

**ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ПИРРОЛИДОНА НА ИЗМЕНЕНИЕ
ВАЗОДИЛАТИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

© А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, А.В. Сосновская, А.С. Чиряпкин, И.П. Кодониди,
А.В. Мамлеев

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного
медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация

Цель. Оценить эндотелиотропную активность новых производных 2-пирролидона в усло-
виях экспериментальной ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 60 крысах-самцах
линии Wistar. В качестве экспериментальной модели ишемии головного мозга использо-
вали модель перманентной правосторонней окклюзии средней мозговой артерии. Иссле-
дуемые объекты – новые производные 2-пирролидона под шифрами PirPR, PirA и PirB, а
также препарат сравнения – пирацетам вводили после воспроизведения ишемии и далее
на протяжении 3-х суток в дозе 250 мг/кг. На 4-е сутки оценивали изменение вазомотор-
ной функции эндотелия в условиях модификации продукции эндогенного оксида азота.

Результаты. В ходе исследования установлено, что применение исследуемых веществ и пре-
парата сравнения способствовало увеличению скорости мозгового кровотока по отношению к
группе животных, лишенных фармакологической поддержки: PirPR – 39,3% ($p < 0,05$), PirA –
33,9% ($p < 0,05$), PirB – 23,4% ($p < 0,05$), пирацетам – 25,4% ($p < 0,05$). Также на фоне введения
изучаемых объектов и референтного препарата наблюдалось восстановление вазодилатиру-
ющей функции эндотелия сосудов, выражаемое в сохранении сосудистого ответа к ацетилхо-
лину и нитро-L-аргинин метиловому эфиру, а также меньшем проявлении феномена «L-
аргининового парадокса» (увеличение скорости мозгового кровотока у крыс, получавших ис-
следуемые вещества и пирацетам в ответ на введение L- аргинина было существенно меньше,
нежели у группы животных негативного контроля). При этом эффект от применения изучае-
мых соединений был сопоставим с таковым у препарата сравнения – пирацетама.

Выводы. На основании полученных в ходе настоящего исследования данных можно
предполагать наличие у новых производных 2-пирролидона PirPR, PirA и PirB эндотелио-
тропной активности, сопоставимой с референтным препаратом – пирацетамом, что делает
данные соединения перспективными для дальнейшего изучения с целью создания цереб-
ропротекторного средства с эндотелиотропным действием.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; производные 2-пирролидона; эндотелиопротекторы.

**INFLUENCE OF NEW 2-PYRROLIDONE DERIVATIVES ON CHANGES
OF VASODILATORY FUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN
EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA**

A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, A.V. Sosnovskaya, A. S. Chiryapkin, I.P. Kodonidi, A.V. Mamleev

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical
University, Pyatigorsk, Russian Federation



Aim. To study the endothelial activity of new 2-pyrrolidone derivatives in experimental cerebral ischemia.

Materials and Methods. The work was performed on 60 male rats of Wistar line. The model of permanent right-sided occlusion of the middle cerebral artery was used as an experimental model of cerebral ischemia. The test objects – new derivatives of 2-pyrrolidone encoded PirPR, PirA and PirB, and a reference drug – piracetam, were administered after the reproduction of ischemia and within the next 3 days at a dose of 250 mg/kg. On the 4th day the changes in the vasomotor function of endothelium were evaluated in conditions of modification of the synthesis of endogenous nitric oxide.

Results. In the course of study it was found that the use of the studied substances and of the reference drug facilitated increase in the velocity of cerebral circulation as compared to the group of animals not given pharmacological support: PirPR – 39.3% ($p < 0.05$), PirA – 33.9% ($p < 0.05$), PirB – 23.4% ($p < 0.05$), piracetam – 25.4% ($p < 0.05$). Besides, with the introduction of the studied substances and of the reference drug, the restoration of vasodilating function of the vascular endothelium was observed, expressed in preservation of vascular response to acetylcholine and nitro-L-arginine methyl ether, and also in reduction of the ‘L-arginine paradox’ phenomenon (a significantly less increase in the velocity of cerebral blood flow in rats receiving the studied substances and piracetam, in response to the introduction of L-arginine, than in the group of negative control animals). At the same time, the effect of the test compounds was comparable with that of the reference drug – piracetam.

Conclusion. Based on the obtained data, it can be assumed that the new derivatives of 2-pyrrolidone PirPR, PirA and PirB possess endotheliotropic activity comparable to the reference drug – piracetam, which makes these compounds promising for further study in order to create a cerebroprotective agent with endotheliotropic effect.

