировочно-исследовательская активность) [22]. Уровень тревож-

ности определяли с помощью теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» [23]. Оценку мнестических и когнитивных функций проводили тестами пассивного (УРПИ) и активного (ТЭИ) избегания аверсивной среды [24, 25]. Далее у крыс получали артериальную кровь из базилярных артерий, венозную – из сагитального венозного синуса для биохимических исследований. Концентрацию лактата измеряли при помощи набора реагентов «Молочная кислота Абрис +». Спектрофотометрическим методом определяли оптическую плотность (Е) (длина волны 500 нм). Расчет уровня молочной кислоты проводили по формуле: $C = 3,34 * \frac{E_{\text{пробы}}}{E_{\text{калибратора}}}$ (ммоль/л). Потребление глюкозы головным мозгом вычисляли по разнице содержания в артериальной и венозной крови.

Статистическая обработка. Результаты, полученные в эксперименте, обрабатывали с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Результаты выражали в виде среднего и его стандартной ошибки (M±m). Критерием Shapiro-Wilk’s оценивали нормальность распределения. Параметрический t-критерий Стьюдента использовался при нормальном распределении данных. В случае ненормального распределения статистическая обработка проводилась U-критерием Мана-Уитни. Отличия считали достоверными при уровне значимости более 95% (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Экспериментальная ишемия головного мозга привела к гибели 70% животных группы нелеченых крыс, неврологический дефицит выживших особей группы НК составил 7,83±0,33 баллов, у ложнооперированных животных смертности и изменений неврологической симптоматики не отмечалось [26–28] (табл. 1).

Таблица 1 – Оценка уровня летальности и тяжести неврологических нарушений на фоне введения различных дозировок соединения PIR-9 и препаратов сравнения при экспериментальной ишемии головного мозга крыс

Группа	Процент выживаемости,%	Степень неврологических нарушений, баллы
ЛО	100	–
НК	30	7,83±0,33
Винпоцетин	60	2,42±0,03#
Циннаризин	70	2,29±0,29#
PIR-9 25 мг/кг	50	3,10±0,18#
PIR-9 50 мг/кг	80	2,19±0,23#,Δ
PIR-9 100 мг/кг	60	2,58±0,27#

Примечание: # – статистически значимо относительно группы крыс НК (p<0,05), Δ – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 25 мг/кг (p<0,05).

ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Винпоцетин – группа крыс, получавших винпоцетин (3,2 мг/кг); Циннаризин – группа крыс, получавших циннаризин (5,6 мг/кг); PIR-9 25, 50, 100 мг/кг – группы крыс, получавших субстанцию PIR-9 в дозировках 25, 50, 100 мг/кг, соответственно

На фоне профилактического приема референтных препаратов винпоцетина и циннаризина выживаемость животных превысила показатель животных без фармакотерапии и составила 60% и 70%, соответственно. У группы крыс, которым вводили винпоцетин, неврологический индекс составил 2,42±0,03 баллов, что в 3,2

раза (p<0,05) было ниже аналогичного показателя нелеченых особей. Тяжесть неврологических нарушений, у животных, которым вводили циннаризин, в 3,4 раза (p<0,05) была меньше индекса группы крыс, не подверженных фармакотерапии и составила 2,29±0,29 баллов, что согласуется с данными литературы [29, 30].

Введение различных доз соединения PIR-9 в свою очередь также способствовало улучшению выживаемости (25 мг/кг – 50%, 50 мг/кг – 80%, 100 мг/кг – 60%) и уменьшению степени неврологического дефицита. Стоит отметить субстанцию PIR-9 в дозировке 50 мг/кг, выживаемость крыс, получавших данное соединение, составила 80%, что превышало показатели обоих референтных препаратов, при этом неврологический индекс на 72% ($p < 0,05$) был ниже такового нелеченых крыс и на 29,4% ($p < 0,05$) ниже значения группы животных, которым вводили PIR в дозе 9 25 мг/кг.

В условиях острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) наблюдалось существенное снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, так количество пройденных квадратов снизилось на 80% ($p < 0,05$) от исходных значений, стоек на 89,5% ($p < 0,05$), заглядываний на 82,1% ($p < 0,05$). В сравнении с группой ложнооперированных животных локомоторная активность была ниже на 76,8% ($p < 0,05$), ориентировочно-исследовательская на 87,2% ($p < 0,05$) (табл. 2), что не противоречит проведенным ранее экспериментальным исследованиям [31, 32].

Таблица 2 – Оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активностей в тесте «Открытое поле» на фоне введения различных дозировок соединения PIR-9 и препаратов сравнения при экспериментальной ишемии головного мозга крыс

Группа Число пройденных квадратов Стойки			Двигательная активность	Ориентировочно-исследовательская активность	
			Заглядывания		
ЛО	M±m	Исход	34,1±1,5	12,8±0,8	4,2±0,4
		Итог	28,9±2,3	11,6±1,0	4,0±0,7
НК	M±m	Исход	33,5±1,6	12,4±0,8	3,9±0,3
		Итог	6,7±0,6*	1,3±0,3*	0,7±0,3*
Винпоцетин	M±m	Исход	33,6±1,4	12,7±0,9	4,0±0,4
		Итог	14,8±1,4#	1,5±0,2	1,0±0,3
Циннаризин	M±m	Исход	32,9±1,5	12,8±0,8	4,1±0,4
		Итог	20,3±1,6#к	4,9±0,5#	2,1±0,3#
PIR-9 25 мг/кг	M±m	Исход	33,1±0,9	12,4±0,5	4,0±0,4
		Итог	11,0±1,5	3,8±0,4#к	1,6±0,2#
PIR-9 50 мг/кг	M±m	Исход	33,9±1,6	12,6±0,9	4,1±0,4
		Итог	22,3±1,2#к,Δ,▲	5,3±0,4#к,Δ,▲	2,3±0,3#к
PIR-9 100 мг/кг	M±m	Исход	33,7±1,5	12,5±0,7	4,2±0,5
		Итог	13,3±1,0#	4,0±0,4#к	1,8±0,3#

Примечание: * – статистически значимо относительно группы крыс ЛО ($p < 0,05$); # – статистически значимо относительно группы крыс НК ($p < 0,05$); к – статистически значимо относительно группы крыс винпоцетина ($p < 0,05$), Δ – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 25 мг/кг ($p < 0,05$); ▲ – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 100 мг/кг ($p < 0,05$); ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Винпоцетин – группа крыс, получавших винпоцетин (3,2 мг/кг); Циннаризин – группа крыс, получавших циннаризин (5,6 мг/кг); PIR-9 25, 50, 100 мг/кг – группы крыс, получавших субстанцию PIR-9 в дозировках 25, 50, 100 мг/кг, соответственно

Применение препаратов сравнения винпоцетина и циннаризина позволило частично скорректировать данные поведенческие нарушения. Двигательная активность на фоне приема кавинтона 120,9% ($p < 0,05$) превысила идентичный показатель группы крыс негативного контроля. У особей, которые получали циннаризин, локомоторная активность снизилась минимально (на 38,3% ($p < 0,05$)) относительно исходных показателей (32,9±1,5 квадратов), в то же время количество пройденных квадратов на 203% ($p < 0,05$) превышало аналогичное значение нелеченых крыс. Также, стоит отметить, что на фоне приема циннаризина двигательная активность на 37,2% ($p < 0,05$) достоверно превышала данные группы крыс, которым вводили винпоцетин. Ориентировочно-исследовательская активность при приеме циннаризина статистически значимо превысила показатели животных, не подверженных фармакотерапии (стойки в 3,8 раз ($p < 0,05$), заглядывания в 3 раза ($p < 0,05$)). На фоне

профилактического введения винпоцетина значимых изменений по показателям ориентировочно-исследовательской активности не отмечено [17, 30, 33].

У ишемизированных животных на фоне профилактического приема субстанции PIR-9 25 мг/кг значимых отличий по числу пройденных квадратов относительно НК группы крыс не наблюдалось. Однако ориентировочно-исследовательская активность имела положительную тенденцию изменений, так количество стоек в 2,9 раз ($p < 0,05$) было выше показателя групп крыс НК и в 2,5 раза ($p < 0,05$) достоверно отличалось от животных, получавших препарат сравнения винпоцетин, число заглядываний в 2,3 раза ($p < 0,05$) превышало аналогичный показатель группы нелеченых животных.

При внутрибрюшинном введении вещества PIR-9 50 мг/кг локомоторная активность снизилась на 34,2% относительно исхода (33,9±1,6) и в 3,3 раза ($p < 0,05$) превысила значение группы нелеченых крыс.

При этом число пройденных квадратов также достоверно превышало показатель группы особей, которые получали винпоцетин (в 1,5 раза ($p < 0,05$)). Нельзя не отметить, что на фоне приема PIR-9 50 мг/кг двигательная активность была выше идентичного показателя групп крыс получавших данное соединение в дозе 25 и 100 мг/кг на 102,7% ($p < 0,05$) и 67,7% ($p < 0,05$) соответственно. Ориентировочно-исследовательская активность животных, которые получали PIR-9 50 мг/кг в 3,8 раз ($p < 0,05$) была выше данных группы крыс НК, и в 3 раза ($p < 0,05$) превышала значения животных, получавших внутривентрикулярно винпоцетин. Количество стоек у особей, на фоне введения PIR-9 50 мг/кг, статистически достоверно превосходило значения групп крыс, получавших PIR-9 25 мг/кг и 100 мг/кг на 39,5% ($p < 0,05$) и 32,5% ($p < 0,05$).

О степени тревожности крыс в постшемическом

периоде судили по данным теста «Приподнятый крестообразный лабиринт». На фоне церебральной ишемии у животных негативного контроля наблюдалось значительное повышение уровня тревожности. У нелеченых особей отмечено уменьшение времени нахождения на центральной площадке (ВЦ) и в открытых рукавах лабиринта (ВО) на 69,9% ($p < 0,05$) и 69,7% ($p < 0,05$), а также увеличение времени, проведенного в закрытых рукавах (ВЗ), и груминга на 55,2% ($p < 0,05$) и в 2,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными (табл. 3). Кроме того все вышеперечисленные показатели тревожности достоверно отличались от аналогичных значений ложнопериоперированных крыс, так ВЦ и ВО были ниже на 70,5% ($p < 0,05$) и 69,6% ($p < 0,05$), значения «время в закрытых рукавах» и «груминг» выше на 55,5% ($p < 0,05$) и в 2,3 раза ($p < 0,05$), что также находит отражение в источниках литературы [34].

