



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/343 (2021.02); A61P 9/10 (2021.02); C07D 307/91 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2019134302, 25.10.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.10.2019

Дата регистрации:
29.04.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.10.2019

(43) Дата публикации заявки: 26.04.2021 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 29.04.2021 Бюл. № 13

Адрес для переписки:

125315, Москва, ул. Балтийская, 8, ФГБНУ
"НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"

(72) Автор(ы):

Мирзоян Рубен Симонович (RU),
Ганьшина Тамара Сергеевна (RU),
Курза Елена Владимировна (RU),
Курдюмов Илья Николаевич (RU),
Турилова Антонина Ивановна (RU),
Жмуренко Людмила Михайловна (RU),
Масленников Денис Вадимович (RU),
Ковалев Георгий Иванович (RU),
Васильева Екатерина Васильевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
"Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Литвинова С. А. и др.

"Нейропротективные свойства производного
фурана-соединения ГИЖ-276 на модели
геморрагического инсульта",
Фармакокинетика и фармакодинамика, 2016,
N3 стр.31-33. Ивашев М.Н., Чуклин Р.Е.
"ВЛИЯНИЕ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ
НА СИСТЕМУ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ", Фармация и
фармакология, 2013, N1, с. 44-48. WO
2006129318 A2, 07.12.2006. (см. прод.)

(54) СРЕДСТВО, УЛУЧШАЮЩЕЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МОЗГА

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению О-(4-циннамоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо [b,d]фуран-1(2H)-она (C₂₁H₂₁NO₃) - ГИЖ-272 в качестве средства для лечения нарушений мозгового кровообращения. ГИЖ-272 способен улучшать кровоснабжение мозга на модели глобальной преходящей ишемии. В условиях модели геморрагического инсульта соединение также увеличивает кровоток в коре мозга крыс. Соединение обладает выраженной

цереброваскулярной противоишемической активностью, не уступающей по силе мексидолу и превосходящей по длительности действия нимодипин. Кроме того, ГИЖ-272 не вызывает понижения уровня артериального давления, чем выгодно отличается от мексидола и нимодипина. Соединение одновременно проявляет цереброваскулярные и противосудорожные свойства и может быть полезным как при лечении пациентов с цереброваскулярными

заболеваниями, которые сочетаются или осложняются судорожными проявлениями, так и у пациентов с судорожными расстройствами,

которые сопровождаются нарушениями мозгового кровообращения. 4 табл, 2 пр., 2 ил.

(56) (продолжение):

Воронина Т.А. и др. "Противосудорожное действие производного 4-бензоил-пиридина (ГИЖ-298) на пароксизмальную активность в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированной очаговой эпилепсией на первой стадии формирования эпилептической системы", ФАРМАКОКИНЕТИКА и фармакодинамика, N2. 2016, стр. 37-39. RU 2643091 C2, 31.01.2018.

RU 2 7 4 7 2 0 2 C 2

RU 2 7 4 7 2 0 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 307/91 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/343 (2021.02); A61P 9/10 (2021.02); C07D 307/91 (2021.02)

(21)(22) Application: 2019134302, 25.10.2019

(24) Effective date for property rights:
25.10.2019Registration date:
29.04.2021

Priority:

(22) Date of filing: 25.10.2019

(43) Application published: 26.04.2021 Bull. № 12

(45) Date of publication: 29.04.2021 Bull. № 13

Mail address:

125315, Moskva, ul. Baltijskaya, 8, FGBNU "NII
farmakologii imeni V.V. Zakusova"

(72) Inventor(s):

Mirzoyan Ruben Simonovich (RU),
Ganshina Tamara Sergeevna (RU),
Kurza Elena Vladimirovna (RU),
Kurdyumov Ilya Nikolaevich (RU),
Turilova Antonina Ivanovna (RU),
Zhurenko Lyudmila Mikhajlovna (RU),
Maslennikov Denis Vadimovich (RU),
Kovalev Georgij Ivanovich (RU),
Vasileva Ekaterina Vasilevna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
nauchnoe uchrezhdenie
"Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii
imeni V.V. Zakusova" (RU)

(54) DRUG FOR IMPROVING BLOOD SUPPLY OF ISCHEMIZED BRAIN

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: invention relates to the use of O-(4-cinnamoyl)oxime 3,4,6,7,8,9-hexahydrodibenzo [b, d] furan-1 (2H) -one (C₂₁H₂₁NO₃) - GIZH-272 as a treatment cerebral circulation disorders. GIZH-272 is able to improve blood supply to the brain in the model of global transient ischemia. In a hemorrhagic stroke model, the compound also increases blood flow in the rat cerebral cortex. The compound has a pronounced cerebrovascular anti-ischemic activity, not inferior in strength to mexidol and exceeding the duration of action

of nimodipine. In addition, GIZH-272 does not lower blood pressure, which compares favorably with Mexidol and Nimodipine.