Keywords: *cerebral ischemia; derivatives of 2-pyrrolidone; endothelioprotective agents.*

На сегодняшний день ишемические состояния головного мозга, в частности ишемический инсульт, остаются одной из значимых проблем ангионеврологии [1]. Несмотря на достигнутые успехи в понимании патогенеза заболевания, методов ранней диагностики, средств профилактики и лечения ишемического инсульта, данное состояние остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения [2]. В странах с высоким и средневысоким уровнем дохода инсульт занимает второе место в ряду неинфекционных причин смертности, при этом количество случаев летального исхода от ишемического инсульта неуклонно увеличивается и по прогнозам специалистов Всемирной Организации Здравоохранения к 2020 году может составить 11,5 млн человек в год. Кроме того, среди лиц, перенесших острую церебральную ишемию, значительная доля населения теряет трудовую и социальную адаптацию. На сегодняшний день имеющиеся статистические выкладки показы-

вают, что первичная инвалидность, ассоциированная с ишемическим инсультом, составляет 3,36 на 10 тыс. человек, при этом у более чем 55% лиц, к концу 3-го года реабилитационного периода отмечается существенное ухудшение качества жизни и лишь 20% из них способны возобновить трудовую деятельность, что негативно отражается на экономической составляющей деятельности населения [3].

Так, только в США в 2008 году прямые затраты, связанные с лечением и постинсультной реабилитацией пациентов с церебральной ишемией составили 33 млрд долларов, а подсчет косвенных потерь, которые несет экономика развитых и развивающихся, теряя ежегодно значительное количество трудоспособного населения, крайне затруднителен [4]. Таким образом, исходя из высокой медико-социально-экономической роли ишемического инсульта, совершенствование уже имеющихся и разработка новых путей профилактики и фармакокоррекции цере-

бральной ишемии можно считать одной из приоритетных задач современной медицины. В последнее время, так отечественными [5], так и зарубежными авторами [6], в качестве новой фармакотерапевтической «мишени» лекарственных средств, применяемых для лечения ишемического инсульта, выделяется эндотелий сосудов. Установлено, что сохранение эндотелиальной функции в условиях церебральной ишемии способствует нормализации мозгового кровотока, снижению тромбогенности крови [7] и уменьшению интенсивности воспаления в сосудистой стенке [8], что в свою очередь может приводить к снижению степени поражения мозговой ткани в условиях ишемии, за счет восстановления активности нейронов «ишемической полутени» [9]. В этой связи эндотелиопротекция может являться одним из новых направлений церебропротекторной терапии ишемического инсульта. Потенциальной эндотелиопротекторной активностью могут обладать рацетамы – производные 2-пирролидона, обладающие обширным спектром фармакологической активности: ноотропной, анксиолитической, антиконвульсивной, кардиотропной и нейропротекторной [10]. В экспериментальных исследованиях приводятся данные, что применение рацетамов в условиях церебральной ишемии способствует нормализации мозговой гемодинамики и реологии крови, уменьшению интенсивности воспалительных реакции микроглии, что в свою очередь может быть опосредованно улучшением эндотелиальной функции [11].

Материалы и методы

Исследование выполнено на 60 крысах линии Wistar (самцы). Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (д. Рапполово, Ленинградская область) и содержались в условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института: температура воздуха $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$; относительная влажность $60 \pm 5\%$. Содержание и все проводимые с животными экспериментальные

процедуры соответствовали требованиям Евро-пейской конвенции по защите экспериментальных животных используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986). Исследуемые соединения PirPR, PirB и PirA (рацетамы) были получены на кафедре органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ, структуры соединений подтверждены методом ЯМР-спектроскопии.

В качестве экспериментальной модели церебральной ишемии в работе использовали вариант перманентной фокальной ишемии головного мозга, воспроизводимой методом необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии, для чего у животных ниже и правее глаза депилировали участок кожи, рассекали мягкие ткани, удаляли отросток скуловой кости, далее буром проделывали трепанационное отверстие над местом пересечения средней мозговой артерии с обонятельным трактом, производили коагуляцию артерии, рану послойно ушивали и проводили антисептическую обработку шва [12]. Первая группа крыс ($n=10$) являлась ложнооперированной (ЛО) – церебральную ишемию данной группе животных не воспроизводили. Остальным группам крыс воспроизводили церебральную ишемию по вышеописанной методике. При этом вторая группа животных – группа негативного контроля (НК), которой вводили изотонический раствор натрия хлорида. Группам животных №№3-5 *per os* после воспроизведения ишемии и далее на ежедневно протяжении 3-х суток вводили исследуемые соединения под лабораторными шифрами PirPR, PirB и PirA в дозе 250 мг/кг каждое соединение. Группа крыс №6 получала препарат сравнения – пирацетам в дозе 250 мг/кг по аналогичной исследуемым объектам схеме введения [13].