Таблица 3 – Оценка изменения уровня тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне введения различных дозировок соединения PIR-9 и препаратов сравнения при экспериментальной ишемии головного мозга крыс

Группа		Время нахождения в центральном квадрате (сек.)	Время в открытых рукавах лабиринта (сек.)	Время в закрытых рукавах лабиринта (сек.)	Груминг (количество актов)
		M±m			
ЛО	Исход	26,7±2,1	50,7±4,6	102,6±5,3	3,6±0,5
	Итог	28,1±2,4	51,6±4,4	100,3±5,0	3,4±0,7
НК	Исход	27,6±2,5	51,9±3,9	100,5±4,7	3,4±0,6
	Итог	8,3±2,0#	15,7±2,4#	156,0±1,5#	7,7±0,9#
Винпоцетин	Исход	27,1±2,5	51,3±3,5	101,6±4,4	3,5±0,6
	Итог	17,8±2,0#	28,3±3,5	133,8±2,9#	2,7±0,6#
Циннаризин	Исход	27,5±1,9	50,6±3,2	101,9±2,7	3,3±0,7
	Итог	16,1±3,0#	34,0±3,0#	129,9±4,8#	3,6±0,6#
PIR-9 25 мг/кг	Исход	27,3±2,3	52,2±4,6	100,5±5,0	3,6±0,6
	Итог	11,6±1,9	22,8±3,7	145,6±2,7	3,4±0,9#
PIR-9 50 мг/кг	Исход	26,8±2,2	53,0±4,8	100,2±4,9	3,5±0,6
	Итог	23,1±2,5#, Δ , \blacktriangle	47,6±3,0#, κ , μ , Δ , \blacktriangle	109,3±4,6#, κ , μ , Δ , \blacktriangle	2,4±0,6#
PIR-9 100 мг/кг	Исход	25,5±2,6	50,8±4,4	103,7±5,0	3,3±0,6
	Итог	14,2±2,5	21,8±3,1	144,0±3,8	3,3±0,7#

Примечание: * – статистически значимо относительно группы крыс ЛО ($p < 0,05$); # – статистически значимо относительно группы крыс НК ($p < 0,05$); κ – статистически значимо относительно группы крыс винпоцетина ($p < 0,05$); μ – статистически значимо относительно группы крыс циннаризина ($p < 0,05$); Δ – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 25 мг/кг ($p < 0,05$); \blacktriangle – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 100 мг/кг ($p < 0,05$)

ЛО – группа ложнопериоперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Винпоцетин – группа крыс, получавших винпоцетин (3,2 мг/кг); Циннаризин – группа крыс, получавших циннаризин (5,6 мг/кг); PIR-9 25, 50, 100 мг/кг – группы крыс, получавших субстанцию PIR-9 в дозировках 25, 50, 100 мг/кг, соответственно.

На фоне профилактического введения винпоцетина относительно крыс, не подверженных фармакотерапии, достоверно изменились такие показатели как: «время в центре» (на 114,5% ($p < 0,05$)), «время в закрытых рукавах» (на 14,2% ($p < 0,05$)) и «груминг» (в 2,9 раз ($p < 0,05$)). У животных, которые получали препарат сравнения циннаризин отмечено изменение всех изучаемых показателей: ВЦ выше на 94% ($p < 0,05$), ВО выше на 116,6% ($p < 0,05$), ВЗ ниже на

16,7% ($p < 0,05$), груминг ниже в 2,3 раза ($p < 0,05$) аналогичных значений крыс группы негативного контроля [16].

Среди различных дозировок исследуемого вещества PIR-9 отличилась доза 50 мг/кг, так время в центральной зоне и в открытых рукавах лабиринта превысило значения группы крыс без фармакотерапии (на 178,3% ($p < 0,05$) и 203,2% ($p < 0,05$)), кроме того по показателю ВО данное соединение на 68,2% ($p < 0,05$)

и 40% ($p < 0,05$) статистически достоверно было выше групп крыс, которым вводили винпоцетин и циннаризин. Время, проведенное в закрытых рукавах лабиринта, у крыс, получавших PIR-9, было ниже значения нелеченых крыс на 29,9% ($p < 0,05$), а также групп особей, после введения винпоцетина и циннаризина на 18,3% ($p < 0,05$) и 15,9% ($p < 0,05$) соответственно. Субстанция PIR-9 в дозах 25 и 100 мг/кг по показателю «количество актов груминга» в 2,3 раза ($p < 0,05$) достоверно отличалось у обеих групп от нелеченых животных. При сравнении уровня тревожности на фоне введения всех дозировок вещества под шифром PIR-9 выявлены достоверные отличия по показателям «вре-

мя в центре», «время в открытых рукавах» и «время в закрытых рукавах» у группы, получавшей дозировку 50 мг/кг, относительно крыс, которым вводили 25 и 100 мг/кг, что может свидетельствовать о положительной динамике уменьшения степени тревожности у крыс, получавших PIR-9 именно в дозе 50 мг/кг.

В условиях острого нарушения мозгового кровообращения количество животных группы негативного контроля справившихся с тестом условного рефлекса пассивного избегания сократилось до 33,3%, время захода в темную камеру увеличилось лишь на 30,7% от данных до моделирования ишемии ($28,7 \pm 2,6$ секунд) (рис. 1) [32].

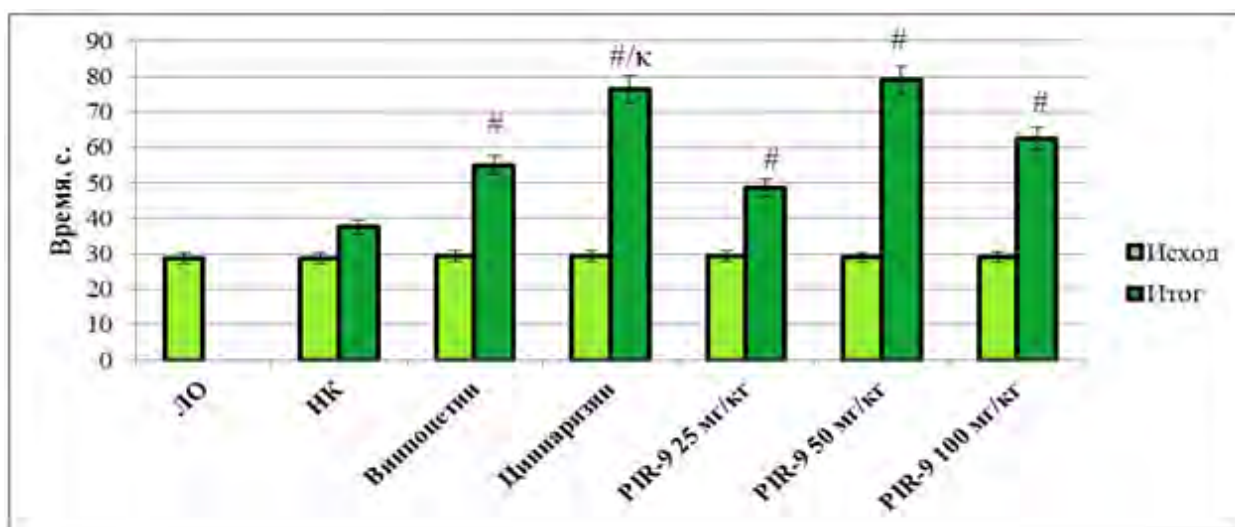


Рисунок 1 – Оценка изменения латентного периода захода крыс в темный отсек в тесте УРПИ на фоне введения различных дозировок соединения PIR-9 и препаратов сравнения при экспериментальной ишемии головного мозга крыс

Примечание: # – статистически значимо относительно группы крыс НК ($p < 0,05$); к – статистически значимо относительно группы крыс кавинтона ($p < 0,05$)

ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Кавинтон – группа крыс, получавших кавинтон (3,2 мг/кг); Циннаризин – группа крыс, получавших циннаризин (5,6 мг/кг); PIR-9 25, 50, 100 мг/кг – группы крыс, получавших субстанцию PIR-9 в дозировках 25, 50, 100 мг/кг, соответственно

Число крыс, получавших референтные препараты винпоцетин и циннаризин, повторно посетивших темный отсек УРПИ, составило 50% и 43%, соответственно. Время захода группы крыс, получавших винпоцетин, превысило значение группы НК на 46,7% ($p < 0,05$), а получавших циннаризин – на 103,5% ($p < 0,05$). При этом у животных, которым вводили циннаризин время посещения темной камеры на 27,9% ($p < 0,05$) было значимо больше показателя крыс, на фоне приема винпоцетина, что сопоставимо с литературными данными [14].

У животных, получавших внутривенно PIR-9 25, 50 и 100 мг/кг, количество особей вновь посетивших темный отсек составило 40%, 12,5% и 33%, соответственно. Прием всех дозировок субстанции PIR-9 привел к достоверному увеличению времени посещения темной камеры, в сравнении и животными, не получавшими фармакологическую поддержку. Так, в условиях получения PIR-9 25 мг/кг время было выше на 29,3% ($p < 0,05$), на фоне приема 100 мг/кг вещества – на 66,7% ($p < 0,05$) относительно особей группы НК. Наи-

большее увеличение времени посещения темного отсека наблюдалось на фоне приема PIR-9 в дозе 50 мг/кг (на 110,7% ($p < 0,05$) в сравнении с группой крыс НК).

В условиях билатеральной окклюзии общих сонных артерий 66,7% крыс негативного контроля не справились с тестом экстраполяционного избегания, время подныривания у животных, выполнивших задачу, незначительно снизилось относительно данных до операции ($57,1 \pm 4,3$ сек.) (рис. 2) [32].

Введение винпоцетина и циннаризина увеличило количество животных, выполняющих экстраполяционный тест до 50% и 43%, соответственно. Время на решение задачи у крыс, которым вводили винпоцетин, незначительно снизилось как в сравнении с исходными значениями, так и относительно группы крыс НК. Латентный период подныривания особей, получавших циннаризин, значимо сократился на 73,9% ($p < 0,05$), относительно нелеченых крыс, период решения задачи на 69,3% ($p < 0,05$) также достоверно превышал такой показатель крыс группы винпоцетина [14].

Минимальное количество крыс, не решивших ТЭИ, на фоне приема PIR-9 в различных дозировках отмечено при введении данного соединения в дозе 50 мг/кг и составило 25%. Число животных, не справившихся с экстраполяционной задачей, при приеме PIR-9 25 и 100 мг/кг составило 40% и 33%, соответственно.

Период выполнения задачи у особей, получав-

ших PIR-9 50 мг/кг, отличался как от группы крыс НК на 63,42% ($p < 0,05$), так и от животных, которым вводили винпоцетин на 57,1% ($p < 0,05$). В сравнении с животными, получавшими субстанцию PIR-9 в дозировках 25 и 100 мг/кг у крыс, которым вводили данное соединение в дозе 50 мг/кг, время на решение экстраполяционной задачи было меньше на 55,2% ($p < 0,05$) и 38,1% ($p < 0,05$).