EFFECT: compound simultaneously exhibits cerebrovascular and anticonvulsant properties and can be useful both in treatment of patients with cerebrovascular diseases, which are combined or complicated by convulsive manifestations, and in patients with convulsive disorders, which are accompanied by cerebrovascular accidents.

1 cl, 4 tbl, 2 ex, 2 dwg

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармакологии, и касается нового применения известного вещества -О-(4-циннамоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[b,d]фуран-1(2H)-она ($C_{21}H_{21}NO_3$) - ГИЖ-272 - для лечения нарушений мозгового кровообращения. Рассматриваемое вещество - О-(4-циннамоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[b,d]фуран-1(2H)-она ($C_{21}H_{21}NO_3$) - ГИЖ-272 (20 мг/кг) обладает выраженным противосудорожным действием преимущественно в отношении «больших» (Grantmal) судорожных припадков, моделируемых МЭШ, устраняя тоническую фазу первично-генерализованных судорог и защищая животных от гибели [Кутепова И.С., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Мокров Г.В., Жмуренко Л.М. Противосудорожная активность производных дибензофурана в эксперименте. Эксперим. и клин. фармакол. - 2019, 82 (8), 3-8].

Нарушения мозгового кровообращения занимают одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения Российской Федерации и других стран. Основной стратегией лечения пациентов с цереброваскулярными расстройствами является восстановление кровоснабжения пораженной области мозга для быстрого поступления кислорода и глюкозы в ткань мозга. На это указывает высокая эффективность реперфузионной терапии, включающей в себя комбинацию системного тромболитика и механической тромбэктомии с использованием стентов ретриверов. В медицинской практике при лечении цереброваскулярных заболеваний широко применяются мексидол [Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС Москва. Изд-во Института биомедицинской химии РАМН. - 1995, 52.; Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2018, 12(3), 30-39] и нимодипин [Kiris T., Zhang J.H. Cerebral vasospasm. New strategies in research and treatment. Acta neurochirurgica. Springer. - 2008, Supp. 104, 450]. Оба препарата, наряду с увеличением мозгового кровообращения, снижают также уровень артериального давления. Это обстоятельство существенно ограничивает применение указанных препаратов у пациентов с исходно невысокой величиной артериального давления. В таких случаях клиницистам необходимы вещества, которые не обладают гипотензивной активностью. Поэтому актуальной задачей современной фармакологии является поиск соединений, обладающих выраженной цереброваскулярной активностью и лишенных гипотензивного эффекта.

Задачей изобретения является изучение цереброваскулярной активности указанного вещества. В результате поиска по источникам патентной и научной информации не выявлено сведений о применении О-(4-циннамоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[b,d]фуран-1(2H)-она ($C_{21}H_{21}NO_3$) - ГИЖ-272 в качестве средства для лечения цереброваскулярных заболеваний. Применение этого соединения в качестве средства, улучшающего кровоснабжение ишемизированного мозга, предложенное авторами, установлено впервые.

Сущность настоящего изобретения заключается в выявлении возможности применения ГИЖ-272 для лечения нарушений мозгового кровообращения. Технический результат изобретения - расширение арсенала средств, проявляющий выраженную цереброваскулярную активность при отсутствии гипотензивного эффекта и поясняется следующими примерами.

Для оценки эффектов заявляемого соединения были использованы базисные сертифицированные методики, рекомендуемые Фармакологическим комитетом МЗ

РФ для исследования веществ, обладающих цереброваскулярным и противоишемическим эффектами [Мирзоян Р.С., Плотников М.Б., Ганьшина Т.С., Топчян А.В., Чернышева Г.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М., Издание ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, Гриф и К. - 2012, 480-487].

Опыты выполнены на 58 наркотизированных (хлоралгидрат 350-400 мг/кг или уретан 1,4 г/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах массой 250-300 г (питомник "Столбовая"), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму.