По истечении указанного времени у животных осуществляли оценку изменения вазодилатирующей функции эндотелия сосудов методом ультразвуковой доплерографии (датчик УЗОП-010-01 с рабочей частотой 25 МГц и программного обеспечения «ММ-Д-К-Minimax Doppler» v.2.0. (Санкт-

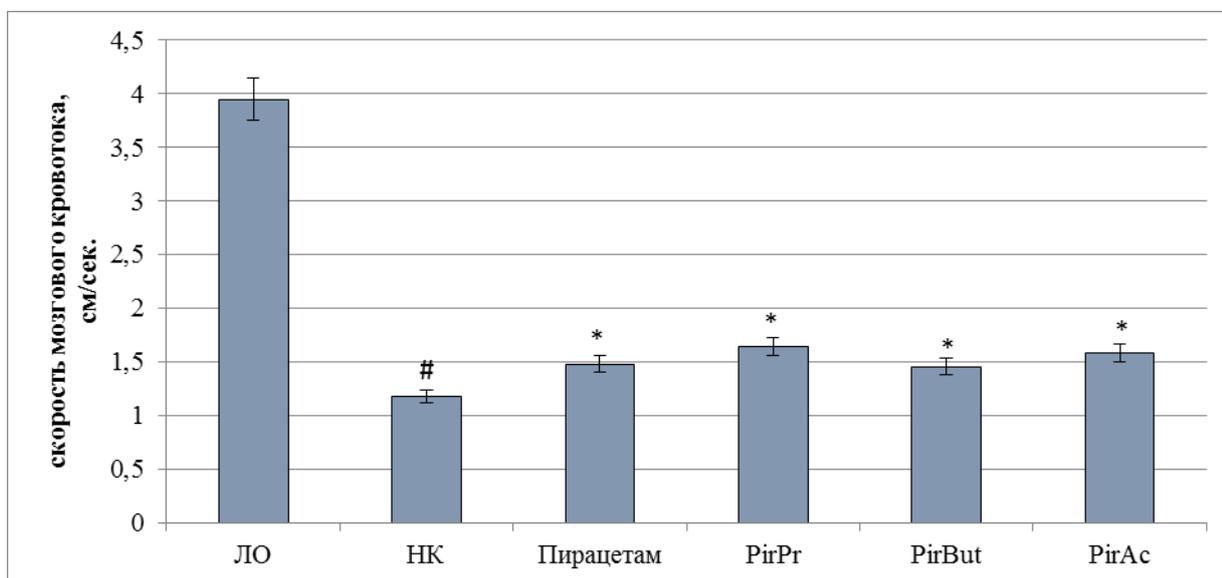
Петербург, Россия)) при модификации синтеза эндогенного NO посредством введения ацетилхолина (АЦХ) 0,1 мг/кг (Sigma-Aldrich), L-аргинина 150 мг/кг (Panreac), нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) 15 мг/кг (Sigma-Aldrich). Эндотелий независимую вазодилатацию оценивали по изменению скорости мозгового кровотока в ответ на введение нитроглицерина, 0,007 мг/кг (Биомед, РФ). Модификаторы синтеза NO вводили внутривенно в левую бедренную вену непосредственно в процессе регистрации скорости церебрального кровотока [14].

Статистическую обработку полученных данных производили с применением программного пакета Statistica 6.0. Данные выражали в виде $M \pm SEM$. Сравнение средних осуществляли методом «ANOVA» с пост-обработкой Ньюмена-Кейсла. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что исходная скорость локального мозгового кровотока у животных ЛО группы

составляла $3,95 \pm 0,228$ см/сек. (рис.1). В условиях экспериментальной церебральной ишемии скорость церебрального кровотока у крыс НК группы уменьшилась относительно ЛО группы животных в 3,3 ($p < 0,05$) (рис.1). В тоже время на фоне применения парацетама (рис. 1) у крыс наблюдалось увеличение скорости мозгового кровотока в сравнении с НК группой животных на 25,4% ($p < 0,05$). Применение исследуемых соединений PirPR и PirA способствовало восстановлению церебральной гемодинамики, что отражалось в более высоких показателях скорости церебрального кровотока у крыс, получавших соединения PirPR и PirA по отношению к животным, лишенным фармакологической поддержки на 39,3% ($p < 0,05$) и 33,9% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1). При этом скорость мозгового кровотока у крыс, которым вводили соединение PirB, статистически значимо относительно НК группы животных увеличилась на 23,4% ($p < 0,05$) (рис. 1).