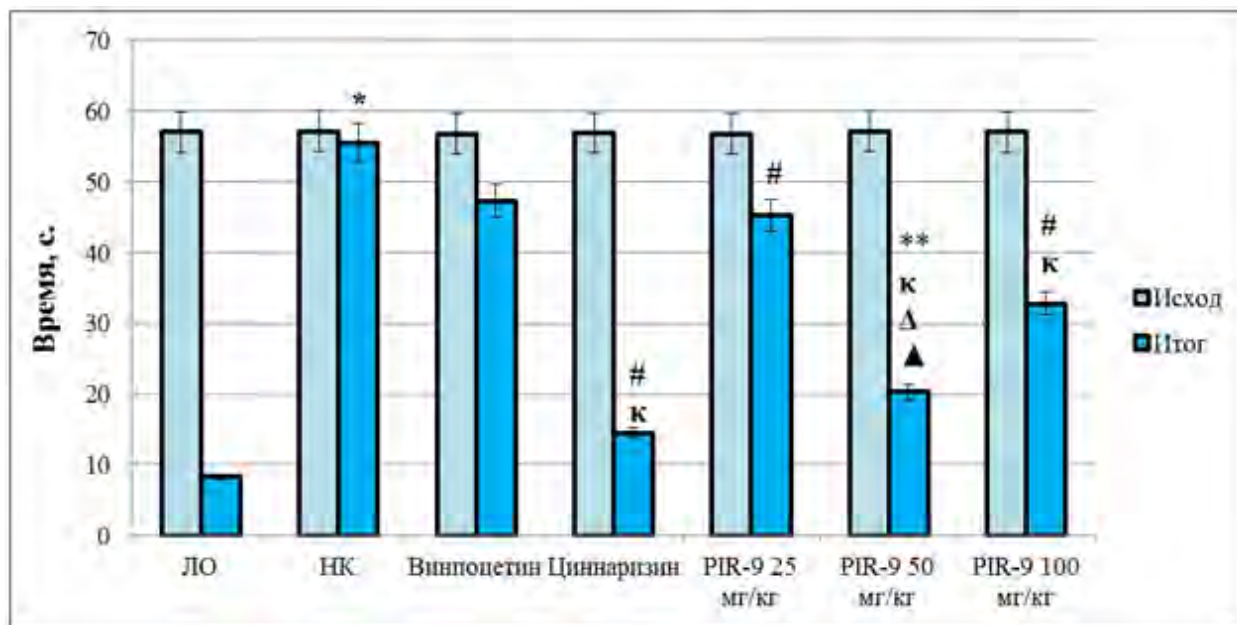


Рисунок 2 – Оценка изменения латентного периода подныривания крыс в тесте экстраполяционного избавления на фоне введения различных дозировок соединения PIR-9 и препаратов сравнения при экспериментальной ишемии головного мозга крыс

Примечание: * – статистически значимо относительно группы крыс ЛО ($p < 0,05$); # – статистически значимо относительно группы крыс НК ($p < 0,05$); к – статистически значимо относительно группы крыс винпоцетина ($p < 0,05$); Δ – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 25 мг/кг ($p < 0,05$); ▲ – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 100 мг/кг ($p < 0,05$).

ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Винпоцетин – группа крыс, получавших винпоцетин (3,2 мг/кг); Циннаризин – группа крыс, получавших циннаризин (5,6 мг/кг); PIR-9 25, 50, 100 мг/кг – группы крыс, получавших субстанцию PIR-9 в дозировках 25, 50, 100 мг/кг, соответственно

Из таблицы 4 видно, что у нелеченых животных на фоне церебральной ишемии головного мозга наблюдался значительный лактатацидоз ($11,35 \pm 0,08$ ммоль/л), что в 5,6 раз ($p < 0,05$) превышало показатель ложнооперированных особей [36].

У животных, которым вводили препарат сравнения винпоцетин, концентрация молочной кислоты на 57,5% ($p < 0,05$) была ниже, а у особей, получавших циннаризин – на 62,7% ($p < 0,05$) ниже идентичного показателя крыс, не получавших фармакологическую поддержку [17].

Введение соединения PIR-9 в дозе 25 мг/кг привело к снижению лактата на 54,1% ($p < 0,05$) относительно крыс НК, в дозах 50 и 100 мг/кг на 68,8% ($p < 0,05$) и 56,4% ($p < 0,05$), соответственно. Прием субстанции PIR-9 50 мг/кг привел к достоверному уменьшению концентрации молочной кислоты на 26,6% ($p < 0,05$) в сравнении с винпоцетином и на 16,3 ($p < 0,5$) относительно группы крыс циннаризина. Необходимо отметить, что уровень лактата был достоверно ниже на

фоне введения PIR-9 50 мг/кг относительно доз 25 и 100 мг/кг на 32,1% ($p < 0,05$) и 28,5% ($p < 0,05$).

Потребление глюкозы тканями мозга ложнооперированных животных составило 23,51%, у группы нелеченых крыс на фоне острого нарушения мозгового кровообращения аналогичный показатель был в 3,3 раза ($p < 0,05$) меньше и составил 4,3% (табл. 4) [36].

Профилактическое введение винпоцетина и циннаризина способствовало улучшению утилизации глюкозы до 12,5% и 10,19% соответственно, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от животных, не получавших фармакологическую поддержку. При этом значимые отличия наблюдались и между самими группами препаратов сравнения, так потребление глюкозы крысами, получавшими винпоцетин, было на 20,6% ($p < 0,05$) выше идентичного показателя крыс, которым вводили циннаризин [17, 37].

Введение соединения PIR-9 в дозе 50 мг/кг привело к наиболее значимому увеличению артериовенозной разницы до 15,07%. Этот показатель на

34,3% превосходил данные группы крыс, получавших циннаризин. Нельзя не отметить, что потребление глюкозы на 107,6% ($p<0,05$) и 67,1% ($p<0,05$)

было выше у группы особей, которым вводили PIR-9 50 мг/кг относительно крыс, получавших дозировки 25 и 100 мг/кг соответственно.

Таблица 4 – Концентрация молочной кислоты в плазме крови и потребление глюкозы мозговой тканью на фоне введения различных дозировок соединения PIR-9 и препаратов сравнения при экспериментальной ишемии головного мозга крыс

Группа	Лактат, ммоль/л	Потребление глюкозы, ммоль/л
ЛО	2,02±0,08	1,46±0,05
НК	11,35±0,08*	0,44±0,08*
Винпоцетин	4,82±0,2#	1,23±0,07#/ μ
Циннаризин	4,23±0,09#	1,02±0,03#
PIR-9 25 мг/кг	5,21±0,15#	0,66±0,08
PIR-9 50 мг/кг	3,54±0,16#/ κ / μ / Δ / \blacktriangle	1,37±0,05#/ μ / Δ / \blacktriangle
PIR-9 100 мг/кг	4,95±0,14#	0,82±0,03#

Примечание: * – статистически значимо относительно группы крыс ЛО ($p<0,05$); # – статистически значимо относительно группы крыс НК ($p<0,05$); κ – статистически значимо относительно группы крыс винпоцетина ($p<0,05$); μ – статистически значимо относительно группы крыс циннаризина ($p<0,05$); Δ – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 25 мг/кг ($p<0,05$); \blacktriangle – статистически значимо относительно группы крыс PIR-9 100 мг/кг ($p<0,05$);

ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Винпоцетин – группа крыс, получавших винпоцетин (3,2 мг/кг); Циннаризин – группа крыс, получавших циннаризин (5,6 мг/кг); PIR-9 25, 50, 100 мг/кг – группы крыс, получавших субстанцию PIR-9 в дозировках 25, 50, 100 мг/кг, соответственно

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий вызывает смертность 70% особей группы негативного контроля, при этом у выживших животных степень неврологических нарушений достигает 7,83±0,33 баллов. В условиях экспериментальной церебральной ишемии у нелеченых животных наблюдалось выраженное снижение двигательной (на 80% ($p<0,05$) от исходных значений) и ориентировочно-исследовательской активности (стойк на 89,5% ($p<0,05$), заглядываний на 82,1% ($p<0,05$) от исходных показателей), повышение уровня тревожности, а также снижение когнитивно-мнестических функций. Кроме того, в постишемическом периоде у крыс, не подверженных фармакотерапии, отмечалось снижение потребления глюкозы тканями мозга в 3,3 раза ($p<0,05$) и увеличение содержания молочной кислоты в 5,6 раз ($p<0,05$) относительно ложнооперированных животных.

Профилактическое введение производного пиридина под лабораторным шифром PIR-9 в различных дозировках (25, 50 и 100 мг/кг) позволило частично скорректировать нарушения, возникшие на фоне необратимой окклюзии общих сонных артерий крыс. Наилучшие результаты отмечены на фоне введения соединения PIR-9 50 мг/кг. Так, выживаемость животных, получавших PIR-9 50 мг/кг,

достигла 80%, неврологический индекс при этом составил 2,19±0,23 баллов, что достоверно отличалось от идентичного показателя крыс группы НК (на 72% ($p<0,05$)) и группы крыс, которым вводили PIR-9 25 мг/кг (на 29,4% ($p<0,05$)). По показателям локомоторной, ориентировочно-исследовательской и мнестической активности данное производное пиридина также оказалось наиболее активным в дозе 50 мг/кг. Соединение PIR-9 50 мг/кг привело к статистически значимому уменьшению концентрации молочной кислоты на 26,6% ($p<0,05$) относительно группы винпоцетина и на 16,3 ($p<0,5$) в сравнении с группой крыс, получавших циннаризин. Потребление глюкозы мозговой тканью на фоне введения PIR-9 (50 мг/кг) на 34,3% ($p<0,05$) превосходило аналогичный показатель крыс, которым вводили циннаризин, и на 107,6% ($p<0,05$) и 67,1% ($p<0,05$) было выше значений животных, которым вводили PIR-9 в дозах 25 и 100 мг/кг соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что при изучении зависимости «доза-эффект» субстанция PIR-9 проявляет наиболее выраженное церебротропное действие в дозировке 50 мг/кг сопоставимое с эффектом референтного препарата циннаризина (5,6 мг/кг) и превосходящее эффект винпоцетина (3,2 мг/кг).

INTRODUCTION. Disorders of cerebral hemodynamics belong to one of the key positions among the causes of early mortality, high levels of disability and incapacitation of the population, acquiring not only medical but also socio-economic significance [1–6].

