

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ  
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԱՂԱՄԱԼՅԱՆ ԻՍԿՈՒՀԻ ՀԱՄԼԵՏԻ

ՆԻԿՈՏԻՆՈՒԼ Լ-ՊՐՈԼԻՆԻ ՈՒՂԵՂԱՆՈԹԱՅԻՆ ԷՖԵԿՏՆԵՐԸ ՈՒՂԵՂԻ  
ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՍՈՒՐ ԵՎ ՔՐՈՆԻԿ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ  
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

ԺԴ.00.14 – «Դեղաբանություն» մասնագիտությամբ  
Դեղագործական գիտությունների թեկնածուի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2025

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГЕРАЦИ

АГАМАЛЯН ИСКУИ ГАМЛЕТОВНА

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ НИКОТИНОИЛ Л-ПРОЛИНА ПРИ  
ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ  
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЗГА

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук по специальности  
14.00.14 – «Фармакология»

ЕРЕВАН 2025

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում:

**Գիտական ղեկավար՝**

դեղագործական գիտությունների  
դոկտոր, պրոֆեսոր Մ.Գ. Բալասանյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

կենսաբանական գիտությունների  
դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Ս. Հովհաննիսյան  
կենսաբանական գիտությունների  
դոկտոր, պրոֆեսոր Հ.Ա. Հասրաթյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական  
քիմիայի գիտատեխնոլոգիական  
կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2025թ. նոյեմբերի 14-ին ժամը 15:00-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գործող ԲՈԿ-ի 026 «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, ք. Երևան, 0025, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքվել է 2025 թ. Հոկտեմբերի 14-ին:

Մասնագիտական խորհրդի

գիտական քարտուղար



Կ.Գ.Դ., պրոֆեսոր Ա.Ս. Տեր-Մարկոսյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци.

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,  
профессор М.Г. Баласанян

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор  
А.С. Оганесян

доктор биологических наук, профессор  
А.А. Асратян

Ведущая организация:

Научно технологический центр  
органической и фарм. химии НАН РА

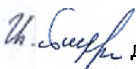
Защита диссертации состоится 14-ого ноября 2025г. в 15:00 на заседании специализированного совета 026 «Теоретическая медицина» ВАК РА при Ереванском государственном медицинском университете имени М. Гераци (РА, г. Ереван, 0025, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета имени М. Гераци.

Автореферат разослан 14-ого октября 2025г.

Ученый секретарь

Специализированного совета



д.б.н., профессор А.С. Тер-Маркосян

### Թեմայի արդիականությունը

Ժամանակակից նեյրոֆարմակոլոգիայի նվաճումների շնորհիվ մեծ առաջընթաց է գրանցվել ուղեղանոթային հիվանդությունների դեղաբանական շտկման ռազմավարության մեջ (Bindal P. et al., 2023): Թեև ուղեղանոթային խանգարումներից մահացությունը միտում ունի նվազելու, սակայն անաշխատունակությունը շարունակում է մնալ առաջատարը բոլոր հիվանդություններից գրանցված անաշխատունակության կառուցվածքում (Pu L. et al., 2023): Ավելին, տնտեսապես զարգացած երկրներում գիտատեխնիկական կոմունիկացիաների և նստակյաց կենսակերպի սրընթաց աճին զուգահեռ (Boehme A.K. et al., 2017, Maasackers C.M. et al.; 2022;), տարեց տարի դիտվում է ուղեղանոթային ախտահարումների երիտասարդացում, և իշեմիկ կաթված տարած մարդկանց մեծ մասը զրկվում է բնականոն կյանքին վերադառնալու կարողությունից (Coleman E.R., et al., 2017; Tong X. et al., 2019): Այս ամենը հիմնավորում է ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների դեղաբանական համուղղման նպատակով նոր՝ արդյունավետ միջոցների նախագծման և ստեղծման կարևորությունը, հատկապես նյարդապաշտպան հատկությամբ օժտված դեղերի, որոնք կնպաստեն շտկելու և կանխելու ուղեղանոթային խանգարումների հետևանքները՝ նպաստելով կյանքի որակի բարելավմանը (Paul S. and Candellario-Jalil E., 2021):

Ուղեղանոթային ախտահարումների մոլեկուլյար մեխանիզմների բացահայտումը և այդ ոլորտում շարունակական հետազոտությունները ուրվագծեցին ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման նյարդապաշտպան թերապիայի նպատակով կիրառվող դեղերի հիմնական խմբերը, որոնք միտված են կանխելու և շտկելու իշեմիկ կասկադի տարբեր օղակները (Arnalich-Montiel A et al., 2024):

Առանձնակի ուշադրության են արժանանում էնդոգեն ծագման միացությունները և դրանց կառուցվածքի հիման վրա ստեղծված դեղերը, քանի որ հստակ ապացուցված է ուղեղային հյուսվածքի մի շարք կենսաբանական ակտիվ միացությունների մասնակցությունը ուղեղային արյան շրջանառության կարգավորման մեջ: Այսպես, ցույց է տրված ԳԱԿԹ-ի, գլիցինի, սադաթթվի, պրոլինի ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանող և ուղեղի նյութափոխանակությունը կարգավորող հատկությունները (Bashuna N.Z., et al., 2013; Ji X et al., 2024): Այս միացությունների հիման վրա ստեղծված մի շարք դեղեր, այդ թվում և նյարդապաշտպան ակտիվությամբ օժտված պեպտիդներ, ապացուցել են իրենց արդյունավետությունը ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման և դրանց նյարդաբանական հետևանքների շտկման մեջ (Lu Z. et al.,

2024): Դրանց թվին են պատկանում ԳԱԿԹ-ի և նիկոտինաթթվի հիման վրա ստեղծված նիկոտինոլ-ԳԱԿԹը, որը հայտնի է պիկամիլոն անվամբ, նոոպետալը (N-ֆենիլացետիլ-L-պրովիլ-գլիցին), պիրացետամը, մեքսիդոլը և այլն (Zainullina, L. F., et al., 2020; Voznyuk I.A. et al., 2023; Мирзоян Р.С. и соавт. 2023):

Այս ամենը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու էնդոգեն միացությունների հիման վրա Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում սինթեզված նոր միացության՝ Նիկոտինոլ L-պրովինի ուղեղանոթային ակտիվությունը:

Մեր ընտրությունը կանգ առավ Նիկոտինոլ L-պրովինի վրա, քանի որ թե՛ պրովինը և թե՛ նիկոտինաթթուն օժտված են կենսաբանական ակտիվության շատ լայն սպեկտրով՝ ներառյալ նյարդապաշտպան, հակաօքսիդանտային, նոոտրոպ, հակաազդեցանոտային, հակահիպոքսիկ, նյարդապաշտպան և այլն (Romani M. et al 2019; Gasperi V, et al., 2019; Umumarungu T et al., 2024):

### **Հետազոտության նպատակը և խնդիրները**

Հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել նիկոտինոլ L-պրովինի ուղեղանոթային էֆեկտները գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր և քրոնիկ փորձարարական խանգարումների պայմաններում:

Նպատակի իրականացման համար առաջ են քաշվել հետևյալ խնդիրները.