Примечание. # – статистически значимо относительно ЛО группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла, $p < 0,05$);

* – статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла, $p < 0,05$)

Рис. 1. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение скорости мозгового кровотока в условиях экспериментальной фокальной ишемии головного мозга

При оценке вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у крыс ЛО группы отмечено увеличение скорости церебрального кровотока в ответ на внутривенное введение АЦХ на $43,3 \pm 3,762\%$ ($p < 0,05$) относительно исходной скорости мозгового кровотока у данной группы животных. При введении L-аргинина скорость мозгового кровотока у крыс ЛО группы статистически значимых изменений по отношению к исходному показателю не претерпела (рис. 2). При введении животным ЛО группы L-NAME скорость церебрального кровотока уменьшилась на $30,2\%$ ($p < 0,05$) относительно его исходного значения. На фоне внутривенного введения НТГ у крыс ЛО группы скорость мозгового кровотока увеличилась на $58,2\%$ ($p < 0,05$) по отношению к первоначальному показателю данной группы животных, при этом следует отметить, что статистически значимых отличий изменения эндотелий-независимой вазодилатации между ЛО группой крыс и животными с экспериментальной ишемией, как с фармакокоррекцией, так и без таковой, не установлено (рис. 2).

Оценивая изменение вазомоторной функции эндотелия у крыс НК группы установлено, что у данной группы животных скорость мозгового кровотока при введении АЦХ и L-NAME статистически значимо по отношению к исходному уровню церебрального кровотока у крыс НК группы не изменился. При этом реакция сосудов на введения АЦХ и L-NAME у животных НК группы была в 4,3 раза ($p < 0,05$) и 3,2 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше таковой у ложноперирированных крыс. В тоже время у НК группы животных скорость мозгового кровотока при введении L-аргинина увеличилась в сравнении с исходным показателем гемодинамики данной группы животных на $41,64\%$ ($p < 0,05$), что в 24,9 раза превосходило аналогичный показатель ЛО группы крыс. Полученные данные, могут свидетель-

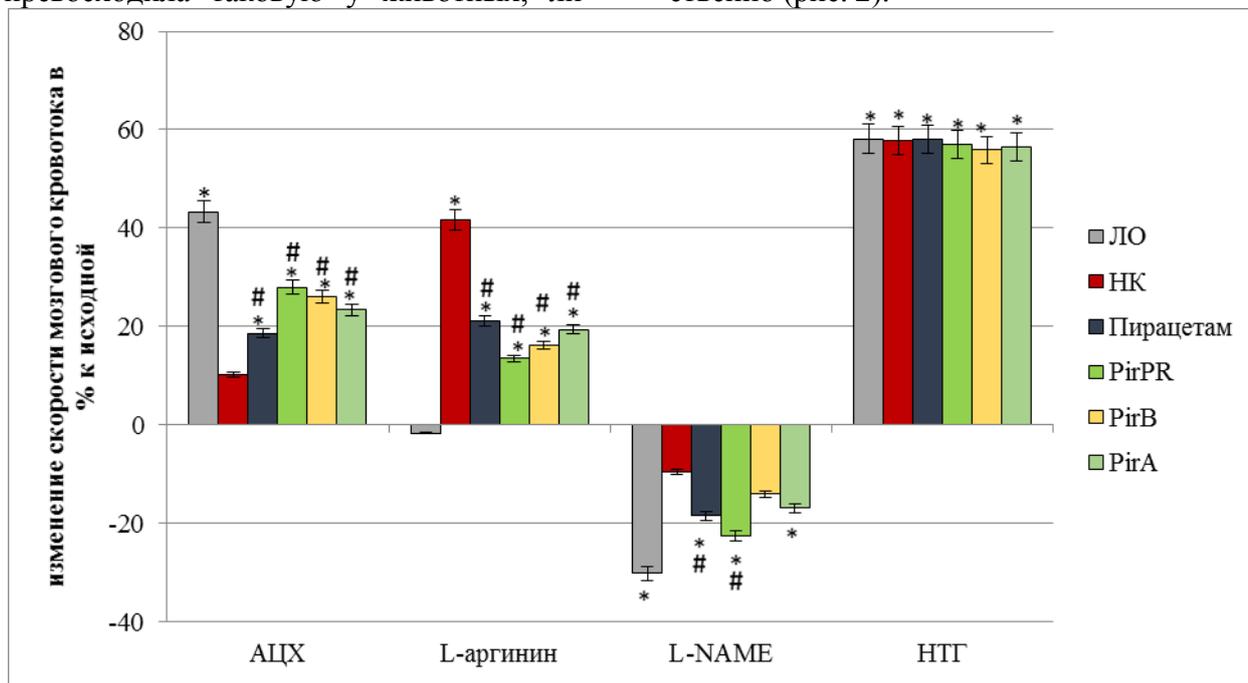
ствовать о том, что в условиях ишемии головного мозга развиваются структурно-функциональные нарушения сосудистого эндотелия с развитием феномена «L-аргинового парадокса», что в свою очередь согласуется с ранее проведенными исследованиями [15].