Every year the number of patients with vascular lesions is steadily increasing, so there are about 1 million cases of ischemic stroke in economically developed

countries annually, and by 2030 this figure is projected to increase up to 3.4 million [7]. In the Russian Federation, every year about 500,000 cases of ischemic stroke are registered [1], which undoubtedly makes the problem of prevention and treatment of ischemic diseases one of the most urgent today [8, 9].

To reduce cerebrovascular pathologies in pharmacotherapy, a large number of drugs with anti-ischemic prop-

erties are used, however, these drugs do not fully satisfy practitioners, resulting in new medical goals and objectives, pharmacology faces in the field of targeted search and study of new compounds with cerebrotropic activity [10].

On the basis of pyrimidine derivatives, a large number of new biologically active substances are created [11–13]. Earlier, the cerebroprotective activity of the pyrimidin – 4(1H)- one derivative was studied under the laboratory code PIR-9, synthesized at the Department of Organic Chemistry of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-Branch of the FSBI of HE VolgSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation [14].

As a result, the question of studying the dose-effect relationship of PIR-9 substance under conditions of irreversible occlusion of the common carotid arteries has become relevant.

The aim of the article is to study the dose-dependent cerebrotropic effect of a pyrimidine derivative under code PIR-9 against the background of experimental cerebral ischemia in rats.

MATERIALS AND METHODS.

Animals. The rats obtained from the mouse bank of “Rappolovo” (St. Petersburg) were used as laboratory animals. All manipulations performed on the individuals were performed in accordance with international norms of experimental ethics (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 22 June, 1998.)) and with the requirements of good laboratory practices (GLP). The animals were placed in macrolon cells with lattice steel lids and a forage well. The litter material was non-coniferous sawdust. During the experiment all the rats were kept in standard vivarium conditions (humidity – $65 \pm 5\%$, temperature – $22 \pm 2^\circ\text{C}$). Individuals were under natural light with free access to food and water. The cages, bedding and drinkers changed as they became soiled.

Study design. The study was performed on 140 male Wistar rats ($m = 170\text{--}190\text{ g}$). Before the experiment, the animals were randomized by weight and behavioral activity in the “Open field test” (OFT) and “Elevated plus maze” (EPM), then the individuals were divided into 7 groups ($n = 20$). The first group was represented by falsely operated animals (FO), the second one – by negative control rats (NC). The both groups received an intraperitoneal suspension of Tween-80 in purified water. Comparison drugs Vinpocetine (3.2 mg/kg) and Cinnarizine (5.6 mg/kg) were administered to the third and fourth groups [15]. The fifth, sixth and seventh groups received the experimental substance PIR-9 at the doses of 25, 50 and 100 mg/kg, respectively [16, 17]. The test compound, reference preparations, and purified water (with Tween-80) were injected intraperitoneally ten days before ischemia stimulation, the last injection was carried out one hour before the operation. Cerebral ischemia was reproduced by irreversible occlusion of the common carotid arteries [18, 19]. Chloral hydrate was used as an anesthetic agent at the dose of 350 mg/kg.

Determined indicators. After 24 hours after surgery, lethality of the animals and the degree of neurological de-

ciency were determined on the McGraw score scale [20, 21]. In the “Open field test”, behavioral changes in animals were evaluated (locomotor and orienting-research activity) [22]. The level of anxiety was determined using the test “Elevated plus maze” [23]. The evaluation of mnemonic and cognitive functions was carried out by tests of conditioned passive avoidance reflex (CPAR) and active avoidance reflex (AAR) of the aversive environment [24, 25]. Further, arterial blood from the basilar arteries, venous blood from the sagittal venous sinus was received for biochemical studies. The lactate concentration was measured using the “Lactic Abris +” reagent kit. The optical density (E) was determined spectrophotometrically (wavelength = 500 nm). The calculation of the lactic acid level was carried out according to the formula: $C = 3.34 * \text{Samples/Calibrator (mmol/l)}$. Brain glucose consumption was calculated from the difference in arterial and venous blood.

Statistical processing. The results obtained in the experiment were processed using the software package STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA, for Windows operating system) and Microsoft Excel 2010. The results were expressed as mean and standard error ($M \pm m$). The normality of the distribution was assessed by Shapiro-Wilk’s criterion. Parametric Student’s test was used for normal data distribution. In the case of abnormal distribution, statistical processing was carried out by Mann-Whitney U test. The differences were considered significant at the significance level of more than 95% ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION. Experimental cerebral ischemia led to the death of 70% of animals in the untreated rats group, the neurological deficiency of the survived individuals of the NC group was 7.83 ± 0.33 points, mortality and changes in the neurological symptoms were not observed in the false-operated animals [26–28] (Table 1). Against the background of the prophylactic administration of Vinpocetine and Cinnarizine reference preparations, the survival rate of animals exceeded that of animals without pharmacotherapy and was 60% and 70%, respectively. In the group of rats that were injected with Vinpocetine, the neurological index was 2.42 ± 0.03 points, which was 3.2 times ($p < 0.05$) lower than that of untreated individuals. The severity of neurological disorders in animals injected with Cinnarizine, was 3.4 times ($p < 0.05$) less than the index of the group of rats not subjected to pharmacotherapy and was 2.29 ± 0.29 points, which is consistent with the literature data [29, 30].

The administration of various doses of the PIR-9 compound, in turn, also helped to improve the survival (25 mg/kg – 50%, 50 mg/kg – 80%, 100 mg/kg – 60%) and reduce the degree of neurological deficiency. It is worth noting that substance PIR-9 at the dosage of 50 mg/kg: the survival rate of the rats treated with this compound, was 80%, which exceeded the performance of both reference preparations, while the neurological index was 72% ($p < 0.05$) lower than that of the untreated rats and by 29.4% ($p < 0.05$) below the value of the group of animals that had been injected with PIR-9 at the dose of 25 mg/kg.

Table 1 – Assessment of the mortality level and severity of neurological disorders against the background of the administration of various dosages of PIR-9 compound and the comparison drugs in experimental cerebral ischemia in rats

Group	Survival percentage, %	Degree of neurological disorders, points
FO	100	-
NC	30	7.83±0.33
Vinpocetine	60	2.42±0.03#
Cinnarizine	70	2.29±0.29#
PIR-9 25 mg/kg	50	3.10±0.18#
PIR-9 50 mg/kg	80	2.19±0.23#, Δ
PIR-9 100 mg/kg	60	2.58±0.27#

Note: # – statistically significant relative to the group of NC rats ($p < 0.05$),

Δ – statistically significant relative to the group of PIR-9 25 mg/kg ($p < 0.05$) rats

FO is a group of false-operated rats;

NC is a group of negative control rats;

Vinpocetine – a group of rats treated with Vinpocetine (3.2 mg/kg);

Cinnarizine – a group of rats treated with Cinnarizine (5.6 mg/kg);

PIR-9 25, 50, 100 mg/kg – groups of rats treated with substance PIR-9 in dosages of 25, 50, 100 mg/kg, respectively

In conditions of Acute Cerebrovascular Event (ACE), a significant decrease in motor and research activity was observed, so the number of passed squares decreased by 80% ($p < 0.05$) from the baseline values; the number of stands decreased by 89.5% ($p < 0.05$); the number of peeps decreased by 82.1% ($p < 0.05$). In comparison with the group of false-operated animals, locomotor activity was lower by 76.8% ($p < 0.05$), approximately by 87.2% ($p < 0.05$) (Table 2), which does not contradict the previously conducted experimental studies [31, 32].

The use of reference substances – Vinpocetine and Cinnarizine – made it possible to partially correct these behavioral disorders. The motor activity in the rats receiving Cavinton 120.9% ($p < 0.05$) exceeded the identical indicator in the group of negative control rats. In individuals that had received Cinnarizine, the locomotor activity decreased minimally (by 38.3% ($p < 0.05$)) relative to the baseline (32.9 ± 1.5 squares), while the number of the covered squares exceeded the similar value of the untreated rats by 203% ($p < 0.05$). It is also worth noting that, against the background of taking Cinnarizine, the motor activity was 37.2% ($p < 0.05$) significantly higher than that of the groups of rats injected with Vinpocetine. When taking Cinnarizine, the orienting-research activity statistically significantly exceeded the performance of animals not subjected to pharmacotherapy (stands by 3.8 times ($p < 0.05$), drops by 3 times ($p < 0.05$)). Against the background of the prophylactic administration of Vinpocetine, no significant changes were observed in terms of orienting-research activity [17, 30, 33]. Against the background of prophylactic administration of substance PIR-9 at the dose of 25 mg/kg, in ischemic animals the signifi-

cant differences in the number of passed squares relative to the NC group of rats, were not observed. However, the orienting-research activity had a positive trend in changes, since the number of stands was 2.9 times ($p < 0.05$) higher than the index in the NC rat groups and 2.5 times ($p < 0.05$) significantly different from the animals receiving the reference drug Vinpocetine, the number of peeps was 2.3 times ($p < 0.05$) higher than the same index in the group of untreated animals.

After intraperitoneal administration of the PIR-9 substance at the dose of 50 mg/kg, locomotor activity decreased by 34.2% compared to the outcome (33.9 ± 1.6) and by 3.3 times ($p < 0.05$) exceeded the value of the group of untreated rats. At the same time, the number of the covered squares also reliably exceeded the index of the group of individuals that received Vinpocetine (by 1.5 times ($p < 0.05$)). It should be noted that while receiving PIR-9 at the dose of 50 mg/kg, the physical activity was higher than the identical index of the groups of rats receiving this compound at the doses of 25 and 100 mg/kg by 102.7% ($p < 0.05$) and 67.7% ($p < 0.05$), respectively.

Orienting-research activity of the animals that had received PIR-9 at the dose of 50 mg/kg was 3.8 times ($p < 0.05$) higher than the data of the group of NC rats, and 3 times ($p < 0.05$) exceeded the values of the animals that had received Vinpocetine intraperitoneally. The number of stands in individuals, against the background of the administration of PIR-9 at the dose of 50 mg/kg, statistically significantly exceeded the values of groups of the rats treated with PIR-9 25 mg/kg and 100 mg/kg by 39.5% ($p < 0.05$) and by 32, 5% ($p < 0.05$).