- ուսումնասիրել ուղեղի տեղային արյունահոսքի տեղաշարժերը նիկոտինոլ L-պրովինի ազդեցությամբ՝ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակածված սուր, և շարժողական ակտիվության սահմանափակումով պայմանավորված՝ քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում
- դիտարկել համակարգային զարկերակային ճնշման և սրտի կծկման հաճախականության փոփոխությունները՝ նիկոտինոլ L-պրովինի ազդեցությամբ
- գնահատել գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցում գրանցվող փոփոխությունները ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում՝ նիկոտինոլ L-պրովինի ազդեցությամբ
- վերհանել նիկոտինոլ L-պրովինի ուղեղանոթային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմները՝ մեկուսացված անոթի կծկողականության վրա նրա թողած ազդեցությամբ
- հետազոտել նիկոտինոլ L-պրովինի հնարավոր հակահիպոքսիկ ազդեցությունները՝ թթվածնաքաղցի տարբեր մոդելներում:

### **Հետազոտության գիտական նորոյթը**

- Բացահայտվել է նիկոտինոլ L-պրովինի ուղեղանոթային ակտիվությունը, ինչը հիմնավորվում է դրա կողմից ուղեղի խափանված արյան շրջանառությունը վերականգնելու, ուղեղի կեղևի միկրոշրջանառու հունը

բարելավելու, ինչպես նաև մեկուսացված անոթների տոնուսը իջեցնելու ունակությամբ:

- Պարզաբանվել է, որ նիկոտինոլ L-պրոլինը օժտված է հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ, ինչի մասին է վկայում դրա կողմից կենդանիների ապրելիության ցուցանիշների բարելավումը՝ իշեմիկ հիպոքսիայի պայմաններում:

### **Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը**

Նիկոտինոլ L-պրոլինի բացահայտված ուղեղանոթային ակտիվությունը հեռանկարներ է բացում դրա հետագա նախակլինիկական ուսումնասիրությունների համար, որպես ուղեղային արյան շրջանառության՝ ինչպես սուր, այնպես էլ քրոնիկ խանգարումները կարգավորող միջոցի:

Նիկոտինոլ L-պրոլինի պարզաբանված հակահիպոքսանտային ազդեցության հիման վրա կարող են մշակվել նոր հակահիպոքսանտներ՝ ուղեղի տարբեր ախտահարումների բուժման նպատակով:

### **Ատենախոսության նախնական փորձաքննություն**

Ատենախոսության տվյալները զեկուցվել են «Դեղերի ստեղծման առաջընթացը նախագծումից մինչև սպառում», 2019 և 2022թթ, Հայաստանի և Իտալիայի դեղագետների համատեղ կայացած միջազգային կոնֆերանսներում 2024թթ.: Աշխատանքի արդյունքները քննարկվել են «Հայ դեղաբաններ» գիտական ասոցիացիայի նիստում: Մտավոր Սեփականության Գործակալության կողմից հետազոտական աշխատանքը արտոնագիր է ստացել: Ատենախոսության փորձաքննությունը կայացել է Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի «Տեսական բժշկություն» փորձագիտական հանձնաժողովի նիստին և հաստատվել է գիտակոորդինացիոն խորհրդով (արձանագրություն թիվ 1, 03.06.2025թ.):

### **Հրապարակումներ**

Իրականացված ուսումնասիրության արդյունքները արտացոլված են 5 հրատարակված գիտական աշխատանքներում՝ տեղական և օտարերկրյա գիտաբժշկական պարբերականներում, գիտաժողովների նյութերում:

### **Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը**

Ատենախոսությունը շարադրված է հայերենով, 125 էջ ծավալով և բաղկացած է հետևյալ հիմնական բաժիններից՝ ներածություն, գրականության ակնարկ, հետազոտության նյութը և մեթոդները, հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը, ամփոփում, եզրակացություններ, օգտագործված գրականության ցանկ (210 հոդու): Հետազոտության արդյունքները և վերլուծված տվյալները ներկայացված են 31 նկարով և 3 աղյուսակով:

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Փորձերն իրականացվել են՝ կիրառելով ուղեղի արյան շրջանառության փորձարարական խանգարումների երկու մոդել՝

- սուր՝ մակաձված ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի (ՁԸՔԶ) կապումով (Cao D. et al, 2018)
- քրոնիկ՝ պայմանավորված շարժողական ակտիվության սահմանափակումով Նշված մոդելներում հետազոտվող դիպեպտիդի դեղաբանական ակտիվությունը գլխուղեղի տեղային արյունահոսքի վրա գնահատվել է
- լազեր-դոպլեր հոսքաչափության մեթոդով՝ ըստ ուղեղի տեղային արյան շրջանառության փոփոխությունների (Sutherland, B.A., et al., 2014)
- «tail cuff» թեստով՝ ըստ առնետների պոչային զարկերակում գրանցվող համակարգային զարկերակային ճնշման ցուցանիշների փոփոխությունների մշտադիտարկման (Feng, M., et al., 2008),
- գլխուղեղի կեղևի միկրոշրջանառու հունի ուսումնասիրում՝ կալցիում ադենոզինեոֆոսֆատային մեթոդով (Chilingaryan A. et al., 2006)
- մեկուսացված անոթի կծկողական ակտիվության ուսումնասիրություն՝ մեկուսացված օրգանների հետազոտության մեթոդով (Barnden I.M. and Colson R., 1980),
- հակահիպօքսանտային ակտիվության գնահատում՝ թթվածնաքաղցի անթթվածնային, հեմիկ և բջջատոքսիկ մոդելներում (Каркищенко Н.Н., 2017):

Փորձերում օգտագործվել են թվով 165 ոչ ցեղական սպիտակ արու առնետներ՝ 170-250 գրամ և 100 սպիտակ ոչ ցեղական մկներ՝ 15-20 գրամ կշռով: Փորձարարական կենդանիների խնամքը և կատարված բոլոր միջամտությունները իրականացվել են ըստ կենդանիների հետ վարվելու միջազգային ստանդարտների (“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”, 8th edn, 2012)՝ և ԵՊԲՀ էթիկայի հանձնաժողովի հաստատած պահանջներին համաձայն:

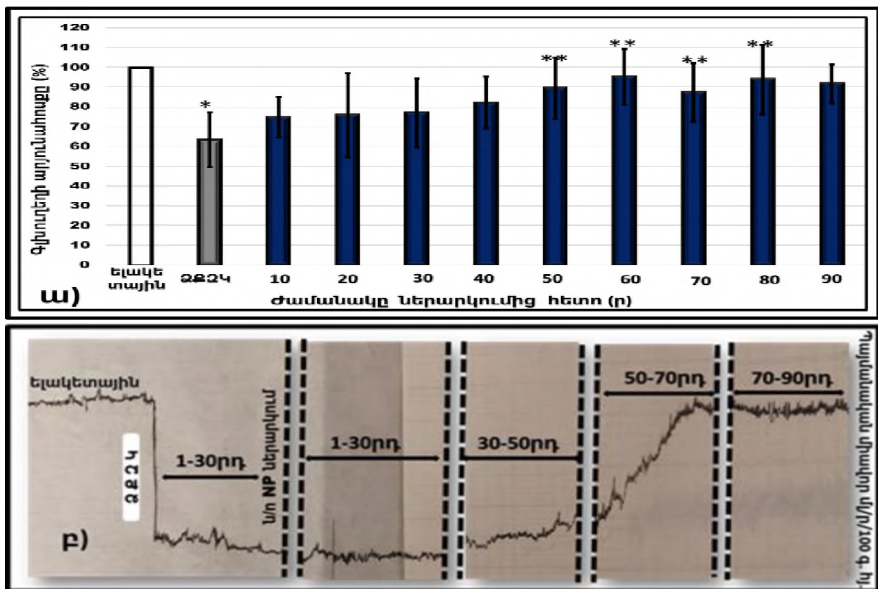
Հետազոտության տվյալների վիճակագրական մշակման համար կիրառվել են IBM SPSS Statistics 22 և Microsoft Excel 2010 ծրագրերը:

Փորձերի արդյունքները գնահատելու համար հաշվարկվել են յուրաքանչյուր խմբի միջին արժեքները՝ իրենց ստանդարտ շեղումներով ( $M \pm SD$ ): Խմբերում բաշխվածության ստուգման համար կիրառվել է Կոլմազորով Սմիրնովի թեստը: Առանձին խմբերից ստացված տվյալների բաշխվածությունը ստուգելուց հետո կիրառվել են համապատասխան պարամետրիկ թեստեր՝ Ստյուդենտի անկախ ընտրանքների համար երկկողմանի t-թեստի տարբերակը, իսկ կրկնակի չափումների դեպքում՝ Ստյուդենտի զույգ խմբերի t-թեստը:

Բոլոր դեպքերում տվյալները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի առաջին տիպի ( $\alpha$ ) սխալի 0,05-ից փոքր հավանականության դեպքում:

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

**Նիկոտինոլ L-պրոլինի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա սուր իշեմիկ խանգարման պայմաններում:** Նիկոտինոլ L-պրոլինի ուղեղանոթային ակտիվությունը ուսումնասիրելու նպատակով մոդելավորվել է սուր իշեմիկ խանգարում՝ մակաձված ծախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով: Կատարված հետազոտությունները վկայել են, որ նիկոտինոլ L-պրոլինը օժտված է ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությամբ (նկար 1 ա, բ):

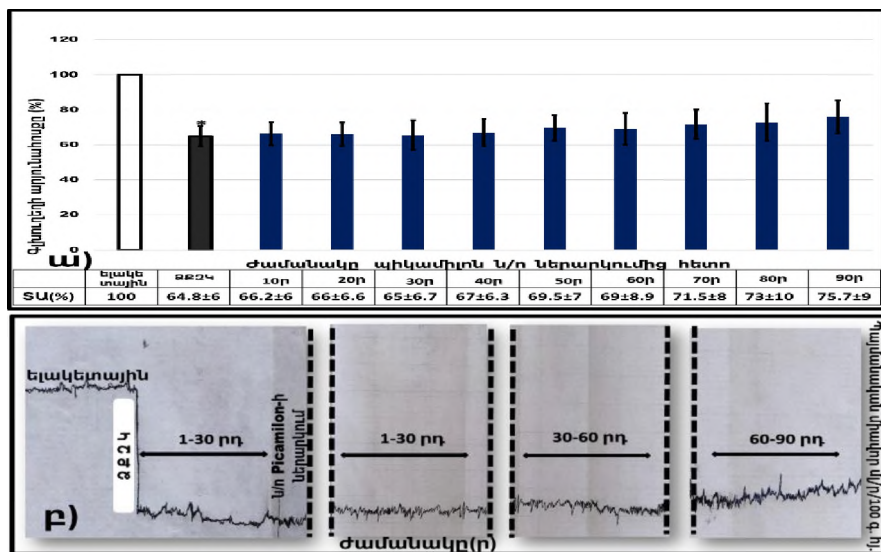


**Նկար 1.** Նիկոտինոլ L-պրոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա 10մգ/կգ դեղաչափով՝ ՁԸԶԶԿ մակաձված սուր իշեմիայի պայմաններում: ա) վիճակագրական վերլուծության արդյունքները արտահայտված %-ով ( $n=8$ ,  $M \pm SD$ )  
Նշումներ \* $-p<0.05$ , նորմայի համեմատ, \*\* $-p<0.05$ , իշեմիայի համեմատ բ) առնետի ուղեղի արյունահոսքի դոպպլերագրությունը

Համաձայն լազեր դոպպլերային հոսքաչափության մեթոդով ստացված տվյալների՝ նիկոտինոլ L-պրոլինի տարբեր դեղաչափերով (5, 10 և 20մգ/կգ)

ներորոպայնային ներմուծման պայմաններում միայն 10 մգ/կգ դեղաչափի կիրառման ժամանակ է գրանցվել ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի հավաստի բարելավում: Այսպես, ծախ քնային զարկերակի կապման պայմաններում, երբ գրանցվում է ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի հավաստի նվազում 34,5%-ով, Նիկոտինոլ L-պրոլինի 10մգ/կգ դեղաչափի ներորոպայնային ներարկումը ուղեկցվում է արյունահոսքի բարձրացմամբ, որը մեկնարկվում է ներարկման 20-րդ րոպեից: Արյունահոսքը իր առավելագույն արժեքին է հասնում ներարկման 60-րդ րոպեին՝ գերազանցելով իշեմիկ արյունահոսքի ցուցանիշը 45%-ով:

Նիկոտինոլ L-պրոլինի ուղեղանոթային է էֆեկտները համեմատվել են նրա կառուցվածքային նմանակ հանդիսացող Նիկոտինոլ ԳԱԿԹ-ի (Պիկամիլոն) նմանատիպ ազդեցության հետ:



**Նկար 2.** Նիկոտինոլ ԳԱԿԹ-ի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա 10մգ/կգ դեղաչափով՝ ՁԸԲԶԿ մակաձված սուր իշեմիայի պայմաններում:

ա) վիճակագրական վերլուծության արդյունքները արտահայտված %-ով (n=6, M±SD)

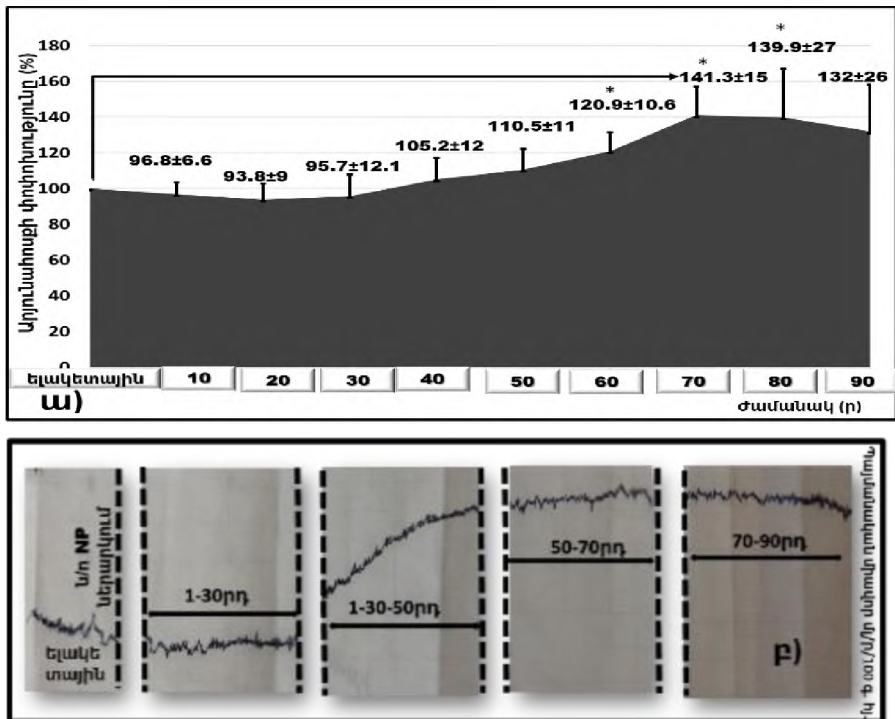
Նշումներ \*-p<0.05, նորմայի համեմատ, \*\*-p<0.05, իշեմիայի համեմատ

բ) առնետի ուղեղի արյունահոսքի դրականացումը

Ինչպես վկայում են իրականացված փորձերի արդյունքները Նիկոտինոլ ԳԱԿԹ-ի 10 մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներմուծումից հետո գրանցվում է ՁԸԲԶ-

կապումով մակաձված ուղեղի խափանված արյունահոսքի ավելացում 17% (նկար 2);

**Նիկոտինոլ L-պրոլինի ուղեղանոթային ակտիվությունը քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում:** Նիկոտինոլ L պրոլինի ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության քրոնիկ խանգարումների ժամանակ ուսումնասիրվել է փորձարարական կենդանիների շարժողական ակտիվության սահմանափակման պայմաններում 15-օրյա տևողությամբ: Իրականացված փորձերի արդյունքները վկայում են, որ նիկոտինոլ L-պրոլինի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա այս դեպքում ևս բավականին արտահայտված են:



**Նկար 3.** Նիկոտինոլ L-պրոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքի վրա 10մգ/կգ դեղաչափով՝ շարժողական ակտիվության սահմանափակումով պայմանավորված քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում ա) վիճակագրական վերլուծության արդյունքները արտահայտված %-ով, (n=8, M±SD)  
 Նշումներ \* - p<0.05, նորմայի համեմատ  
 բ) առնետի ուղեղի արյունահոսքի դոպալերագրությունը

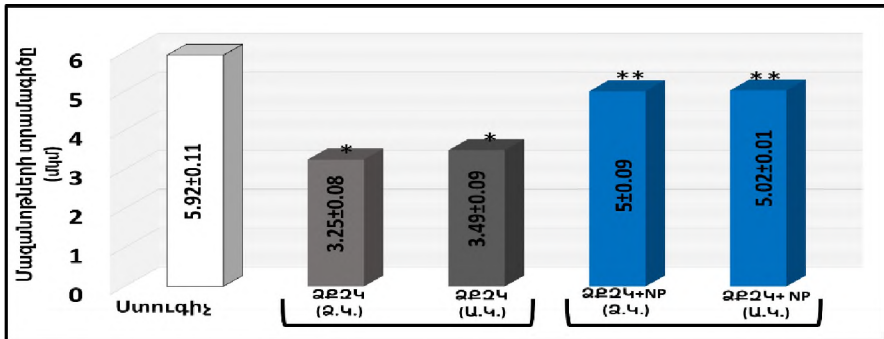
Այսպես, ուսումնասիրվող դիպեպտիդի 10մգ/կգ ներորովայնային ներարկումից 40 րոպե անց գրանցվել է ուղեղի կեղևային արյունահոսքի աճի մեկնարկ, որը 70 րոպե անց հասել է իր առավելագույն արժեքին՝ գերազանցելով ելակետային ցուցանիշը մոտ 41%-ով:

Ստացված տվյալները մատնանշում են, որ մշտադիտարկման անգամ 90-րդ րոպեին ուղեղային արյունահոսքը պահպանվել է ելակետային արժեքից բարձր (նկար 3):

Ուշագրավ է այն փաստը, որ Նիկոտինոլ L-պրոլինի ուղեղանոթային էֆեկտները չեն ուղեկցվում համակարգային զարկերակային ճնշման փոփոխություններով: Այսպես, «tail cuff» թեստում ավտոմատացված և կրկնվող մշտադիտարկման պայմաններում ստացված տվյալները վկայում են, որ Նիկոտինոլ L-պրոլինի 10մգ/կգ դեղաչափով՝ ն/ո ներմուծումից հետո չեն արձանագրվում թե՛ սիստոլիկ, թե՛ դիաստոլիկ և թե՛ սրտի կծկման հաճախականության փոփոխություններ: Ստացված տվյալները մատնանշում են, որ Նիկոտինոլ L-պրոլինի ցուցաբերած ուղեղանոթային էֆեկտները պայմանավորված չեն դրա կողմից զարկերակային ճնշման վրա ունեցած ազդեցությամբ և հանդիսանում են ուղեղային անոթների վրա ունեցած ընտրողական ազդեցության արդյունք:

***Նիկոտինոլ L-պրոլինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի միկրոշրջանառու հունի վրա:*** Գլխուղեղի կեղևի միկրոշրջանառու հունի փոփոխությունները արյան շարժանառության խանգարումների պայմաններում, և դրանց շտկումը նիկոտինոլ L-պրոլինով ուսումնասիրվել է՝ գրանցելով մազանոթների միջին տրամագծի, ինչպես նաև դրանց քանակի փոփոխությունները:

Ինչպես վկայում են կատարված փորձերի արդյունքները, ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումը ուղեկցվում է բոլոր տիպի մազանոթների միջին տրամագծի նվազմամբ համապատասխանաբար 45%-ով և 41%-ով ձախ և աջ կիսագնդերում՝ ստուգիչ խմբի համեմատ: Նիկոտինոլ L-պրոլինի 10 մգ/կգ դեղաչափով ներորովայնային ներարկումից հետո դիտվում է իշեմիայի արդյունքում գրանցված ցուցանիշների բարելավում, ինչի մասին է վկայում գլխուղեղի կեղևի մազանոթների միջին տրամաչափի մեծացումը 53,84%-ով և 43,8%-ով ձախ և աջ կիսագնդերում՝ համապատասխանաբար, համեմատ իշեմիկ ցուցանիշի (նկար 4):

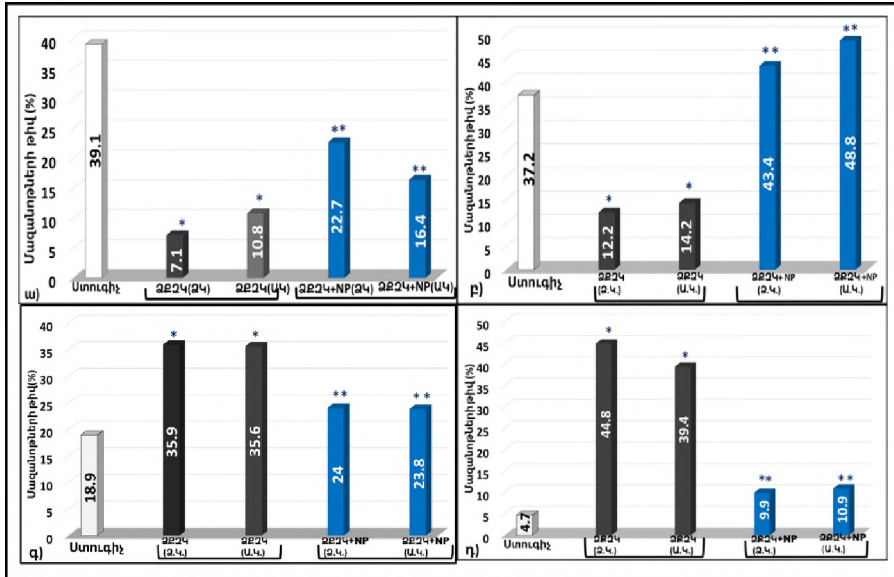


**Նկար 4.** Նիկոտինոիլ L-պրոլինի (10 մգ/կգ, ն/ո) ազդեցությունը գլխուղեղի մագանոթների միջին տրամագծի փոփոխության վրա՝ ՁԸԲԶԿ պայմաններում, (n=18 M±SD),  
 \* - p<0.05, նորմայի համեմատ \*\* - p<0.05, իշեմիայի համեմատ  
 Նշումներ՝ ՁԲԶԿ- ձախ քնային զարկերակի կապում, ՁԿ- ձախ կիսագունդ, ԱԿ- աջ կիսագունդ

Այսպես, 6.1.-10.0 մկմ տրամագծով գործող մագանոթների քանակը, որոնք նորմայում կազմում էին ընդհանուր մագանոթների 39.1%-ը, փոքրանում է մինչև 7.1% ձախ և 10.8% աջ կիսագնդերում, ինչը նշանակում է, որ գործող մագանոթների թիվը ինտակտ խմբի համեմատությամբ նվազել է 81.8%-ով և 72.38%-ով՝ ձախ և աջ կիսագնդերում համապատասխանաբար:

Նիկոտինոիլ L-պրոլինի ներարկումը 10մգ/կգ դեղաչափով ուղեցվում է նշված տրամագծով գործող մագանոթների թվի ավելացմամբ ավելի քան 3.2 անգամ ձախ և 51.8% աջ կիսագնդում՝ համեմատ իշեմիայի ցուցանիշի (նկար 5ա): 4.1-6.0 մկմ տրամագծով գործող մագանոթների փոփոխությունների դիտարկումը փաստեց, որ եթե դրանց թիվը նորմայում կազմում էր բոլոր տեսակի մագանոթների 37.2%-ը, ապա իշեմիայից հետո այդ նույն ցուցանիշը կազմել է 12.2% և 14.2% ձախ և աջ կիսագնդերում համապատասխանաբար՝ զիջելով նորմայում գրանցված նույն արժեքները 67.2%-ով և 61.8%-ով: Նիկոտինոիլ L-պրոլինի ազդեցությամբ 4,1-6,0 մկմ տրամագծով մագանոթների թիվն ավելացել է իշեմիկ ցուցանիշի համեմատ 3.55 և 3.43 անգամ ձախ և աջ կիսագնդերում համապատասխանաբար (նկար 5բ): Ուշագրավ է, որ ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումից 90 րոպե անց սեղմված (2.6-4 մկմ) տրամագծով մագանոթների թվի նկատելի աճ է գրանցվել: Այսպես, եթե դրանց թիվը նորմայում կազմում էր բոլոր տեսակի մագանոթների 18.9%-ը, ապա իշեմիայից հետո այդ նույն ցուցանիշը կազմել է համապատասխանաբար 35.9% և 35.6% ձախ և աջ կիսագնդերում՝ գերազանցելով նորմայում գրանցված նույն ցուցանիշները զրեթե 2 անգամ: Սեղմված մագանոթների դիտված բարձրացումը կանխվել է նիկոտինոիլ L-պրոլինի ներորովայնային 10մգ/կգ դեղաչափով

ներարկումից հետո: 10մգ/կգ դեղաչափով Նիկոտինոլ L-պրոլին ստացած առնետների գլխուղեղի կեղևում սեղմված մազանոթների թիվը իշեմիայի համեմատ նվազել է 33.1%-ով ինչպես ձախ, այնպես էլ աջ կիսագնդերում (նկար 5գ):



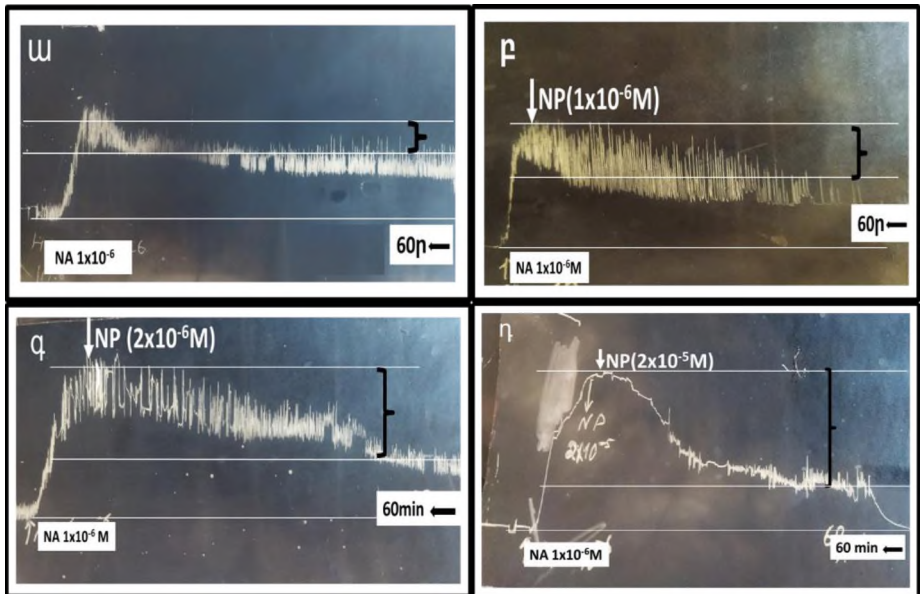
**Նկար 5.** Նիկոտինոլ L-պրոլինի (10 մգ/կգ, ն/ո) ազդեցությունը տարբեր տրամազծով մազանոթների թվի փոփոխությունների վրա ԶԲԶԿ պայմաններում (ա) 6.1-10մկմ տրամազծով անոթների թվի փոփոխությունները (բ) 4.1-6.0 մկմ տրամազծով անոթների թվի փոփոխությունները (գ) 2.6-4.0մկմ տրամազծով անոթների թվի փոփոխությունները (դ) 2.5 մկմ-ից փոքր տրամազծով անոթների թվի փոփոխությունները  
Նշումներ՝ ԶԲԶԿ- ձախ քնային զարկերակի կապում, ԶԿ - ձախ կիսագունդ, ԱԿ-աջ կիսագունդ \*- $p<0.05$ , նորմայի համեմատ, \*\*- $p<0.05$ , իշեմիայի համեմատ

Իշեմիկ փոփոխությունները առավել ցայտուն են արտահայտվել միայն պլազմայի համար թափանցելի՝ 2.5մկմ-ից փոքր տրամազծով անոթների քանակի փոփոխությունների վրա: Այսպես, եթե դրանց թիվը նորմայում կազմում էր բոլոր տեսակի մազանոթների 4.7%-ը, ապա իշեմիայից հետո այդ նույն ցուցանիշը կազմել է 44.8% և 39.4% ձախ և աջ կիսագնդերում համապատասխանաբար: Զախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակաձված իշեմիան ուղեկցվել է բերված տրամազծով անոթների թվի աճին՝ մոտ 10-անգամ թե՛ ձախ և թե՛ աջ կիսագնդերում: Իշեմիզացված առնետներին հետազոտվող դիպեպտիդի

ներորովայնային ներարկումը 10մգ/կգ դեղաչափով ուղեկցվել է 2.5 մկմ-ից փոքր տրամագծով մազանոթների թվի նվազմամբ իշեմիայի համեմատ ավելի քան 4.5 և 3.6 անգամ ծախս և աջ կիսագնդերում համապատասխանաբար (նկար 5դ):

Այսպիսով, վերը ներկայացված տվյալները հիմք են հանդիսանում մեկնաբանելու լազեր դոպպլերային հետազոտություններում հայտնաբերված նիկոտինոլ L-պրոլինի ուղեղանոթային ակտիվության հնարավոր մեխանիզմները: Հավանաբար նիկոտինոլ L-պրոլինի կողմից ցուցաբերած ուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքը խթանելու հատկությունը պայմանավորված է վերջինիս կողմից կեղևային մազանոթային ցանցի միկրոշրջանառությունը ակտիվացնելու հատկությամբ՝ գործող մազանոթների թվի մեծացման և սեղմված մազանոթների թվի նվազման միջոցով:

**Նիկոտինոլ L-պրոլինի ազդեցությունը մեկուսացված անոթի կծկողականության վրա:** Նիկոտինոլ L-պրոլինի ազդեցության ուսումնասիրումը մեկուսացված աորտայի կծկողական հատկության վրա ցույց է տվել, որ այն օժտված է անոթների տոնուսը թուլացնելու հատկությամբ:



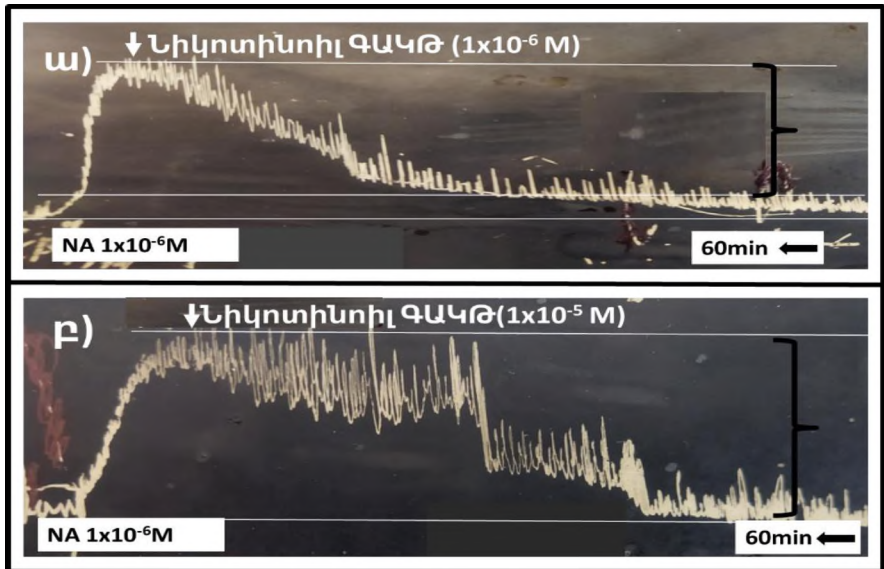
**Նկար 6.** Իզոլացված աորտայի կծկումները նորադրենալինի  $1 \times 10^{-6} \text{ M}$  լուծույթի ազդեցությամբ (ա) և նորադրենալինային կծկման պայմաններում նիկոտինոլ L-պրոլինի  $1 \times 10^{-6} \text{ M}$  (բ),  $2 \times 10^{-6} \text{ M}$  (գ),  $2 \times 10^{-5} \text{ M}$  (դ) լուծույթների ազդեցությամբ

Այսպես,  $1 \times 10^{-6}$  M խտությամբ նորադրենալինի լուծույթի ավելացումը ինկուբացիոն միջավայրում տեղադրված մեկուսացված անոթի վրա ուղղեկցվում է վերջինիս կծկումով, որը այնուհետև սկսում է աստիճանաբար թուլանալ, սակայն դեռևս դիտարկման 60-րդ րոպեին մնում է պահպանված՝ թուլանալով ընդամենը 30%-ով (նկար 6 ա):

Նիկոտինոլի L-պրոլինի համարժեք խտությամբ լուծույթի ավելացումը նորադրենալինային կծման պայմաններում՝ բերում է կծկված անոթի թուլացմանը 45%-ով (նկար 6 բ): Ընդ որում, նիկոտինոլի L-պրոլինի խտության մեծացումը մինչև  $2 \times 10^{-6}$  M և  $2 \times 10^{-5}$  M, դիտարկման նույն ժամանակահատվածում, ուղեկցվել է մեկուսացված անոթի թուլացմամբ 60%-ով և 70%-ով համապատասխանաբար (նկար 6 գ, դ):

Նիկոտինոլի L-պրոլինի ազդեցությունը մեկուսացված անոթի տոնուսի վրա համեմատվել է վերջինիս կառուցվածքային նմանակ հանդիսացող նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի (Պիկամիլոն) նմանատիպ ազդեցության հետ:

Համաձայն իրականացված փորձերի արդյունքների՝ նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ն ևս օժտված է մեկուսացված անոթի նորադրենալինային սպազմը մեղմելու հատկությամբ:



**Նկար 7.** Նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի  $1 \times 10^{-6}$  M (ա) և  $1 \times 10^{-5}$  M (բ) լուծույթների ազդեցությունը մեկուսացված անոթի կծկումների վրա՝ նորադրենալինային սպազմի պայմաններում:

Ընդ որում, եթե  $1 \times 10^{-6} \text{M}$  խտությամբ նշված դիպեպտիդի լուծույթը կծկված անոթի տոնուսը թուլացնում է մոտ 85%-ով (նկար 7 ա), ապա նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի խտությունը մինչև  $1 \times 10^{-5} \text{M}$  մեծացնելիս՝ գրանցվում է անոթի թուլացում գրեթե ամբողջությամբ (նկար 7 բ):

Փաստորեն նիկոտինոլի L-պրոլինը ուղեղային արյան շրջանառության վրա իր ունեցած ազդեցությամբ գերազանցում է նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի ազդեցությանը, սակայն զիջում վերջինիս՝ անոթի վրա ունեցած իր անմիջական ազդեցությամբ, ինչը հավանաբար պայմանավորված է նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի համեմատ նիկոտինոլի L-պրոլինի ավելի բարձր լիպոֆիլությամբ, որի արդյունքում է՛լ ավելի արտահայտված է նիկոտինոլի L-պրոլինի կենտրոնական ազդեցությունը, իսկ նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի մոտ՝ պերիֆերիկ ազդեցությունը:

***Նիկոտինոլի L-պրոլինի հակահիպոքսանտային ազդեցության գնահատումը թթվածնաքաղցի փարբեր մոդելներում:*** Նիկոտինոլի L-պրոլինի՝ հակահիպոքսանտային ազդեցության գնահատման նպատակով կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ ուսումնասիրվող միացությունը՝  $10 \text{ մգ/կգ}$  դեղաչափով, կիրառված թթվածնաքաղցի մոդելներից՝ հեմիկ, բջջատոքսիկ և նորմոբարիկ (Каркищенко Н.Н., 2017; Лукьянова Л.Д. 2003), ապրելիության ցուցանիշները բարելավում է հեմիկ հիպոքսիայի պայմաններում: Ինչպես վկայում են աղյուսակ 1-ում բերված տվյալները, նիտրոպրոուսիդի ն/ո  $20 \text{ մգ/կգ}$  ներարկումից հետո մկների ապրելիության ցուցանիշը կազմում է  $19,4 \pm 2,4$ ր: Նույն պայմաններում, երբ կենդանիներին նատրիումի նիտրոպրոուսիդի ներարկումից  $70$  րոպե առաջ ներորովային ներարկվել է  $10 \text{ մգ/կգ}$  դեղաչափով նիկոտինոլի L-պրոլին՝ գրանցվել է ապրելիության ցուցանիշի նվազում  $22,6\%$ -ով, իսկ նորմոբարիկ հիպոքսիայի պայմաններում նիկոտինոլի L-պրոլին ներարկումը նույն դեղաչափով և նույն պայմաններում չի ուղեկցվում ապրելիության ժամանակի էական փոփոխություններով: Միանգամայն այլ պատկեր է դիտվում հեմիկ հիպոքսիայի պայմաններում՝ մակաձված նատրիումի նիտրիտով: Այսպես, նիկոտինոլի L-պրոլին  $10 \text{ մգ/կգ}$  դեղաչափով ն/ո ներարկումը նատրիումի նիտրիտի  $300 \text{ մգ/կգ}$  ն/ո ներմուծումից  $70$  րոպե առաջ ուղեկցվում է մկների ապրելիության ցուցանիշի  $28.53\%$ -ով մեծացմամբ (աղյուսակ 1):

Նիկոտինոլի L-պրոլինի ցուցաբերած հակահիպոքսանտային ազդեցությունը՝ նատրիումի նիտրիտով մակաձված թթվածնաքաղցի մոդելում, հավանաբար պայմանավորված է նիկոտինոլի L-պրոլինի կողմից մեթեմոգլոբինեմիան ընկճելու ունակությամբ՝ հիմք ընդունելով այն փաստը, որ (Mudan A., et al., 2020) նիկոտինաթթվի մնացորդ պարունակող միացությունները ունակ են փոխելու մեթեմոգլոբին ռեդուկտազի ակտիվությունը, որի կոֆերմենտն է հանդիսանում

NADPH-ը և նպաստելով մեթեմոզիոբինից հեմոգլոբինի վերականգնման գործընթացի արագացմանը (Cruz M. D., et al., 2018, Gasperi V., et al., 2019):