Введение животным пираретама в условиях церебральной ишемии у крыс способствовало восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия сосудов (рис. 2). Так у животных, получавших пираретам, в ответ на введение АЦХ скорость мозгового кровотока увеличилась на $18,6\%$ ($p < 0,05$), а при введении L-NAME соответственно снизилась на $18,5\%$ ($p < 0,05$) по отношению к исходному уровню церебрального кровотока у данной группы крыс, что на $83,3\%$ ($p < 0,05$) и $93,1\%$ ($p < 0,05$) соответственно превосходило реакцию сосудов в ответ на введение АЦХ и L-NAME у НК группы животных. При введении L-аргинина скорость мозгового кровотока увеличилась относительно исходного показателя на $21,1\%$ ($p < 0,05$), что на $97,3\%$ ($p < 0,05$) было меньше таковой у НК группы животных (рис. 2).

На фоне применения у животных соединения PirPR при введении АЦХ наблюдалось увеличение скорости мозгового кровотока по отношению к исходному уровню церебральной гемодинамики у данной группы крыс на 28% ($p < 0,05$), при этом в ответ на введение L-NAME скорость мозгового кровотока у животных, получавших PirPR снизилась на $22,5\%$ ($p < 0,05$). При этом на фоне введения L-аргинина скорость мозгового кровотока у животных, получавших соединение PirPR, в сравнении с исходным уровнем церебрального кровотока у данной группы крыс увеличился на $13,5\%$ ($p < 0,05$), что на $207,8\%$ ($p < 0,05$) было ниже аналогичного показателя НК группы животных. Также у крыс, которым вводили соединение PirPR сосудистая реакция при введении АЦХ

(увеличение скорости кровотока) и L-NAME (снижение скорости кровотока) превосходила таковую у животных, ли-

шенных фармакологической поддержки на 176,2% ($p<0,05$) и 135,5% ($p<0,05$) соответственно (рис. 2).



Примечание. # – статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейсла, $p<0,05$)

* – статистически значимо относительно исходной скорости мозгового кровотока (критерий Ньюмена-Кейсла, $p<0,05$)

Рис. 2. Изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов на фоне коррекции церебральной ишемии исследуемыми соединениями и пирацетамом

У животных, получавших соединение PirB (рис. 2), при оценке вазодилатирующей функции эндотелия сосудов установлено повышение скорости мозгового кровотока в ответ на введение АЦХ и L-аргинина относительно исходного уровня церебрального кровотока данной группы крыс на 26% ($p<0,05$) и 16,2% ($p<0,05$) соответственно, при этом в ответ на введение L-NAME статистически значимых изменений скорости мозгового кровотока у животных, которым вводили PirB не установлено. Следует отметить, что сосудистый ответ на введение АЦХ у крыс, получавших PirB, был выше, а при введении L-аргинина соответственно ниже такового у НК группы животных на 156,4% ($p<0,05$) и 157,7% ($p<0,05$).