Фармакологическая активность заявляемого соединения изучена в сравнении с препаратами-аналогами по действию - мексидолом, который проявляет наиболее выраженную цереброваскулярную активность в дозе 200 мг/кг при внутривенном введении [Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мексидола. Эксперим. и клин. фармакол., 2010, 73 (10), 11-13; Курдюмов И.Н., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курза Е.В., Горбунов А.А., Мирзоян Р.С. Влияние мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на церебральную гемодинамику при геморрагическом и ишемическом поражениях мозга / Эксперим. и клин. фармакол.- 2019, 82(2), 3-6. DOI: 10.30906/0869-2019-82-2-3-6] и нимодипином, который проявляет наиболее выраженные цереброваскулярные свойства в дозе 0,03 мг/кг внутривенно [Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Боро Р.С. Влияние противоишемической комбинации и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта Эксперим. и клин. фармакол. - 2008, 71(2), 17-20; Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Эксперим. и клин. фармакол.- 2014; 77(3), 3-8].

Эксперименты выполнены с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утвержденными Этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животные были разделены на следующие экспериментальные группы: 1 - изучение влияния ГИЖ-272 на локальный мозговой кровоток и артериальное давление крыс в условиях глобальной преходящей ишемии (n=9); 2 - изучение влияния мексидола на локальный мозговой кровоток и артериальное давление крыс в условиях глобальной преходящей ишемии (n=10); 3 - изучение влияния нимодипина на локальный мозговой кровоток и артериальное давление крыс в условиях глобальной преходящей ишемии (n=10); 4 - изучение влияния ГИЖ-272 на локальный мозговой кровоток и артериальное давление крыс в условиях модели геморрагического инсульта (n=10); 5 - изучение влияния мексидола на локальный мозговой кровоток и артериальное давление крыс в условиях модели геморрагического инсульта (n=10); 6 - изучение влияния нимодипина на локальный мозговой кровоток и артериальное давление крыс в условиях модели геморрагического инсульта (n=9).

Состояние мозгового кровообращения оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии в теменной области коры головного мозга крыс с использованием флоуметра ALF-21 фирмы "TransonicSystemInc." (США). Данные локального мозгового кровотока представлены в условных единицах, т.к. прибор обеспечивает количественную регистрацию показателей кровотока относительно исходных величин. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы

«БИОРАК» США, соединенном с персональным компьютером. Исследуемые вещества растворяли в дистиллированной воде и вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для дальнейшей обработки данных использовали непараметрический двухвыборочный знаково-ранговый критерий Вилкоксона для связанных выборок, для несвязанных выборок - критерий Манна-Уитни. Средние данные в тексте представлены в виде медианы. Уровень достоверности $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Пример 1

Влияние соединения ГИЖ-272 на церебральную гемодинамику у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии в сравнении с мексидолом и нимодипином

Модель ишемии мозга

Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40-50 мм рт.ст. методом кровопускания и последующей реинфузией.

Результаты

Исследовалось влияние соединения ГИЖ-272, а также мексидола и нимодипина на локальный кровоток в коре большого мозга в условиях глобальной преходящей ишемии.

Опыты показали, что ГИЖ-272 в дозе 10 мг/кг при внутривенном введении сразу после введения вызывает снижение мозгового кровотока на фоне сниженного давления. При увеличении дозы соединения до 60 мг/кг с 10 мин после его введения наблюдается постепенное увеличение кровотока, которое к 30 мин составляет в среднем 60% от исходного уровня. Затем уровень мозгового кровотока постепенно снижается и к концу эксперимента (90 мин) составляет 26% (табл. 1). Уровень артериального давления в этих опытах не претерпевает существенных изменений (табл. 2).

В опытах же на крысах после глобальной преходящей ишемии мексидол в дозе 200 мг/кг при внутривенном введении вызывает постепенное увеличение локального кровотока в теменной области коры мозга, которое к 90 минуте составляет 43%. Уровень артериального давления под влиянием препарата в этих условиях через 10 минут немного снижается, к 20 минуте восстанавливается и до конца эксперимента практически не меняется.

У крыс в условиях ишемического поражения мозга нимодипин в дозе 0,03 мг/кг в/в также вызывает увеличение локального мозгового кровотока сразу после введения в среднем на 44,3% на фоне снижения артериального давления в среднем на 39,6%. Через 10 минут цереброваскулярный эффект нимодипина ослабляется, составляя в среднем 17,3%, а уровень артериального давления остается пониженным до конца эксперимента (90 мин).

Таким образом, ГИЖ-272 по силе цереброваскулярного эффекта не уступает мексидолу и нимодипину, а по длительности эффекта существенно превосходит нимодипин. ГИЖ-272 выгодно отличается от мексидола и нимодипина тем, что в условиях ишемии мозга соединение не снижает уровень артериального давления. Следовательно, ГИЖ-272 оказывает избирательное сосудорасширяющее воздействие на сосуды мозга. Результаты сравнительного изучения влияния ГИЖ-272, мексидола и нимодипина на локальный мозговой кровоток у крыс, подвергнутых глобальной преходящей ишемии, представлены на фиг. 1.