### Աղյուսակ 1.

Մկների ապրելիության ժամանակը՝ հեմիկ, բջջատոքսիկ և նորմոբարիկ հիպոքսիայի մոդելներում (n=60, M±SD)

| Թթվածնաքաղցի մոդել                  | Պատրաստուկ/դեղաչափ                            | Ապրելիության ժամանակ (րոպե) |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| Նորմոբարիկ հիպոքսիա՝ հիպերկապնիայով | 0,9% նատրիումի քլորիդի լուծույթ               | 15,8±1,1                    |
|                                     | NP 10 մգ/կգ                                   | 15,6±0,7                    |
| Հեմիկ հիպոքսիա                      | Նատրիումի նիտրիտ 300 մգ/կգ                    | 37,5±2,7                    |
|                                     | NP 10 մգ/կգ + Նատրիումի նիտրիտ 300 մգ/կգ      | 48,2*±8,6                   |
| Բջջատոքսիկ հիպոքսիա                 | Նատրիումի նիտրոպրուսիդ 20 մգ/կգ               | 19,4±2,4                    |
|                                     | NP 10 մգ/կգ + Նատրիումի նիտրոպրուսիդ 20 մգ/կգ | 15,0**±2,4                  |

\*-p<0.05 համեմատ հեմիկ հիպոքսիայի ստուգիչ խմբի

\*\* -p<0.05 համեմատ բջջատոքսիկ հիպոքսիայի ստուգիչ խմբի

\*\*\*

Այսպիսով, ուղեղային խափանված արյան շրջանառության դեղաբանական շտկման նպատակով արդյունավետ միջոցի որոնումը էնդոգեն բնույթի ծագման միացությունների հիման վրա կառուցված կարճ պեպտիդների շարքում արդարացվեց՝ նիկոտինոլ L-պրոլինի բացահայտված ուղեղանոթային ակտիվությամբ, ինչի ապացույցն է հանդիսանում նիկոտինոլ L-պրոլինի ունակությունը խթանել գլխուղեղի կեղևի տեղային արյան շրջանառությունը թե՛ սուր և թե՛ քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում, բարելավել միկրոշրջանառու հունը, թուլացնել մեկուսացված անոթները՝ հակահիպոքսանտային ազդեցության հետ մեկտեղ:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Բացահայտված է Նիկոտինոլի L-պրոլինի ուղեղանոթային ակտիվությունը, 10մգ/կգ դեղաչափով խթանելու ուղեղային արյան շրջանառությունը ինչպե՛ս ընդհանուր քնային զարկերակի կապումով մակաձված սուր, այնպե՛ս էլ շարժողական ակտիվության սահմանափակմամբ պայմանավորված քրոնիկ իշեմիայի պայմաններում:
2. Պարզաբանված է, որ քնային զարկերակի միակողմանի կապման պայմաններում Նիկոտինոլի L-պրոլինը բարելավում է գլխուղեղի կեղևի միկրոշրջանառությունը՝ մեծացնելով մազանոթների միջին տրամագիծը, ավելացնելով գործող և նվազեցնելով սեղմված և միայն պլազմայի համար անցանելի մազանոթների թիվը:
3. Ուսումնասիրված է Նիկոտինոլի L-պրոլինի անմիջական ազդեցությունը մեկուսացված անոթների տոնուսի վրա և ցույց է տրված, որ այն օժտված է անոթի նորարդենալինային կծկումը թուլացնելու հատկությամբ:
4. Հիմնավորված է, որ Նիկոտինոլի L-պրոլինի ուղեղանոթային ազդեցությունը չի ուղեկցվում համակարգային ճնշումը բնութագրող ցուցանիշների էական փոփոխություններով:
5. Իրականացվել է Նիկոտինոլի L-պրոլինի ազդեցության համեմատական վերլուծությունը Նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի հետ, ինչի արդյունքում պարզվել է, որ ուղեղային արյան շրջանառության վրա ունեցած ազդեցությունը ավելի արտահայտված է Նիկոտինոլի L-պրոլինի, իսկ մեկուսացված անոթի տոնուսը նվազեցնելու հատկությունը՝ Նիկոտինոլի ԳԱԿԹ-ի մոտ:
6. Ապացուցված է, որ Նիկոտինոլի L-պրոլինը օժտված է հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ, ինչի մասին է վկայում դրա կողմից մկների ապրելիության ցուցանիշը բարելավելու հատկությունը՝ նատրիումի նիտրիտով մակաձված հեմիկ հիպոքսիայի պայմաններում:
7. Նշված արդյունքները հիմք են հանդիսանում շարունակելու Նիկոտինոլի L-պրոլինի խորացված նախակլինիկական ուսումնասիրությունները, որոնք նախադրյալներ կստեղծեն առաջարկելու այն՝ որպես ուղեղի խափանված արյունահոսքը շտկող հեռանկարային միջոցի:

## ՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. Aghamalyan I. Investigation of Nicotinoil L-proline cerebrovascular activity // Բժշկություն, գիտություն և կրթություն // 2019, N28, էջ 102.
2. Aghamalyan I.H., Balasanyan M.G., Karamyan S.T. Synthesis and Cerebrovascular Activity of Nicotinoyl L-proline // Pharmaceutical Chemistry Journal: May, 2022, Vol. 56, No. 2, p.159-162.
3. Աղամալյան Ի.Հ. Նիկոտինոիլ L-պրոլինի հակահիպոքսանտային ազդեցության ուսումնասիրությունը // Հայաստանի բժշկագիտություն// 2022, հ. LXII, N3, էջ. 89-95.
4. Aghamalyan I.H., Karamyan S.T. Recovery of impaired cerebral circulation by Nicotinoil L-proline // Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2022 N35, 73.
5. Aghamalyan I.H., Topchyan H.V., Balasanyan M.G., Khachatryan P.S., Karamyan S.T., Chopikyan A.S., Chitchiyan A.A, Verdyan M.K. Effects of Nicotinoil L-Proline on Cerebrocortical Microcirculation Network in Acute Cerebral Ischemia // The New Armenian Medical Journal, Volume 18 (2024), Issue 2 p. 76-81.

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ НИКОТИНОИЛ L-ПРОЛИНА ПРИ  
ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ  
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ**

**Резюме**

Среди средств фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения особый интерес представляют построенные на основе эндогенных соединений короткие пептиды, в связи с чем были изучены цереброваскулярные эффекты синтезированного в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения нового дипептида – Никотиноил L-пролина (НЛП). С указанной целью было исследовано влияние НЛП на локальный мозговой кровоток и микроциркуляторное русло коры головного мозга, на сократительную способность изолированных сосудов, а также была изучена его антигипоксанта́ная активность. Исследование влияния НЛП на кровоснабжение мозга крыс методом лазерной доплеровской флоуметрии позволило выявить его цереброваскулярную активность. Так, в условиях острой ишемии, вызванной окклюзией левой сонной артерии (ОЛСА), когда отмечается снижение коркового кровотока на 34,5% по сравнению с исходным уровнем, внутрибрюшинное (в/б) введение дипептида в дозе 10 мг/кг сопровождается увеличением кровоснабжения мозга на 45% по сравнению с ишемическим показателем. Способность НЛП стимулировать мозговое кровообращение была зарегистрирована также и в модели хронической ишемии, вызванной 15-дневным ограничением двигательной активности крыс. Согласно данным доплерографии введение исследуемого дипептида (в/б), 10 мг/кг) в указанных условиях способствует повышению локального кровотока коры головного мозга на 41%. При этом регистрация параметров системного артериального давления неинвазивным методом «Tail-cuff» показало, что цереброваскулярные эффекты НЛП не сопровождаются существенными сдвигами со стороны систолического и диастолического давлений, а также частоты сердечных сокращений животных.