При применении у крыс соединения PirA скорость церебрального кровотока в ответ на введение АЦХ увеличилась на 23,4% ($p<0,05$) в сравнении с исходным показателем данной группы животных. При введении L-аргинина уровень мозгового кровотока увеличился на 19,4% ($p<0,05$). При этом сосудистая реакция в ответ на введение АЦХ и L-NAME у животных, которым вводили соединение PirA, была выше аналогичной у НК группы крыс на 130,9% ($p<0,05$) и 114,5% ($p<0,05$) соответственно. В то же время у крыс, которым вводили соединение PirA, при введении L-NAME скорость мозгового кровотока статистически значимо в сравнении с исходным уровнем церебрального кровотока не изменилась.

Несмотря на значительные успехи ангионеврологии ишемический инсульт остается одной из основных медико-социально-экономических проблем современного здравоохранения [16]. Существующие на сегодняшний день стратегии лечения ишемического инсульта предусматривают, прежде всего, тромболитическую терапию, направленную на реканализацию окклюзированного сосуда. Помимо реперфузионного воздействия методы лечения ишемического инсульта предусматривают назначение, как правило, в постышемическом периоде заболевания церебропротекторных средств, к числу которых относятся рацетамы [17]. Рацетамы – производные 2-пирролидона обладают обширным спектром фармакологической активностью, включающей в себя ноотропное, кардиотропное, антиоксидантное действие. Результаты проведенного исследования показывают, что новые производные 2-пирролидона под шифрами PirPR, PirA и PirB в условиях церебральной ишемии, оказывают положительное влияние на уровень кровоснабжения головного мозга и функциональное состояние эндотелия сосудов, выражаемое в восстановлении вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия. При этом изучаемые соединения проявляли эквивалентную терапевтическую эффективность с референтным препаратом – пирацетамом. Сохранение эндотелиальной функции на фоне применения рацетамов может быть связано с восстановлением активности митохондрий эндотелиальной сосудистой выстилки [18], и как, следствие нормализацией энергообеспечения клеточной активности, уменьшением апоптоза и десквамации эндотелия [19]. Кроме того, наличие антиоксидантной активности у производных 2-пирролидона [20] также может способствовать восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, за счет уменьшения цитотоксического действия пероксонитрита [21].

Выводы

1. В ходе исследования установлено, что применение новых производных 2-пирролидона под шифрами PirPR, PirA и PirB способствовало увеличению скорости мозгового кровотока по отношению к животным, лишенным фармакологической поддержки на 39,3% ($p < 0,05$), 33,9% ($p < 0,05$) и 23,4% ($p < 0,05$) соответственно, что было сопоставимо с эффектом препарата сравнения – пирацетама.

Применение соединений PirPR, PirA и PirB в условиях ишемии головного мозга способствовало восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, что нашло отражение в восстановлении вазореактивности к действию АЦХ и L-NAME, а также снижению проявления феномена «L-аргинового парадокса», что делает данные соединения перспективными объектами для дальнейшего изучения с целью создания церебропротекторных средств с эндотелиотропным действием.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Финансирование. Бюджет ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, написание рукописи и ее редактирование – Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В.

Проведение экспериментальной части работы, сбор и статистическая обработка данных – Сосновская А.В., Поздняков Д.И.

Синтез и подтверждение структуры исследуемых веществ – Чиряпкин А.С., Кодониди И.П.