Табл. 1. Влияние ГИЖ-272 (60 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток (ЛМК в условных единицах-у.е. и % к фону) наркотизированных крыс после глобальной преходящей ишемии

№ оп.	ЛМК Фон 1 Ф1	ЛМК после ишемии		ЛМК после реперфузии		ЛМК 40 мин после реперфузии Фон2 Ф2		ЛМК 10 мин после ГИЖ-272		ЛМК 20 мин после ГИЖ-272		ЛМК 30 мин после ГИЖ-272		ЛМК 40 мин после ГИЖ-272		ЛМК 50 мин после ГИЖ-272		ЛМК 60 мин после ГИЖ-272		ЛМК 70 мин после ГИЖ-272		ЛМК 80 мин после ГИЖ-272		ЛМК 90 мин после ГИЖ-272	
		у.е.	% изм. к ф1	у.е.	% изм. к ф1	у.е.	% изм. к ф1	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2	у.е.	% изм. к ф2
1	46	3	93,5	60	30,4	15	-67,4	19	26,7	18	20,0	28	86,7	22	46,7	17	13,3	14	-6,7	14	-6,7	13	-13,3	11	-26,7
2	29	8	72,4	52	79,3	27	-6,9	48	77,8	52	92,6	44	63,0	46	70,4	44	63,0	28	3,7	37	37,0	34	25,9	34	25,9
3	11	2	81,8	25	127,3	9	-18,2	9	0,0	18	100,0	16	77,8	16	77,8	17	88,9	17	88,9	16	77,8	16	77,8	16	77,8
4	40	10	75,0	60	50,0	31	-22,5	32	3,2	33	6,5	32	3,2	32	3,2	31	0,0	33	6,5	32	3,2	31	0,0	28	-9,7
5	24	5	79,2	55	129,2	18	-25,0	19	5,6	19	5,6	22	22,2	22	22,2	20	11,1	19	5,6	20	3,2	20	0,0	19	-5,6
6	29	8	72,4	49	69,0	27	-6,9	29	7,4	36	33,3	45	66,7	41	51,9	33	22,2	35	29,6	35	29,6	34	25,9	33	22,2
7	19	6	68,4	24	26,3	10	-47,4	12	20,0	13	30,0	16	60,0	16	60,0	15	50,0	16	60,0	15	50,0	17	70,0	21	110,0
8	31	4	87,1	57	83,9	20	-35,5	20	0,0	21	5,0	22	10,0	29	45,0	29	45,0	31	55,0	27	35,0	28	40,0	30	50,0
9	16	5	68,8	24	50,0	15	-6,3	15	0,0	15	0,0	16	6,7	18	20,0	28	86,7	29	93,3	28	86,7	26	73,3	24	60,0
Мед.	29	5#	-75	52#	69	18#	-22,5	19*	5,6	19*	20	22*	60	22*	46,7	28*	45	28	29,6	27*	35	26*	26	24*	26

Ф1- фон1 –контрольная величина ЛМК до глобальной преходящей ишемии

Ф2 – фон2 контрольная величина ЛМК после ишемического поражения мозга контроль до введения препарата

#- $P \leq 0,05$ к Ф1 *- $P \leq 0,05$ к Ф2

Табл. 2. Влияние ГИЖ-272(60 мг/кг, в/в) на артериальное давление (АД в мм рт. ст. и % к фону) наркотизированных крыс после глобальной преходящей ишемии