Table 2 – Assessment of motor and orienting-research activities in the “Open field test” against the background of the administration of various dosages of the PIR-9 compound and reference substances in experimental cerebral ischemia in rats

Group			Movement activity	Orienting- research activity	
			Number of squares	Stands	Peeps
FO	M±m	Outcome	34.1±1.5	12.8±0.8	4.2±0.4
		Total	28.9±2.3	11.6±1.0	4.0±0.7
NC	M±m	Outcome	33.5±1.6	12.4±0.8	3.9±0.3
		Total	6.7±0.6*	1.3±0.3*	0.7±0.3*
Vinpocetine	M±m	Outcome	33.6±1.4	12.7±0.9	4.0±0.4
		Total	14.8±1.4#	1.5±0.2	1.0±0.3
Cinnarizine	M±m	Outcome	32.9±1.5	12.8±0.8	4.1±0.4
		Total	20.3±1.6#, κ	4.9±0.5#	2.1±0.3#
PIR-9 25 mg/kg	M±m	Outcome	33.1±0.9	12.4±0.5	4.0±0.4
		Игор	11.0±1.5	3.8±0.4#, κ	1.6±0.2#
PIR-9 50 mg/kg	M±m	Outcome	33.9±1.6	12.6±0.9	4.1±0.4
		Total	22.3±1.2 #, κ , Δ , \blacktriangle	5.3±0.4 #, κ , Δ , \blacktriangle	2.3±0.3#, κ
PIR-9 100 mg/kg	M±m	Outcome	33.7±1.5	12.5±0.7	4.2±0.5
		Total	13.3±1.0#	4.0±0.4#, κ	1.8±0.3#

Note: * – statistically significant relative to the group of FO rats ($p < 0.05$);
– statistically significant relative to the group of NC rats ($p < 0.05$);
 κ – statistically significant relative to the group of Vinpocetine rats ($p < 0.05$), Δ – statistically significant relative to the group of PIR-9 25 mg/kg ($p < 0.05$) rats;
 \blacktriangle – statistically significant relative to the group of PIR-9 100 mg/kg ($p < 0.05$) rats;
FO is a group of false-operated rats; NC is a group of negative control rats;
Vinpocetine – a group of rats treated with Vinpocetine (3.2 mg/kg);
Cinnarizine – a group of rats treated with Cinnarizine (5.6 mg/kg);
PIR-9 25, 50, 100 mg/kg – groups of rats treated with the PIR-9 substance in dosages of 25, 50, 100 mg/kg, respectively

The degree of anxiety of rats in the post-ischemic period was judged according to the data of the “Elevated plus maze” test. Against the background of cerebral ischemia in animals of the negative control, a significant increase in anxiety level was observed. In untreated individuals, the time spent in the central square (CS) and in the open arms of the labyrinth (OA) decreased by 69.9% ($p < 0.05$) and 69.7% ($p < 0.05$), as well as the increase in time conducted in the enclosed arms of the labyrinth (EA), and grooming by 55.2% ($p < 0.05$) and 2.3 times ($p < 0.05$) as compared with the initial data (Table 3).

In addition, all the above indicators of anxiety were significantly different from similar values of false-operated rats, so the indicators of the central square and the open arms of the labyrinth were lower by 70.5% ($p < 0.05$) and 69.6% ($p < 0.05$), the values of “the time in enclosed arms” and “grooming” are by 55.5% higher ($p < 0.05$) and 2.3 times more ($p < 0.05$), which is also reflected in the literature [34]. Against the background of prophylactic administration of Vinpocetine relative to the rats not subjected to pharmacotherapy, such indicators as “the time in the center” (by 114.5% ($p < 0.05$)), “the time in enclosed arms” (by 14.2% ($p < 0.05$)) and “grooming” (2.9 times ($p < 0.05$)). In the animals that had received Cinnarizine as a reference substance, the change of all the studied parameters was noted: the

indicators in the central square were higher by 94% ($p < 0.05$), the indicators in the open arms of the labyrinth (OA) were higher by 116.6% ($p < 0.05$), and the indicators in the enclosed arms of the labyrinth were higher by 16.6% ($p < 0.05$), grooming was 2.3 times lower ($p < 0.05$) than similar values of negative control group rats [16].

Among the different dosages of the PIR-9 substance, the dose of 50 mg/kg came to the top, so the time in the central zone and in the open arms of the maze exceeded the values of the group of rats without pharmacotherapy (by 178.3% ($p < 0.05$) and 203.2% ($p < 0.05$)); in addition, in terms of the open arms of the labyrinth, this compound was 68.2% ($p < 0.05$) and 40% ($p < 0.05$) statistically significantly higher than in the groups of rats that were injected with Vinpocetine and Cinnarizine.

The time spent in the in the enclosed arms of the labyrinth by the rats treated with PIR-9, was by 29.9% lower than that of untreated rats ($p < 0.05$), as well as of the groups of the individuals after administration of Vinpocetine and Cinnarizine, by 18.3% ($p < 0.05$) and 15.9% ($p < 0.05$), respectively. The PIR-9 substance in the doses of 25 and 100 mg/kg in terms of the “number of grooming acts” was 2.3 times ($p < 0.05$) significantly different in both groups from untreated animals. When comparing the level of anxiety against the background of the admin-

istration of all the dosages of the substance under PIR-9 code, significant differences were found in the indicators “time in the center”, “time in the open arms” and “time in enclosed arms” in the group that received a dosage of

50 mg/kg, relative to the rats that had been injected with 25 and 100 mg/kg, which may indicate a positive trend in reducing the degree of anxiety in the rats treated with PIR-9 at the dose of 50 mg/kg.

Table 3 – Assessment of the changes in the level of anxiety in the “Elevated plus maze” test against the background of the administration of various dosages of the PIR-9 compound and reference substances in experimental cerebral ischemia in rats

Group		Time spent in the central square (sec.)	Time in the open arms of the labyrinth (sec.)	Time in the enclosed arms of the labyrinth (sec.)	Grooming (number of acts)
		M±m			
FO	Outcome	26.7±2.1	50.7±4.6	102.6±5.3	3.6±0.5
	Total	28.1±2.4	51.6±4.4	100.3±5.0	3.4±0.7
NC	Outcome	27.6±2.5	51.9±3.9	100.5±4.7	3.4±0.6
	Total	8.3±2.0#	15.7±2.4#	156.0±1.5#	7.7±0.9#
Vinpocetine	Outcome	27.1±2.5	51.3±3.5	101.6±4.4	3.5±0.6
	Total	17.8±2.0#	28.3±3.5	133.8±2.9#	2.7±0.6#
Cinnarizine	Outcome	27.5±1.9	50.6±3.2	101.9±2.7	3.3±0.7
	Total	16.1±3.0#	34.0±3.0#	129.9±4.8#	3.6±0.6#
PIR-9 25 mg/kg	Outcome	27.3±2.3	52.2±4.6	100.5±5.0	3.6±0.6
	Total	11.6±1.9	22.8±3.7	145.6±2.7	3.4±0.9#
PIR-9 50 mg/kg	Outcome	26.8±2.2	53.0±4.8	100.2±4.9	3.5±0.6
	Total	23.1±2.5#,Δ,▲	47.6±3.0#,κ,μ Δ,▲	109.3±4.6#,κ,μ Δ,▲	2.4±0.6#
PIR-9 100 mg/kg	Outcome	25.5±2.6	50.8±4.4	103.7±5.0	3.3±0.6
	Total	14.2±2.5	21.8±3.1	144.0±3.8	3.3±0.7#

Note: * – statistically significant relative to the group of FO rats ($p < 0.05$);

– statistically significant relative to the group of NC rats ($p < 0.05$);

κ – statistically significant relative to the group of Vinpocetine rats ($p < 0.05$);

μ – statistically significant relative to the group of Cinnarizine rats ($p < 0.05$);

Δ – statistically significant relative to the group of PIR-9 25 mg/kg ($p < 0.05$) rats;

▲ – statistically significant relative to the group of PIR-9 100 mg/kg ($p < 0.05$) rats

FO – a group of false-operated rats;

NC – a group of negative control rats;

Vinpocetine – a group of rats treated with Vinpocetine (3.2 mg/kg);

Cinnarizine – a group of rats treated with Cinnarizine (5.6 mg/kg);

PIR-9 25, 50, 100 mg/kg – groups of rats treated with the PIR-9 substance in dosages of 25, 50, 100 mg/kg, respectively.

Under conditions of acute cerebrovascular event, the number of animals in the negative control group who coped with the passive avoidance conditioned reflex test was reduced to 33.3%, the time of entering the dark chamber increased by only 30.7% from the data before ischemia modeling (28.7 ± 2.6 seconds) (Fig. 1) [32].

The numbers of rats receiving reference preparations Vinpocetine and Cinnarizine, re-visiting the dark section of the conditioned passive avoidance reflex, was 50% and 43%, respectively. The time of the arrival of the group of rats treated with Vinpocetine exceeded the value in the NC group by 46.7% ($p < 0.05$), and those receiving Cinnarizine – by 103.5% ($p < 0.05$). At the same time, in animals that were injected with Cinnarizin, the time of visiting the dark chamber was significantly higher (by 27.9% ($p < 0.05$)), than that of rats while taking Vinpocet-

tine, which is comparable with the literature data [14]. In the animals receiving PIR-9 25, 50 and 100 mg/kg intraperitoneally, the number of individuals visiting the dark compartment was 40%, 12.5% and 33%, respectively. The acceptance of all the dosages of the PIR-9 substance led to a significant increase in the time of visiting the dark chamber, in comparison with the animals that did not receive any pharmacological support.

Thus, under the conditions of obtaining PIR-9 at the dose 25 mg/kg, the time was higher by 29.3% ($p < 0.05$), while receiving 100 mg/kg of the substance – by 66.7% ($p < 0.05$) relative to the individuals of the NC group. The greatest increase in the time of visiting the dark compartment was observed against the background of receiving PIR-9 at the dose of 50 mg/kg (by 110.7% ($p < 0.05$)) in comparison with the group of NC rats).