Литература

1. Famakin BM. The Immune Response to Acute Focal Cerebral Ischemia and Associated Post-stroke Immunodepression: A Focused Review // *Aging and Disease*. 2014. Vol. 5, №5. P. 307-326. doi:10.14336/AD.2014.0500307
2. ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире // Информационный бюллетень. 2018. Доступно по: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death. Ссылка активна на 20.05.19.
3. Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Мусиенко Ю.И. Основные патофизиологические механизмы ишемии головного мозга // *Медицинские новости*. 2008. №1. С. 7-13.
4. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 125, №1. P. 200-220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046
5. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И., и др. Влияние соединения АТАСЛ и препарата Б-40 на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях его фокальной ишемии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017. Т. 80, №2. С. 16-20.
6. Hu X., De Silva T.M., Chen J., et al. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke // *Circulation Research*. 2017. Vol. 120, №3. P. 449-471. doi:10.1161/CIRCRESA-NA.116.308427
7. Воронков А.В., Поздняков Д.И. Нарушение антитромботической функции эндотелия сосудов и некоторых параметров плазменного гемостаза на фоне фокальной ишемии головного мозга и их коррекция 4-гидрокси-3,5-дигретбутил коричной кислотой // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017. №2(70). С. 73-78. doi:10.25555/THR.2017.2.0788
8. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Золотых Д.С. Влияние соединения АТАСЛ на противовоспалительный потенциал эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях экспериментальной ишемии // *Вестник фармации*. 2018. №1(79). С. 65-68.
9. Poggesi A., Pasi M., Pescini F., et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016. Vol. 36, №1. P. 72-94. doi:10.1038/jcbfm.2015.116
10. Берестовицкая В.М., Тюренок И.Н., Васильева О.С., и др. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. СПб.: ЦНИТ «Астерион»; 2016. С. 278.
11. Li W., Liu H., Jiang H., et al. (S)-Oxiracetam is the Active Ingredient in Oxiracetam that Alleviates the Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, №1. P. e10052. doi:10.1038/s41598-017-10283-4
12. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А., и др. Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза // *Фармация и фармакология*. 2019. Т. 7, №1. С. 20-31. doi:10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31
13. Keil U., Scherping I., Hauptmann S., et al. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress // *British Journal of Pharmacology*. 2006. Vol. 147, №2. P. 199-208. doi:10.1038/sj.bjp.0706459
14. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И., и др. Влияние флавоноидов: гесперидина и паутелина на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга экспериментальных животных на фоне его фокальной ишемии // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2017. №19(268). С. 186-194.
15. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Нарингин и апигенин улучшают вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга экспериментальных животных на фоне его фокальной ишемии // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016. №2(58). С. 111-114.
16. Chen F., Qi Z., Luo Y., et al. Non-pharmaceutical therapies for stroke: mechanisms and clinical implications // *Progress in Neurobiology*. 2014. Vol. 115. P. 246-269. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.12.007
17. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. Vol. 45, №12. P. 3754-3832. doi:10.1161/STR.0000000000000046
18. Stockburger C., Miano D., Pallas T., et al. Enhanced Neuroplasticity by the Metabolic Enhancer Piracetam Associated with Improved Mitochondrial Dynamics and Altered Permeability Transition Pore Function // *Neural Plasticity*. 2016;2016:e20168075903. doi:10.1155/2016/8075903
19. Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016. Vol. 1862, №5. P. 915-925. doi:10.1016/j.bbadis.2016.01.015
20. Zaitone S.A., Abo-Elmatty D.M., Elshazly S.M. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats // *Indian Journal of Pharmacology*. 2012. Vol. 44, №6. С. 774-779. doi:10.4103/0253-7613.103300
21. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant // *The Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288, №37. P. 26464-26472. doi:10.1074/jbc.R113.472936

References

1. Famakin BM. The Immune Response to Acute Focal Cerebral Ischemia and Associated Post-stroke Immunodepression: A Focused Review. *Aging and Disease*. 2014;5(5):307-26. doi:10.14336/AD.2014.0500307