№ оп.	АД Фон 1 Ф1	АД после ишемии		АД реперфузия		АД 40 мин после реперфузии Фон2 Ф2		АД 10 мин после ГИЖ-272		АД 20 мин после ГИЖ-272		АД 30 мин после ГИЖ-272		АД 40 мин после ГИЖ-272		АД 50 мин после ГИЖ-272		АД 60 мин после ГИЖ-272		АД 70 мин после ГИЖ-272		АД 80 мин после ГИЖ-272		АД 90 мин после ГИЖ-272	
		мм. рт. ст.	% изм. к ф1	мм. рт. ст.	% изм. к ф1	мм. рт. ст.	% изм. к ф1	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2	мм. рт. ст.	% изм. к ф2
1	102	30	-70,6	93	-8,8	84	-17,6	134	59,5	135	60,7	123	46,4	112	33,3	90	7,1	84	0,0	81	-3,6	78	-7,1	76	-9,5
2	96	51	-46,9	116	20,8	90	-6,3	89	-1,1	84	-6,7	80	-11,1	85	-5,6	84	-6,7	90	0,0	88	-2,2	87	-3,3	92	2,2
3	68	33	-51,5	82	20,6	55	-19,1	61	10,9	67	21,8	70	27,3	74	34,5	70	27,3	73	32,7	71	29,1	68	23,6	66	20,0
4	74	51	-31,1	79	6,8	67	-9,5	86	28,4	87	29,9	86	28,4	83	23,9	84	25,4	84	25,4	85	26,9	82	22,4	71	6,0
5	82	45	-45,1	115	40,2	76	-7,3	87	14,5	88	15,8	90	18,4	91	19,7	89	17,1	87	14,5	90	18,4	92	21,1	95	25,0
6	80	58	-27,5	85	6,3	75	-6,3	73	-2,7	74	-1,3	77	2,7	77	2,7	84	12,0	95	26,7	93	24,0	92	22,7	90	20,0
7	109	74	-32,1	93	-14,7	91	-16,5	81	-11,0	80	-12,1	86	-5,5	81	-11,0	83	-8,8	82	-9,9	77	-15,4	79	-13,2	78	-14,3
8	90	53	-41,1	91	1,1	64	-28,9	64	0,0	66	3,1	75	17,2	65	1,6	61	-4,7	70	9,4	69	7,8	59	-7,8	60	-6,3
9	84	46	-45,2	89	6,0	80	-4,8	82	2,5	83	3,8	81	1,3	79	-1,3	78	-2,5	76	-5,0	75	-6,3	74	-7,5	71	-11,3
Мед.	84	51#	-45	91	6,3	76#	-9,5	82	2,5	83	3,8	81	17,2	81	2,7	84	7,1	84	9,4	81	7,8	79	-3,3	76	2,2

Ф1- фон1 –контрольная величина АД до глобальной преходящей ишемии

Ф2 – фон2 контрольная величина АД после ишемического поражения мозга - контроль до введения препарата

#- $P \leq 0,05$ к Ф1

Пример 2

Влияние соединения ГИЖ-272 в сравнении с мексидолом и нимодипином на церебральную гемодинамику у крыс в условиях модели геморрагического инсульта

Модель геморрагического инсульта

Для моделирования геморрагического инсульта у наркотизированных крыс в стереотаксической установке при помощи специального устройства (мандрен-нож) осуществляли деструкцию мозговой ткани в области внутренней капсулы, с последующим (через 2-3 мин) введением в зону повреждения артериальной крови, взятой из бедренной артерии животного (0,1 мл). Локальный мозговой кровоток регистрировали в контралатеральном полушарии в симметричной поврежденной зоне с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21.

Результаты

Геморрагическое поражение внутренней капсулы мозга вызывает значительное снижение уровня кровотока в коре большого мозга крыс как в ипсилатеральном, так и в контралатеральном полушариях. Снижение локального мозгового кровотока через 30 минут после поражения составляет в среднем 27% от исходного уровня, затем кровоток продолжает понижаться и к 90 мин составляет 40% от контрольного уровня. После геморрагического поражения мозга наблюдается постепенное небольшое снижение артериального давления, которые к 90 минуте в среднем составляет 12% от исходного уровня. Отсутствие прямой связи между изменениями мозгового кровотока

и артериального давления свидетельствует о том, что ослабление кровоснабжения мозга обусловлено значительной констрикторной реакцией церебральных сосудов. Изучаемые вещества вводили через 30 минут после проведения процедуры геморрагического повреждения.

5 Проведенные опыты позволили установить, что ГИЖ-272 в дозе 60 мг/кг в условиях модели геморрагического инсульта сразу же после введения вызывает медленно развивающееся увеличение мозгового кровотока, которое к 60 мин наблюдения составляет 17% (табл. 3) и продолжает оставаться на этом уровне до конца эксперимента (90 мин). При этом артериальное давление к 10 мин снижается на 3%, затем оно медленно
10 восстанавливается и к 80-90 мин возрастает на 4% от исходного уровня. (табл. 4). Необходимо подчеркнуть, что ГИЖ-272 в условиях геморрагического поражения мозга увеличивает мозговое кровообращение в меньшей степени, чем в условиях ишемического поражения мозга (60%, $p<0,05$).

Мексидол в дозе 200 мг/кг при внутривенном введении наркотизированным крысам
15 при моделировании геморрагического инсульта вызывает постепенное увеличение локального кровотока в коре мозга крыс, которое к 60 мин после введения препарата в среднем составляет 20% от исходного уровня. Уровень артериального давления при этом снижается на 10% к 10 мин, а затем постепенно восстанавливается и к 40 минуте достигает исходного уровня. Важно заметить, что мексидол в условиях глобальной
20 преходящей ишемии мозга увеличивает мозговой кровоток на 43% ($p<0,05$), т.е. намного сильнее, чем при геморрагическом поражении мозга.