Цереброваскулярная активность НЛП была подтверждена при изучении микроциркуляторного русла коры головного мозга крыс кальций-аденозинтрифосфатным методом. Так, в условиях острой ишемии после ОЛСА отмечается уменьшение среднего диаметра капилляров коры головного мозга в исследуемых полях как в левом, так и в правом полушариях на 45% и 41% соответственно. Одновременно, регистрируется уменьшение числа функционирующих и увеличение числа суженных капилляров, а количество проницаемых только для плазмы капилляров возрастает почти в 10 раз. При введении НЛП (в/б, в дозе 10 мг/кг) на фоне ишемии отмечается увеличение среднего диаметра капилляров, которое через 60 минут после введения препарата составляет 54% и 44% по сравнению с ишемическими значениями в левом и

правом полушариях соответственно. При этом отмечается увеличение числа функционирующих капилляров от 2-х до 3-х раз в зависимости от диаметра капилляров, снижение количества суженных капилляров в среднем на 33%, и уменьшение числа проницаемых только для плазмы капилляров на 75% по сравнению с ишемическими показателями.

Вазоактивность НЛП была подтверждена в исследованиях *in vitro* при изучении влияния дипептида на сократительную способность изолированных лоскутов сосудов. Результаты данных фармакологического анализа показали, что НЛП обладает способностью ослаблять норадреналиновую контрактуру сосудов. Так, введение в инкубационную среду с фиксированным изолированным сосудистым лоскутом  $1 \times 10^{-6}$  М раствора норадреналина сопровождается выраженным сокращением сосуда, после чего регистрируется спонтанное расслабление спазма на 30% через 60 минут после действия анализатора. При добавлении в инкубационную среду раствора НЛП в эквивалентной концентрации на пике норадреналинового спазма отмечается расслабление сокращений на 45%. При повышении концентрации дипептида до  $2 \times 10^{-6}$  М и  $2 \times 10^{-5}$  М в тех же условиях уменьшение норадреналинового спазма составляет 60% и 70% соответственно. Сравнительный анализ цереброваскулярной активности НЛП с эффектами его структурного аналога никотиноил ГАМК-а (Пикамилон), показал, что по влиянию на мозговой кровоток *in vivo* превалирует действие пролинового производного никотиновой кислоты, в то время как по действию на сократительную способность изолированных сосудов *in vitro* превосходит ГАМК производное никотиновой кислоты.

Данные относительно цереброваскулярной активности НЛП послужили основой для изучения его антигипоксантажного действия. Исследования с применением трех различных моделей экспериментальной гипоксии у мышей (нормобарической, гемической и цитотоксической) позволили выявить антигипоксантажное действие НЛП в модели гемической гипоксии, вызванной введением нитрита натрия (в/б в дозе 300 мг/кг). Введение никотиноил L-пролина в указанной модели за 70 минут до введения нитрита натрия сопровождалось увеличением выживаемость животных на 28,53%.

Таким образом, поиск эффективного средства для фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения среди коротких пептидов, синтезированных на основе эндогенных соединений, привел к выявлению нового соединения - никотиноил L-пролина, обладающего способностью стимулировать локальное кровообращение и улучшать микроциркуляторное русло коры головного мозга в условиях ишемических нарушений, расслаблять изолированные сосуды, а также оказывать антигипоксантажное действие.

**CEREBROVASCULAR EFFECTS OF NICOTINOIL L-PROLINE IN ACUTE AND CHRONIC EXPERIMENTAL DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION**

**Summary**

Among the pharmacological agents used for the correction of impaired cerebral circulation, great interest is drawn to short peptides designed on the basis of endogenous compounds. In view of this, the cerebrovascular effects of a new dipeptide, Nicotinoyl L-proline (NLP), synthesized by the Scientific and Technological Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry of the NASRA, were studied. For this purpose, the effects of NLP on local cerebral blood flow, the microcirculatory network of the cerebral cortex, the contractility of isolated vessels, and its antihypoxic activity were investigated.

The study of NLP's influence on brain blood supply in rats using laser Doppler flowmetry revealed its cerebrovascular activity. Thus, in acute ischemia induced by occlusion of the left carotid artery (LCAO), when cortical blood flow was decreased by 34.5% compared to baseline, intraperitoneal (i.p.) administration of the investigated dipeptide at a dose of 10 mg/kg was accompanied by an increase of brain blood flow of 45% compared to the ischemic value.

NLP's ability to stimulate cerebral circulation was also observed in a model of chronic ischemia induced by 15-day restriction of locomotor activity in experimental animals. According to the obtained data, administration of the tested dipeptide (i.p., 10 mg/kg) under the mentioned condition led to an increase of local blood flow in the cerebral cortex by 41% compared with the initial level.

It is notable that NLP's cerebrovascular effects are not accompanied by any statistically significant changes in systolic and diastolic blood pressures, as well as heart rate, which was demonstrated by monitoring of systemic arterial pressure in the non-invasive "tail-cuff" test.

The cerebrovascular activity of NLP was confirmed by investigation of the brain cortical microcirculatory bed in rats using the calcium-adenosinephosphate method. It was demonstrated that under acute ischemia following LCAO, the average diameter of cortical capillaries in the studied brain areas of both left and right hemispheres was decreased by 45% and 41%, respectively, compared with the control value. Simultaneously a decrease in the number of functioning capillaries, an increase in the number of constricted capillaries, and an increase in the number of only plasma-permeable capillaries were registered. NLP administration (i.p., 10 mg/kg) in acute ischemia was accompanied by an increase in capillary average diameter after 60 minutes of injection by 54% and 44% in the left and right hemispheres, respectively, compared with the ischemic level. At the same time, the number of functioning capillaries was increased by 2-3 times (up to capillary diameter), the number of

constricted capillaries was decreased by 33%, and the number of only plasma-permeable capillaries was dropped by 75% compared to ischemic values in both ipsilateral and contralateral hemispheres.

The vasoactive properties of NLP were confirmed by in vitro studies of the peptide's effect on the contractility of isolated vascular segments. Pharmacological analysis demonstrated that NLP leads to relaxation of norepinephrine-induced vascular contraction. Thus, when a  $1 \times 10^{-6}$  M solution of norepinephrine was added to the incubation medium with a fixed isolated vessel segment, a pronounced contraction was observed, followed by a spontaneous relaxation of isolated vessel segments by 30% after 60 minutes. Immediately after NLP infusion to the incubated environment at the peak of the norepinephrine-induced contraction in a norepinephrine equivalent concentration, relaxation of the vessel segment for 45% was registered. Further increasing NLP concentrations to  $2 \times 10^{-6}$  M and  $2 \times 10^{-5}$  M under the same conditions leads to reduction of norepinephrine-induced constriction by 60% and 70%, respectively.

A comparative analysis of the cerebrovascular activity of NLP with its structural analog nicotinoyl-GABA (Picamilon) revealed that in terms of in vivo effects on cerebral blood flow, the proline derivative of nicotinic acid (NLP) was more effective. In contrast, the GABA derivative exhibited greater effects in vitro on the contractility of isolated vessels.

Obtained findings regarding the NLP's cerebrovascular activity served as a basis for investigating its antihypoxic effects. Using three different models of experimental hypoxia in mice (normobaric, hemic, and cytotoxic), NLP's antihypoxic activity was demonstrated in a model of hemic hypoxia induced by sodium nitrite (i.p., 300 mg/kg). Administration of Nicotinoyl L-proline 70 minutes before sodium nitrite injection led to an increase in the animal's survival time of 28.53% compared with untreated mice.

Summarizing the results of the presented investigation dedicated to searching for an effective agent for pharmacological correction of cerebrovascular disorders led to the discovery of a new compound, Nicotinoyl L-proline, possessing the ability to stimulate local blood circulation and improve the microcirculatory bed of the cerebral cortex under ischemic conditions and relax isolated blood vessels, as well as exert an antihypoxic activity.