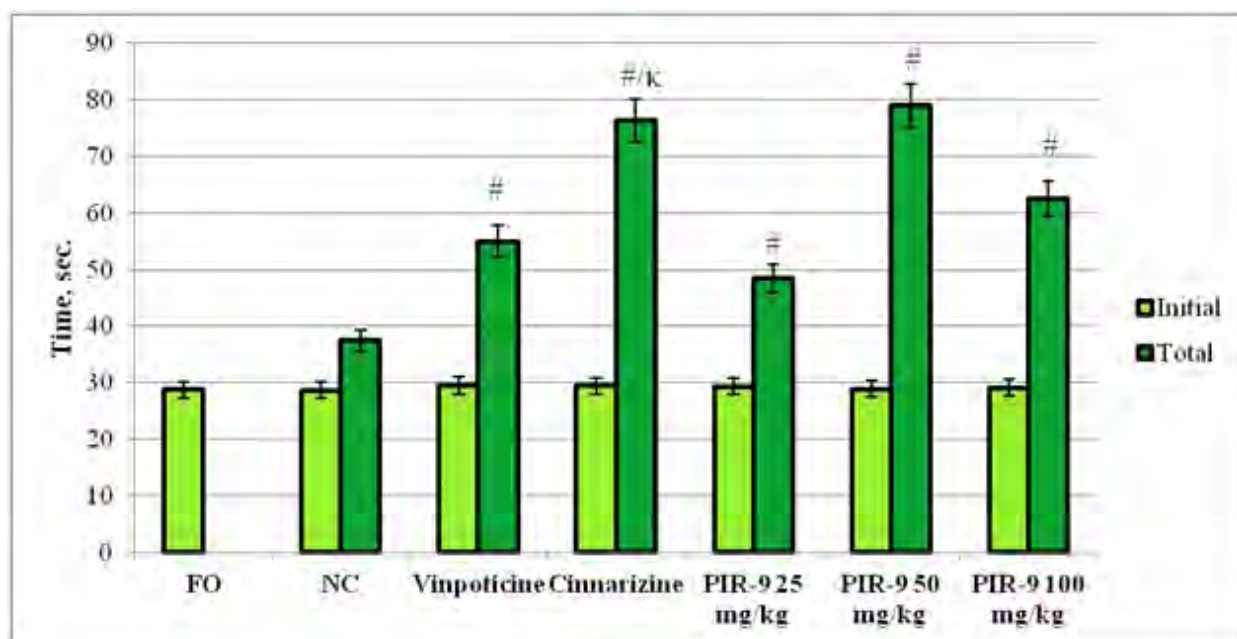


Fig. 1 – Assessment of changes in the latent period of rats' entry into the dark compartment in the test of conditioned passive avoidance reflex against the background of the administration of various dosages of the PIR-9 compound and reference drugs in experimental cerebral ischemia

Note: # – statistically significant relative to the group of NC rats ($p < 0.05$);

κ – statistically significant relative to the group of Cavinton rats ($p < 0.05$)

FO – a group of false-operated rats;

NC – a group of negative control rats;

Cavinton – a group of rats treated with Cavinton (3.2 mg/kg);

Cinnarizine – a group of rats treated with Cinnarizine (5.6 mg/kg);

PIR-9 25, 50, 100 mg/kg – groups of rats treated with PIR-9 substance in dosages of 25, 50, 100 mg/kg, respectively

Under conditions of bilateral occlusion of the common carotid arteries, 66.7% of the negative control rats did not cope with the extrapolation disposal test, the diving time in animals that completed the task slightly decreased relative to the data before the operation (57.1 ± 4.3 seconds) (Fig. 2) [32].

The administration of Vinpocetine and Cinnarizine increased the number of animals performing the extrapolation test to 50% and 43%, respectively. The time to solve the problem in rats that were injected with Vinpocetine slightly decreased both in comparison with baseline values and relative to the group of NC rats. The latent period of diving for individuals treated with Cinnarizine was significantly reduced by 73.9% ($p < 0.05$), relatively to untreated rats, the solution period also significantly exceeded (by 69.3% ($p < 0.05$)) that of the rats of the Vinpocetine group [14].

The minimum number of rats that did not exhibit their active avoidance reflex, was 25%. They were receiving PIR-9 in various dosages, hereby the most recurrent dose was 50 mg/kg. The number of the animals that did not cope with the extrapolation task, when receiving PIR-9 at the doses of 25 and 100 mg/kg, was 40% and 33%, respectively.

The duration of the task in the individuals treated with PIR-9 at the dose of 50 mg/kg differed both from the group of NC rats by 63.42% ($p < 0.05$) and from the animals that had been injected with Vinpocetine by 57.1% ($p < 0.05$). Compared to the animals that had received the PIR-9 substance at the dosages of 25 and 100 mg/kg in rats that had been injected with this compound at the dose of 50 mg/kg, the time to solve the research task was 55.2% less ($p < 0.05$) and 38.1% less, respectively ($p < 0.05$).

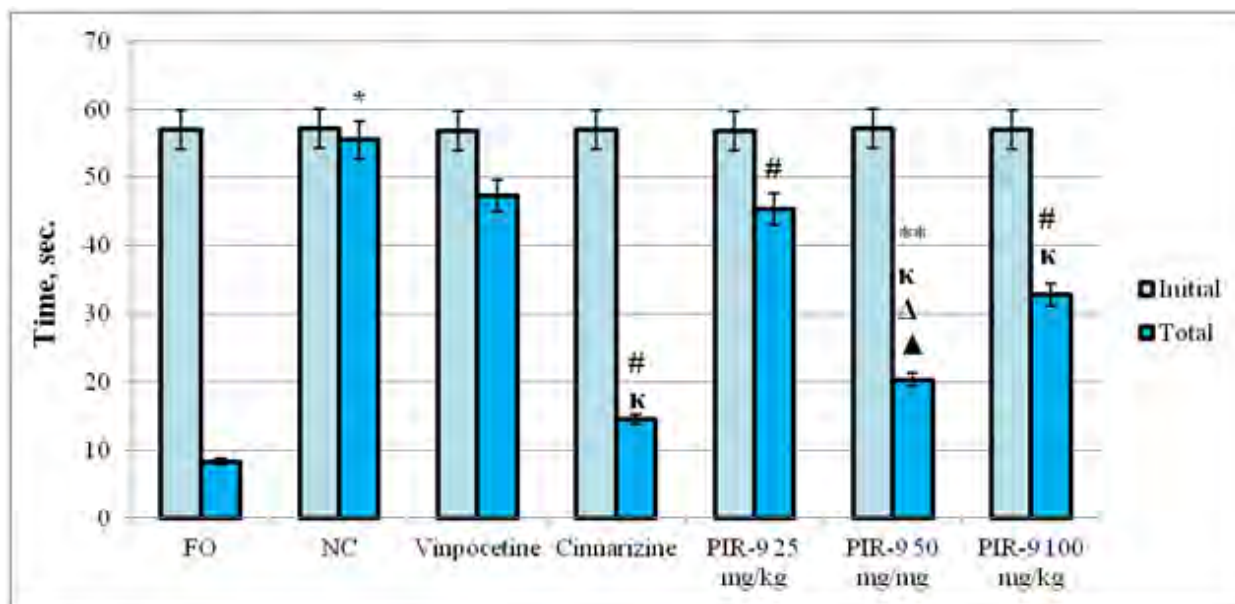


Figure 2 – Assessment of changes in the latent period of rats' diving in the extrapolation disposal test against the background of the administration of various dosages of the PIR-9 compound and reference drugs in experimental cerebral ischemia

Note: * – statistically significant relative to the group of FO rats ($p < 0.05$);
 # – statistically significant relative to the group of NC rats ($p < 0.05$);
 κ – statistically significant relative to the group of Vinpocetine rats ($p < 0.05$);
 Δ – statistically significant relative to the group of PIR-9 25 mg/kg rats ($p < 0.05$);
 ▲ – statistically significant relative to the group of PIR-9 100 mg/kg rats ($p < 0.05$);
 FO – a group of false-operated rats;
 NC – a group of negative control rats;
 Vinpocetine – a group of rats treated with Vinpocetine (3.2 mg/kg);
 Cinnarizine – a group of rats treated with Cinnarizine (5.6 mg/kg);
 PIR-9 25, 50, 100 mg/kg – groups of rats treated with PIR-9 substance in dosages of 25, 50, 100 mg/kg, respectively

Table 4 shows that untreated animals with cerebral cerebral ischemia were subjected to significant lactic acidosis (11.35 ± 0.08 mmol/l), which was 5.6 times ($p < 0.05$) higher than the index of false-operated individuals [36].

In the animals that had been injected with the reference drug Vinpocetine, the concentration of lactic acid was lower by 57.5% ($p < 0.05$), and in the animals treated with Cinnarizine the concentration of lactic acid was lower by 62.7% ($p < 0.05$) than the identical index of the rats who had not received pharmacological support [17].

The administration of PIR-9 compound at the dose of 25 mg/kg led to the decrease in lactate by 54.1% ($p < 0.05$) relative to NC rats, at the doses of 50 and 100 mg/kg by 68.8% ($p < 0.05$) and 56.4% ($p < 0.05$), respectively. The administration of 50 mg/kg of the PIR-9 substance led to a significant decrease in the concentration of lactic acid – by 26.6% ($p < 0.05$) in comparison with Vinpocetine and by 16.3% ($p < 0.05$) relative to the group of Cinnarizine rats. It should be noted that the lactate level was significantly lower with the administration of PIR-9 at the dose of 50 mg/kg compared to the doses of 25 and 100 mg/kg by 32.1% ($p < 0.05$) and 28.5% ($p < 0.05$).

The consumption of glucose by the brain tissues of the falsely operated animals was 23.51%, in the group of untreated rats against the background of acute cerebrovascular event, the similar indicator was 3.3 times ($p < 0.05$) lower and amounted to 4.3% (Table 4) [36].

Prophylactic administration of Vinpocetine and Cinnarizine contributed to the improvement in glucose utilization up to 12.5% and 10.19%, respectively, which was significantly ($p < 0.05$) different from the animals that had not received pharmacological support. Hereby, significant differences were observed between the reference drug groups, so glucose consumption by rats receiving Vinpocetine was 20.6% ($p < 0.05$) higher than the identical index of the rats administrated with Cinnarizine [17, 37].

The administration of PIR-9 compound at the dose of 50 mg/kg resulted in the most significant increase in arteriovenous difference up to 15.07%. This index was by 34.3% higher than the data of the rats treated with Cinnarizine. It should be noted that the consumption of glucose was by 107.6% ($p < 0.05$) and 67.1% ($p < 0.05$) higher in the group of the individuals that had been injected with PIR-9 at the dose of 50 mg/kg compared to the rats with treated dosages of 25 and 100 mg/kg, respectively.