Нимодипин (0,03 мг/кг, в/в) у животных после геморрагического поражения мозга к 10 минуте после введения вызывает небольшое усиление локального кровотока в среднем на 10,3%, который продолжает оставаться повышенным до 30 минуты, затем
25 кровоток немного снижается и к 60 мин достигает исходного уровня. Артериальное давление сразу же после введения препарата понижается на 13%, которое через 10 минут восстанавливается и не претерпевает существенных изменений до конца эксперимента. В условиях глобальной преходящей ишемии нимодипин в той же дозе сразу же после введения в большей степени увеличивает мозговой кровоток, чем в
30 условиях геморрагии (44,3%; $p<0,05$).

Таким образом, ГИЖ-272, так же как и мексидол, и нимодипин, увеличивает мозговое кровообращение в условиях геморрагического поражения мозга в меньшей степени, чем при ишемическом поражении. По силе и продолжительности цереброваскулярного эффекта при геморрагическом поражении мозга ГИЖ-272 превосходит нимодипин и
35 не уступает мексидолу. Необходимо подчеркнуть, что ГИЖ-272 в этих условиях не вызывает понижения уровня артериального давления, чем выгодно отличается от мексидола и нимодипина.

Фиг. 2. иллюстрирует результаты сравнительного изучения влияния ГИЖ-272, мексидола и нимодипина на уровень локального мозгового кровотока у крыс в условиях
40 модели геморрагического инсульта.

Табл. 3. Влияние соединения ГИЖ-272 (60 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток (ЛМК в условных единицах-у.е. и % к фону) у наркотизированных крыс в условиях модели геморрагического инсульта

№ оп.	Фон Ф	Фон через 30 мин после геморрагии Ф1		10мин после введения ГИЖ-272		20мин после введения ГИЖ-272		30мин после введения ГИЖ-272		40мин после введения ГИЖ-272		50мин после введения ГИЖ-272		60мин после введения ГИЖ-272		70мин после введения ГИЖ-272		80мин после введения ГИЖ-272		90мин после введения ГИЖ-272	
	у.е.	у.е.	% к Ф	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1	у.е.	% к Ф1
1	22	16	-27	16	0	15	-6	17	6	17	6	17	6	17	6	17	6	17	6	17	6
2	63	26	-41	28	7	30	13	34	23	42	38	45	42	49	46	50	48	51	49	51	49
3	39	22	-43	22	0	22	0	23	4	24	8	25	12	28	21	30	27	30	27	31	29
4	24	16	-33	15	-6	16	0	16	0	18	11	20	20	20	20	21	24	21	24	20	20
5	44	31	-29	28	-10	29	-6	29	-6	33	6	34	9	34	9	35	11	34	9	34	9
6	33	21	-36	20	-5	23	9	23	9	23	9	24	12	26	19	26	19	26	19	26	19
7	24	15	-37	15	0	15	0	15	0	16	6	16	6	15	0	16	6	16	6	16	6
8	12	8	-33	10	20	11	27	11	27	11	27	11	27	11	27	11	27	11	27	11	27
9	31	22	-29	21	-5	22	0	24	8	24	8	25	12	26	15	26	15	26	15	26	15
10	29	22	-24	22	0	23	4	24	8	24	8	24	8	25	12	25	12	25	12	25	12
Мед	30	21,5#	-33	20,5	0	22	0	23	7	23,5*	8	24*	12	25,5*	17	25,5*	17	25,5*	17	25,5*	17

Ф- фон- ЛМК до процедуры геморрагии является контрольной величиной

Ф1- ЛМК после проведения геморрагического поражения мозга- контроль до введения соединения ГИЖ-272.