2. WHO. The top 10 causes of death. *Newsletter* 2018. Available at: www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death. Accessed: 2019 May 20. (In Russ).
3. Nechipurenko NI, Pashkovskaja ID, Musienko JuI. Osnovnye patofiziologicheskie mehanizmy ishemii golovnogogo mozga. *Medicinskie Novosti*. 2008;(1): 7-13. (In Russ).
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;125(1):200-20. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046
5. Voronkov AV, Oganessian ET, Pozdnyakov DI, et al. Effects of ATACL Compound and B-40 Preparation on Vasodilatory and Antithrombotic Cerebrovascular Endothelial Function in Rats with Focal Ischemia. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(2):16-20. (In Russ).
6. Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circulation Research*. 2017;120(3):449-71. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308427
7. Voronkov AV, Pozdnyakov DI. Disturbances of antithrombotic vascular endothelial function and some plasma hemostatic parameters at focal cerebral ischemia and their correction by 4-hydroxy-3,5-ditretbutyl cinnamic acid. *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2017;(2(70)):73-8. (In Russ). doi:10.25555/THR. 2017.2.0788
8. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Zolotych DS. Effect of 4-hydroxy-3,5-ditretbutyl cinnamic acid compound on anti-inflammatory capacities of endothelium of cerebral vessels in rats under conditions of experimental cerebral ischemia. *Vestnik Farmacii*. 2018;(1(79)):65-8. (In Russ).
9. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016;36(1):72-94. doi:10.1038/jcbfm.2015.116
10. Berestovickaja VM, Tjurenkov IN, Vasil'eva OS, et al. Racetamy: metody sinteza i biologicheskaja aktivnost'. Saint-Petersburg: CSIT «Asterion»; 2016. P. 278. (In Russ).
11. Li W, Liu H, Jiang H, et al. (S)-Oxiracetam is the Active Ingredient in Oxiracetam that Alleviates the Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):e10052. doi:10.1038/s41598-017-10283-4
12. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Nigaryan SA, et al. Evaluation of the mitochondria respirometric function in the conditions of pathologies of various genes. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(1):20-31. (In Russ). doi:10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31
13. Keil U, Scherping I, Hauptmann S, et al. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147(2):199-208. doi:10.1038/sj.bjp.0706459
14. Voronkov AV, Oganessian ET, Pozdnyakov DI, et al. The influence of flavonoids: hesperidin and patuletin on the vasodilating function of endothelium of cerebral vessels in experimental animals on the background of its focal ischemia. *Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia*. 2017;(19(268)):186-94. (In Russ).
15. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Mamleev AV. Narigin and apigenin improve endothelial vasodilator function of brain vessels in experimental animals with focal ischemia. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;(2(58)):111-4. (In Russ).
16. Chen F, Qi Z, Luo Y, et al. Non-pharmaceutical therapies for stroke: mechanisms and clinical implications. *Progress in Neurobiology*. 2014;115: 246-69. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.12.007
17. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832. doi:10.1161/STR.0000000000000046
18. Stockburger C, Miano D, Pallas T, et al. Enhanced Neuroplasticity by the Metabolic Enhancer Piracetam Associated with Improved Mitochondrial Dynamics and Altered Permeability Transition Pore Function. *Neural Plasticity*. 2016;2016: e8075903. doi:10.1155/2016/8075903
19. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1862(5):915-25. doi:10.1016/j.bbadis.2016.01.015
20. Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Elshazly SM. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2012;44(6):774-9. doi:10.4103/0253-7613.103300
21. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013; 288 (37):26464-72. doi:10.1074/jbc.R113.472936

Информация об авторах [Authors Info]

Воронков Андрей Владиславович – д.м.н., доц. зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация.

SPIN: 2749-5019, ORCID ID: 0000-0001-6638-6223.

Andrey V. Voronkov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation.

SPIN: 2749-5019, ORCID ID: 0000-0001-6638-6223.

***Поздняков Дмитрий Игоревич** – к.фарм.н., ст. преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация. e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

SPIN: 6764-0279, ORCID ID: 0000-0003-0889-7855.

Dmitry I. Pozdnyakov – MD, PhD, Senior Teacher of the Department of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation. e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

SPIN: 6764-0279, ORCID ID: 0000-0003-0889-7855.

Сосновская Анастасия Викторовна – студент 4 курса фармацевтического факультета, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация.

ORCID: 0000-0002-5037-994X.

Anastasia V. Sosnovskaya – IV year Student of Pharmaceutical Faculty, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation.

ORCID: 0000-0002-5037-994X.

Чиряпкин Алексей Сергеевич – студент 5 курса фармацевтического факультета, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация.

SPIN: 9719-3320, ORCID: 0000-0001-8207-2953.

Aleksey S. Chiryapkin – V year Student of Pharmaceutical Faculty, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation.

SPIN: 9719-3320, ORCID: 0000-0001-8207-2953.

Кодониди Иван Панайотович – д.фарм.н., профессор кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация.

SPIN: 2751-7230, ORCID: 0000-0002-4889-1426.

Ivan P. Kodonidi – PhD in Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Organic Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation.

SPIN: 2751-7230, ORCID: 0000-0002-4889-1426.

Мамлеев Андрей Викторович – к.фарм.н., ст. преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация.

SPIN: 9279-3540, ORCID: 0000-0001-9657-2246.

Andrey V. Mamleev – PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Teacher of the Department of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation.

SPIN: 9279-3540, ORCID: 0000-0001-9657-2246.

Цитировать: Воронков А.В., Поздняков Д.И., Сосновская А.В., Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Мамлеев А.В. Влияние новых производных 2-пирролидона на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов в условиях экспериментальной церебральной ишемии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №1. С. 53-62. doi:10.23888/HMJ20208153-62

To cite this article: Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Sosnovskaya AV, Kodonidi IP, Chiryapkin AS, Mamleev AV. Influence of new 2-pyrrolidone derivatives to change vasodilative function of vascular endothelium in experimental cerebral ischemia. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(1):53-62. doi:10.23888/HMJ20208153-62

Поступила / Received: 28.08.2019
Принята в печать / Accepted: 02.03.2020