Table 4 – Concentration of lactic acid in blood plasma and glucose consumption by brain tissue during the administration of various dosages of the PIR-9 compound and reference preparations for experimental cerebral ischemia of rats

Group	Lactate, mmol/l	Consumption of glucose, mmol/l
FO	2.02±0.08	1.46±0.05
NC	11.35±0.08*	0.44±0.08*
Vinpocetine	4.82±0.2#	1.23±0.07#/μ
Cinnarizine	4.23±0.09#	1.02±0.03#
PIR-9 25 мг/кг	5.21±0.15#	0.66±0.08
PIR-9 50 мг/кг	3.54±0.16#/κ/μ/Δ/▲	1.37±0.05#/μ/Δ/▲
PIR-9 100 мг/кг	4.95±0.14#	0.82±0.03#

Note: * – statistically significant relative to the group of FO rats ($p < 0.05$);

– statistically significant relative to the group of NC rats ($p < 0.05$);

κ – statistically significant relative to the group of Vinpocetine rats ($p < 0.05$);

μ is statistically significant relative to the group of Cinnarizine rats ($p < 0.05$);

Δ – statistically significant relative to the group of PIR-9 25 mg/kg rats ($p < 0.05$);

▲ – statistically significant relative to the group of PIR-9 100 mg/kg rats ($p < 0.05$);

FO is a group of false-operated rats;

NC is a group of negative control rats;

Vinpocetine – a group of rats treated with Vinpocetine (3.2 mg/kg);

Cinnarizine – a group of rats treated with Cinnarizine (5.6 mg/kg);

PIR-9 25, 50, 100 mg/kg – groups of rats treated with PIR-9 substance in dosages of 25, 50, 100 mg/kg, respectively

CONCLUSION. Bilateral occlusion of the common carotid arteries causes mortality of 70% of individuals in the negative control group, while in the surviving animals the degree of neurological disorders reaches 7.83 ± 0.33 points. Under the conditions of experimental cerebral ischemia in the untreated animals, a marked decrease in locomotor (by 80% ($p < 0.05$) from the baseline values) and orienting- research activities (stands by 89.5% ($p < 0.05$)), and peeps by 82.1% ($p < 0.05$) of the baseline), the increase of the anxiety level, as well as reduced cognitive-mnemonic functions took place. In addition, in the post-ischemic period in rats not subjected to pharmacotherapy, there was a decrease in glucose consumption by brain tissues by 3.3 times ($p < 0.05$) and an increase in the content of lactic acid by 5.6 times ($p < 0.05$) relative to false-operated animals.

The prophylactic administration of the pyrimidine derivative under the laboratory code PIR-9 in various dosages (25, 50, and 100 mg/kg) made it possible to partially correct disorders arising against the background of irreversible occlusion of the common carotid arteries in rats. The best results were noted during the administration of PIR-9 compound (50 mg/kg). Thus, the survival of the animals treated with PIR-9 50 mg/kg reached 80%,

hereby the neurological index was 2.19 ± 0.23 points, which was significantly different from the identical indicator of the NC rats (72% ($p < 0.05$)) and the groups of rats that had been injected with PIR-9 25 mg/kg (by 29.4% ($p < 0.05$)). In terms of locomotor, orienting-research and mnemonic activities, this pyrimidine derivative was also the most active at the dose of 50 mg/kg. The 50 mg/kg PIR-9 compound resulted in a statistically significant decrease in the concentration of lactic acid by 26.6% ($p < 0.05$) relative to the Vinpocetine group and by 16.3% ($p < 0.05$) in comparison with the group of rats treated with Cinnarizine. The consumption of glucose by the brain tissue against the background of PIR-9 (50 mg/kg) exceeded that of the rats administered with Cinnarizine by 34.3% ($p < 0.05$) and it was 107.6% ($p < 0.05$) and 67.1% ($p < 0.05$) higher than in the animals injected with PIR-9 at the doses of 25 and 100 mg/kg, respectively.

Thus, it can be concluded that while studying the dose-effect relationship, the PIR-9 substance exhibits the most pronounced cerebrotropic effect at the dosage of 50 mg/kg comparable with the effect of the reference drug Cinnarizine (5.6 mg/kg) and the superior effect of Vinpocetine (3.2 mg/kg).

Библиографический список

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // Доктор.ру. – 2013, №5(83). – С. 7–12.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю. Церебральный инсульт: проблемы и решения // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003, №11. – С. 44–48.
3. Roy-O'Reilly M., McCullough LD. Sex Differences in stroke: the contribution of coagulation // Exp. neurol. – 2014. – Т. 259. – С. 16–27. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.02.011.
4. 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 // J Basic Clin Physiol Pharmacol. – 2014. – Т. 25, №2. – С. 131–137. DOI: 10.1515/jbcp-2013-0121.
5. Jin R., Liu L., Zhang S., Nanda A., Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke // J Cardiovasc Transl Res. – 2013. – Т. 6, №5. – P. 834–51. DOI: 10.1007/s12265-013-9508-6.

6. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.L., Parag, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review // *Lancet Neurol.* – 2009. – Т. 8, №4. – С. 355–69. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
7. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T., Zheng Z.J., Flegal K., O'Donnell C., Kittner S., Lloyd-Jones D., Goff D.C. Jr., Hong Y., Adams R., Friday G., Furie K., Gorelick P., Kissela B., Marler J., Meigs J., Roger V., Sidney S., Sorlie P., Steinberger J., Wasserthiel-Smoller S., Wilson M., Wolf P.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. // *Circulation* – 2006. – Т. 113, №6. – С. e85–151. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
8. Ефимова О.С., Слободенюк А.В., Белкин А.А., Пинчук Е.А. Эпидемиология инсультов: ведущие факторы риска и направления профилактики // *Уральский медицинский журнал.* – 2008, №8(48). – С. 43–46.
9. Усова Н.Н. Инфаркт головного мозга у лиц молодого возраста // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2012, №1(31). – С. 23–27.
10. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипиренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2010. – Т. 8, №3. – С. 31–47.
11. 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. – Т. 1, №5. – С. 34–49. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.1(5).34-49
12. Кодониди И.П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазинона-4 // *Фармация.* – 2010, №1. – С. 36–40.
13. 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.
14. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Кодониди И.П., Шаталов И.С. Церебропротекторная активность новых производных пиримидин-4-(1H)-она PIR-9 и PIR-10 при необратимой окклюзии общих сонных артерий // *Фармация и фармакология.* – 2018. – Т. 6, №2. – С. 167–181. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-167-181.
15. Назарова Л.Е., Дьякова И.Н. Влияние феруловой кислоты на зону некроза, возникающего в результате окклюзии средней мозговой артерии // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2011. – Т. 6, №3. – С. 133–135.
16. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Поздняков Д.И., Луговой И.С., Кодониди И.П. Влияние новых производных пиримидин-4(1H)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017, №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (дата обращения: 24.09.2018).
17. Луговой И.С., Кодониди И.П., Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Кодониди М.И. Целенаправленный синтез N-пептидных производных пиримидин-4(1H)-она, обладающих церебропротекторными свойствами. // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2017. – Т. 19, №8. – С. 195–199.
18. Yamamoto M., Shima T., Uozumi T., Sogabe T., Yamada K., Kawasaki T. A possible role of lipid peroxidation in cellular damages caused by cerebral ischemia and the protective effect of alpha-tocopherol administration // *Stroke.* – 1983. – Т. 14, №6. – С. 977–982.
19. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М.: Всерос. науч. центр по безопасности биол. актив. веществ, 2000. – 351 с.
20. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // *Stroke.* – 1976. – Т. 7, №5. – С. 485–488.
21. Ганнушкина И. В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2000. – Т. 9. – С. 22–27.
22. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / в кн.: *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 308–320.
23. Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents // *Nat Protoc.* – 2007. – Т. 2, №2. – С. 322–328. DOI: 10.1038/nprot.2007.44
24. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide // *InterdiscipToxicol.* – 2013. – Т. 6, №3. – С. 126–135. DOI: 10.2478/intox-2013-0020.
25. Бондаренко Н.А. Тревожность и проблема тактильной «невнимательности» животных в водных тестах // *Российский журнал когнитивной науки.* – 2017. – Т. 4. – №4. – С. 45–51.
26. Супрун Е.В. Коррекция ронколейкином неврологических и когнитивных нарушений в условиях билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс // *Український вісник психоневрології.* – 2011. – Т. 19, №1(66). – С. 26–30.
27. Арсланбекова В.А., Верхоляк Д.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Атапина Н.В., Брель А.К., Лисина С.В. Церебропротекторная активность производного гидроксibenзойной кислоты – соединения С-38 на модели окклюзии общих сонных артерий у крыс // *Вестник ВолГМУ.* – 2017, №4 (64). – С. 54–57.

28. Atochin D.N., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Osipenko A.N., Logvinov S.V., Zhdankina A.A., Sysolyatin S.V., Kryukov Y.A., Anfingenova Y., Plotnikova T.M., Plotnikov M.B. Neuroprotective effects of p-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats // *Phytomedicine*. – 2016. – Т. 23, №7. – С. 784–792. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.03.015.
29. Громова О.А., Гришина Т.Р., Садин А.В., Никонов А.А., Назаренко О.А., Жидоморов Н.Ю., Вацуро А.А., Борзунов М.П. Влияние циннаризина и алвитила на мозговой кровоток и высшую нервную деятельность при хронической экспериментальной ишемии головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2004. – Т. 104, №1. – С. 52–53.
30. 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*. – 2012, №8. – С. 61–63.
31. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Ноопепт уменьшает постишемические функционально-метаболические нарушения в головном мозге крыс с разной устойчивостью к гипоксии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2009. – Т. 147, №3. – С. 311–316.
32. Tao J., Cui Y., Duan Y., Zhang N., Wang C., Zhang F. Puerarin attenuates locomotor and cognitive deficits as well as hippocampal neuronal injury through the PI3K/Akt1/GSK-3 β signaling pathway in an in vivo model of cerebral ischemia // *Oncotarget*. – 2017. – Т. 8, №63. – С. 106283–106295. DOI: 10.18632/oncotarget.22290.
33. Jincai W., Tingfang D., Yongheng Z., Zhongmin L., Kaihua Z., Xiaohong L. Effects of vinpocetine and ozagrel on behavioral recovery of rats after global brain ischemia // *J Clin Neurosci*. – 2014. – Т. 21, №4. – С. 661–663. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.07.039.
34. Богомолова О.А., Демидова М.А. Влияние новых производных 3-оксипиридина на поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23344> (дата обращения: 24.09.2018).
35. Wen T., Zhang X., Liang S., Li Z., Xing X., Liu W., Tao J. Electroacupuncture Ameliorates Cognitive Impairment and Spontaneous Low-Frequency Brain Activity in Rats with Ischemic Stroke // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2018. – Т. 27, №10. – С. 2596–2605. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.021.
36. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Некоторые аспекты церебропротекторной активности 4-гидрокси-3, 5-ди-третбутиа коричной кислоты при ишемическом повреждении головного мозга в эксперименте // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2018. – Т. 13, №1.1 – С. 90–93. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13025>.
37. Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я., Мирзоян Р.С. Влияние производного глутаминовой и аповинкаминовой кислот на метаболизм головного мозга в постишемическом периоде // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2014. – Т. 77, №2. – С. 12–15.