#- $P \leq 0,05$ к Ф; *- $P \leq 0,05$ к Ф1

Табл. 4. Влияние соединения ГИЖ-272 (60 мг/кг, в/в) на артериальное давление (АД в мм рт.ст. и % к фону) у наркотизированных крыс в условиях модели геморрагического инсульта

№ оп.	Фон Ф	Фон через 30 мин после геморрагии Ф1		10мин после введения ГИЖ-272		20мин после введения ГИЖ-272		30мин после введения ГИЖ-272		40мин после введения ГИЖ-272		50мин после введения ГИЖ-272		60мин после введения ГИЖ-272		70мин после введения ГИЖ-272		80мин после введения ГИЖ-272		90мин после введения ГИЖ-272	
	мм рт.ст.	мм рт.ст.	% к Ф	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1	мм рт.ст.	% к Ф1
1	81	78	-4	71	-9	68	-13	78	0	79	1	80	3	81	4	80	3	81	4	81	4
2	80	68	-15	66	-3	63	-7	61	-10	58	-15	55	-19	55	-19	55	-19	56	-18	56	-18
3	78	71	-9	68	-4	72	1	71	0	71	0	72	1	73	3	74	4	74	4	74	4
4	79	73	-8	71	-3	72	-1	70	-4	69	-5	70	-4	69	-5	72	-1	74	1	73	0
5	81	73	-10	65	-11	71	-3	75	3	76	4	69	-5	68	-7	70	-4	70	-4	70	-4
6	83	71	-14	62	-13	69	-3	73	3	73	3	74	4	73	3	76	7	76	7	75	6
7	79	76	-4	74	-3	76	0	77	1	77	1	72	-5	76	0	77	1	81	7	81	7
8	76	54	-29	63	17	58	7	56	4	57	6	55	2	55	2	56	4	56	4	60	1
9	80	77	-4	75	-3	72	-6	73	-5	76	-1	81	5	80	4	80	4	80	4	80	4
10	77	69	-10	75	9	74	7	75	9	74	7	73	6	76	10	76	10	76	10	74	7
Мед	79,5	72#	-9,5	69,5#	-3	71,5	-2	73	0,5	73,5	1	72	1,5	73	2,5	75	3,5	75	4	74	4

Ф- фон- АД до процедуры геморрагии является контрольной величиной

Ф1- АД после проведения геморрагического поражения мозга- контроль до введения соединения ГИЖ-272

#- $P \leq 0,05$ к Ф

Заключение

Соединение О-(4-циннамоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[b,d]фуран-1(2Н)-она ($C_{21}H_{21}NO_3$) - ГИЖ-272, зарегистрированное ранее в качестве противосудорожного средства, обладает выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью. Это выражается в том, что соединение в значительной степени увеличивает кровоснабжение мозга в условиях глобальной преходящей ишемии, а также, хотя и в меньшей степени, мозговой кровоток в условиях модели геморрагического инсульта. По силе и длительности цереброваскулярного эффекта соединение не уступает мексидолу, но превосходит нимодипин по длительности эффекта. Соединение в этих условиях не понижает артериальное давление, чем выгодно отличается от мексидола и нимодипина. Это очень важная особенность соединения, так как у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и невысоким уровнем артериального давления гипотензивный эффект препарата существенно ограничивает его применение. Следует также подчеркнуть, что ГИЖ-272 обладает выраженной противосудорожной активностью, т.е. соединение сочетает в себе два положительных свойства - цереброваскулярное и противосудорожное. Эти свойства соединения могут быть полезными и необходимыми как при лечении пациентов с цереброваскулярными

заболеваниями, которые сочетаются или осложняются судорожными проявлениями, так и у пациентов с судорожными расстройствами, которые сопровождаются нарушениями мозгового кровообращения.

Краткое описание чертежей

- 5 Фиг. 1. Влияние ГИЖ-272 (60 мг/кг, в/в), мексидола (200 мг/кг, в/в) и нимодипина (0,03 мг/кг, в/в) на локальный кровоток (в %) в коре большого мозга крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию.

По оси абсцисс - время после введения изучаемых соединений, мин.

- 10 По оси ординат - изменения локального мозгового кровотока в процентах к исходному уровню

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США) и непараметрического критерия «Mann-Whitney-U-test».

- 15 Фиг. 2. Влияние ГИЖ-272 (60 мг/кг), мексидола (200 мг/кг, в/в) и нимодипина (0,03 мг/кг, в/в) на локальный кровоток (в %) в коре большого мозга крыс через 30 мин (Фон) после геморрагического поражения. Контроль - изменения при геморрагическом поражении мозга.

По оси абсцисс - время после введения изучаемых соединений, мин.

По оси ординат - изменения локального мозгового кровотока в процентах к исходному уровню.

- 20 Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США) и непараметрического критерия «Mann-Whitney-U-test».

Литература

1. Кутепова И.С., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Мокров Г.В., Жмуренко Л.М. Противосудорожная активность производных дибензофурана в
25 эксперименте. Эксперим. и клин. фармакол. - 2019, 82 (8), 3-8.
2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС Москва. Изд-во Института биомедицинской химии РАМН. - 1995, 52.
3. Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции
30 когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2018, 12(3), 30-39.
4. Kiris T., Zhang J.H. Cerebral vasospasm. New strategies in research and treatment. Actaneurochirurgica. Springer. - 2008, Supp. 104, 450.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению веществ с
35 фармакологической активностью. М., Гриф и К, 2012, с. 255, с. 485.
6. Мирзоян Р.С., Плотников М.Б., Ганьшина Т.С., Топчян А.В., Чернышева Г.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М., Издание ФГБУ
40 «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, Гриф и К. - 2012, 480-487.
7. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мексидола. Эксперим. и клин. фармакол., 2010, 73 (10), 11-13.
8. Курдюмов И.Н., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курза Е.В., Горбунов А.А.,
45 Мирзоян Р.С. Влияние мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на церебральную гемодинамику при геморрагическом и ишемическом поражениях мозга / Эксперим. и клин. фармакол. - 2019, 82(2), 3-6. DOI: 10.30906/0869-2019-82-2-3-6.

9. Мирзоян Н.Р., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Боро Р.С. Влияние
противоишемической комбинации и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в
условиях модели геморрагического инсульта. Эксперим. и клин. фармакол. - 2008, 71
(2), 17-20.

- 5 10. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярная
фармакология отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Эксперим.
и клин. фармакол. - 2014; 77(3), 3-8.

(57) Формула изобретения

- 10 Применение О-(4-циннамоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[b,d]фуран-1(2H)-
она (C₂₁H₂₁NO₃) - ГИЖ-272 в качестве средства для лечения нарушений мозгового
кровообращения.

15

20

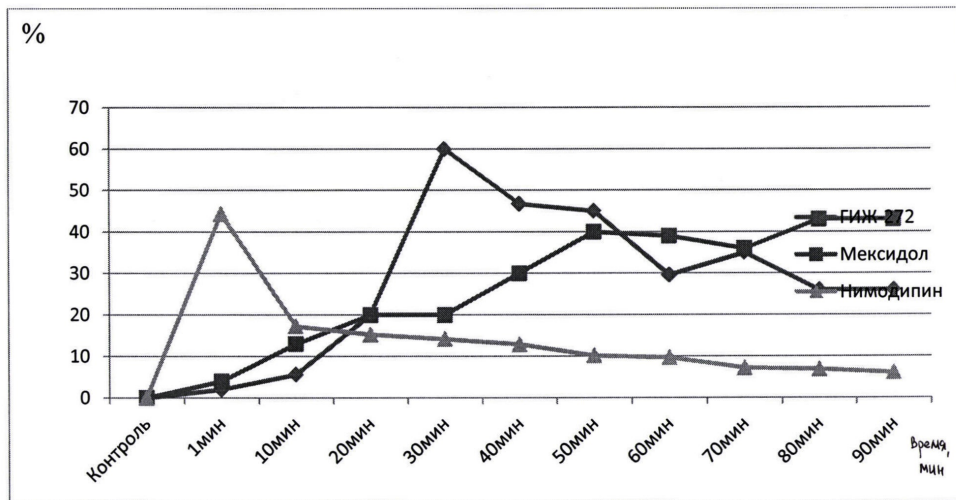
25

30

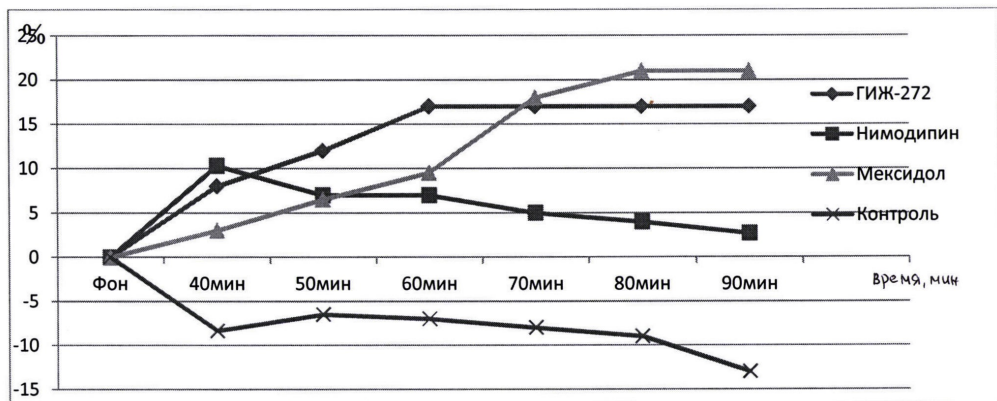
35

40

45



Фиг. 1



Фиг. 2