References

1. Gusev EI, Martynov MYu, Kamtchatnov PR. Ishemicheskij insul't. Sovremennoe sostoyanie problemy' [Ischemic Stroke: Current Status]. *Doktor.ru*. 2013; 5(83):7–12. Russian.
2. Gusev EI, Skvortczova VI, Martynov MYu. Cerebral'ny'j insul't: problemy' i resheniya [Cerebral stroke: problems and solutions]. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2003; 11:44–48. Russian.
3. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Sex Differences in stroke: the contribution of coagulation. *Exp neurol*. 2014; 259:16–27. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.02.011.
4. 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. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014; 25(2):131–7. DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0121.
5. Jin R, Liu L, Zhang S, Nanda A, Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(5):834–51. DOI: 10.1007/s12265-013-9508-6.
6. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355–69. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
7. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng Z.J, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6):e85–151. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
8. Efimova OS, Slobodenyuk AV, Belkin AA, Pinchuk EA. E'pidemiologiya insul'tov: vedushhie faktory' riska i napravleniya profilaktik [Epidemiology of strokes: the leading risk factors and directions of prevention]. *Ural medical journal*. 2008;8:43–46. Russian.

9. Usova NN. Infarkt golovnogo mozga u lits molodogo vozrasta [Stroke at persons in young age]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2012;1(31):23–7. Russian.
10. Sultantov VS, Zarubina IV, Shabanov PD. Cerebroprotektorny'e i energostabiliziruyushhie e'ffekty` poliprenol'nogo preparata roprena pri ishemii golovnogo mozga u kry's [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.
11. 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;1(5):34–49. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.1(5).34–49.
12. Kodonidi IP. Molekulyarnoe konstruirovaniye N-zameshenny'x proizvodny'x 1,3-diazinona-4 [Molecular design of n-substituted 1,3-diazinone-4 derivatives]. *Pharmacy*. 2010;1:36–40. Russian.
13. Samotrueva MA, Tsbizova AA, Yasenyavskaya AL, Ozerov AA, Tyurenkov IN. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodny'kh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. *Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(1):12–29. Russian.
14. Voronkov AV, Shabanova NB, Kodonidi IP, Shatalov IS. 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. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-2-167-181>.
15. Nazarova LYe, D'yakova IN. Vliyanie kisloty` ferulovoj na zonu nekroza, vznikayushhego v rezul'tate okklyuzii srednej mozgovoy arterii [Effects of ferulic acid on the necrosis area caused by the middle cerebral artery occlusion]. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2011;3:133–135. Russian.
16. Voronkov AV, Shabanova NB, Pozdnyakov DI, Lugovoy IS, Kodonidi IP. Vliyanie novy'x proizvodny'x pirimidin-4(1n)-ona na psixoe'mocional'ny'j disbalans i nekotory'e narusheniya e'nergeticheskogo obmena u kry's na fone ishemii golovnogo mozga [Influence of new derivative pirimidin-4(1h)-one on psychoemotional imbalance and some violations of power exchange at rats against the background of brain ischemia]. *Modern problems of science and education*. 2017;5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26738>. Russian.
17. Lugovoy IS, Kodonidi IP, Voronkov AV, Shabanova NB, Kodonidi MI. Celenapravlenny'j sintez n-peptidny'x proizvodny'x n-pirimidin-4(1N)-ona, obladayushhix cerebroprotektorny'mi svojstvami [Purposeful synthesis of n-peptide derivatives of pyrimidine-4 (1H)-on having cerebroprotective properties]. *Health and Education Millennium*. 2017;19(8):195–199. Russian.
18. Yamamoto M, Shima T, Uozumi T, Sogabe T, Yamada K, Kawasaki T. A possible role of lipid peroxidation in cellular damages caused by cerebral ischemia and the protective effect of alpha-tocopherol administration. *Stroke*. 1983;14(6):977–82.
19. Sernov LN, Gaczura VV. E'lementy` e'ksperimental'noj farmakologii. [Elements of experimental pharmacology]. Moscow. 2000: 351 p. Russian.
20. McGraw CP, Pashayan AG, Wendel OT. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. *Stroke*. 1976;7(5):485–8.
21. Gannushkina IV. Mozgovoe krovoobrashhenie pri razny'kh vidakh cirkulyatornoj gipoksii mozga [Cerebral circulation in different types of circulatory hypoxia of the brain]. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2000;9:22–27. Russian.
22. Voronina TA, Ostrovskaya RU. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu nootropnoj aktivnosti farmakologicheskix veshhestv [Guidelines for the study of nootropic activity of pharmacological substances]. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, 2005:308–320. Russian.
23. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2007;2(2):322–8. DOI: 10.1038/nprot.2007.44.
24. Sestakova N, Puzserova A, Kluknavsky M, Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdiscip Toxicol*. 2013;6(3):126–35. DOI: 10.2478/intox-2013-0020.
25. Bondarenko NA. Anxiety and the Problem of “Inattentive” Animals in Water Maze Tests. *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2017;4(4):45–51.
26. Suprun EV. Korrekciya ronkolejkinom nevrologicheskix i kognitivny'x narushenij v usloviyax bilateral'noj okklyuzii obshhix sonny'x arterij u kry's [Correction receptor antagonist for interleukin-1 of neurological and cognitive disorders in experimental ischemic stroke]. *Ukrainian journal of Psychoneurology*. 2011;19(1(66)):26–30. Russian.
27. Arslanbekova VA, Vercholyak DV, Kurkin DV, Bakulin DA, Atapina NV, Brel AK, Lisina SV. Cerebroprotektornaya aktivnost' proizvodnogo gidroksibenzojnoj kisloty - soedineniya S-38 na modeli okklyuzii obshhikh sonnykh arterij u kry's [Cerebroprotective activity of c-38 - derivative hydroxybenzoic acid in rats with bilateral common carotid artery occlusion]. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2017;4(64):54–57. Russian.
28. Atochin DN, Chernysheva GA, Smolyakova VI, Osipenko AN, Logvinov SV, Zhdankina AA, Sysolyatin

- SV, Kryukov YA, Anfinogenova Y, Plotnikova TM, Plotnikov MB. Neuroprotective effects of p-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats. *Phytomedicine*. 2016;23(7):784–792. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.03.015.
29. Gromova OA, Grishina TR, Sadin AV, Nikonov AA, Nazarenko OA, Zhidomorov NYu, Vaczuro AA, Borzunov MP. Vliyanie cinnarizina i alvitila na mozgovoy krovotok i vy'sshuyu nervnyuyu deyatel'nost' pri khronicheskoy e'ksperimental'noj ishemii golovnoy mozga [Influence of Cinnarizine and alvitil on cerebral blood flow and higher nervous activity in chronic experimental cerebral ischemia]. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2004;104(1):52–53. Russian.
30. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, Litvinov AA, Bakulin DA. Vliyanie razlichnykh kompozitsiy fenibuta s organicheskimi kislotami na nevrologicheskij, kognitivny`j i povedencheskij deficit u kry's pri fokal'noj ishemii golovnoy mozga [Effect of organic acid compositions of phenibut on neurological, cognitive and behavioral deficit in rats with focal ischemic brain damage]. *Siberian Medical Journal*. 2012;8:61–3. Russian.
31. Zarubina IV, Shabanov PD. Noopept reduces the posts ischemic functional and metabolic disorders in the brain of rats with different sensitivity to hypoxia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;147(3):339–44.
32. Tao J, Cui Y, Duan Y, Zhang N, Wang C, Zhang F. Puerarin attenuates locomotor and cognitive deficits as well as hippocampal neuronal injury through the PI3K/Akt1/GSK-3 β signaling pathway in an in vivo model of cerebral ischemia. *Oncotarget*. 2017;8(63):106283–106295. DOI: 10.18632/oncotarget.22290.
33. Jincai W, Tingfang D, Yongheng Z, Zhongmin L, Kaihua Z, Xiaohong L. Effects of vinpocetine and ozagrel on behavioral recovery of rats after global brain ischemia. *J Clin Neurosci*. 2014;21(4):661–3. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.07.039.
34. Bogomolova OA, Demidova MA. Vliyanie novykh proizvodnykh 3-oksipiridina na povedenie kry's v teste «pri-podnyatyj krestobraznyj labirint» [Effects of new derivatives of 3-oxypyridin on behavior of rats in the elevated plus maze (epm) experiments]. *Modern problems of science and education*. 2015;6:147. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23344>. Russian.
35. Wen T, Zhang X, Liang S, Li Z, Xing X, Liu W, Tao J. Electroacupuncture Ameliorates Cognitive Impairment and Spontaneous Low-Frequency Brain Activity in Rats with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(10):2596–2605. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.021
36. Voronkov AV, Abaev VT, Oganessian ET, Pozdnyakov DI. Nekotory'e aspekty` cerebroprotektornoj aktivnosti 4-gidroksi-3, 5-di-tretbutia korichnoj kisloty` pri ishemicheskom povrezhdenii golovnoy mozga v e'ksperimente [Some aspects of cerebroprotective activity of 4-hydroxy-3,5-di-tretbutyle of cinnamic acid in ischemic damage of the brain in experiment]. *Medical News North Caucasus*. 2018;13(1.1):90–3. Russian.
37. Makarova LM, Prikhod'ko MA, Pogorelyi VE, Skachilova SYa, Mirzoyan RS. Vliyanie proizvodnogo glutaminovoj i apovinkaminovoj kislot na metabolism golovnoy mozga v postishemicheskom periode [Effect of a new derivative of glutamic and apovincaminic acids on brain metabolism in post-ischemic period]. *Experimental and clinical pharmacology*. 2014;77(2):12–15. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной 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. ORCID: 0000-0001-6638-6223. 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

Authors

Voronkov Andrey Vladislavovich – Doctor of Sciences (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 Natalya 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. Research interests: search for sub-

веществ, обладающих церебропротекторной активностью; изучение фармакологических свойств новых производных пиримидин-4(1n)-она. E-mail: Vahlushina@mail.ru.

Воронкова Мария Павловна – доктор биологических наук, доцент, старший преподаватель кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград. Область научных интересов: поиск веществ с поливалентным механизмом действия среди соединений синтетической и природной структуры в условиях патологий различного генеза. E-mail: prohor.77@mail.ru.

Лысенко Татьяна Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ среди соединений синтетической и природной структуры, влияющих на изменение системной гемодинамики. E-mail: Vahlushina@mail.ru.

stances with cerebroprotective activity; study of the pharmacological properties of the new pyrimidine-4 (1n)-one derivatives. E-mail: Vahlushina@mail.ru

Voronkova Maria Pavlovna – Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, VolgSMU, Volgograd. Research interests: search for substances with a polyvalent mechanism of action among compounds of synthetic and natural structure in the conditions of pathologies of various genesis. E-mail: prohor.77@mail.ru.

Lysenko Tatyana Alexandrovna – PhD (Pharmacology), Associate Professor at the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the FSBEI HE VolgMU. Research interests: the search for substances among the compounds of synthetic and natural structures that affect the change in systemic hemodynamics. E-mail: Vahlushina@mail.ru.

Поступила в редакцию: 01.11.2018
Принята к печати: 10.12.2018

Received: 01.11.2018
Accepted for publication: 10.12.2018
