



УДК 615.831-005.015

## ВЛИЯНИЕ ВИНПОЦЕТИНА ПРИ ТЕРАПИИ С КОМБИНАЦИЕЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ НА МЕТАБОЛИЗМ МОЗГА ЖИВОТНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

**Н.М. МИТРОХИН<sup>1</sup>**  
**Е.Э. ТУРЯНСКИЙ<sup>1</sup>**  
**Л.М. МАКАРОВА<sup>2</sup>**  
**В.Е. ПОГОРЕЛЫЙ<sup>2</sup>**  
**С.Я. СКАЧИЛОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, г. Старая Купавна*

<sup>2</sup>*Пятигорская государственная фармацевтическая академия*  
*e-mail: vnc@pc-club.ru*

Проведено изучение влияния введения винпоцетина в комбинированное антигипертензивное средство на обмен головного мозга крыс с экспериментальной ренальной гипертензией, а также с гипертензией при ишемии головного мозга.

Показано, что винпоцетин усиливает нормализующее влияние комбинированного антигипертензивного средства, содержащего атенолол, эналаприл и индапамид в субтерапевтических дозах на метаболизм глюкозы, молочной и пировиноградной кислоты, активацию свободно-радикальных процессов при ренальной гипертензии у крыс, особенно выраженное при гипертензии, осложненной ишемией головного мозга.

Ключевые слова: крысы, экспериментальная гипертензия, ишемия головного мозга, метаболизм мозга, ПОЛ, антиоксидантная защита.

Артериальная гипертензия (АГ) лидирует не только по распространенности, но и по затратам на ее лечение. Перспективным подходом для улучшения эффективности, переносимости и оптимизации фармакоэкономических показателей является использование низкодозовых фиксированных комбинаций антигипертензивных средств в качестве тактики первого выбора при АГ, особенно у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 6]. К числу обосновывающих актуальность комбинированной гипотензивной терапии факторов могут быть отнесены следующие: влияние на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД с доказанным увеличением числа ответивших до 70–80% (против 40–50% при монотерапии); нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД; уменьшение количества требуемых визитов; возможность более быстрой нормализации АД без увеличения, а нередко со снижением частоты нежелательных явлений; частая потребность в группах высокого риска быстрого, хорошо переносимого снижения АД и/или потребность в достижении низких целевых значений АД; расширение показаний для применения [14].

Высокоэффективной комбинацией, обеспечивающей воздействие на два краеугольных патофизиологических механизма АГ, является комбинация диуретика и блокатора АПФ. Благоприятные клинические последствия описаны в группах низко-, нормо- и высокорениновой АГ. Блокаторы АПФ устраняют гипокалиемию, гипомагниемию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, которые могут развиваться при применении диуретиков в режиме монотерапии. Комбинация весьма перспективна у пациентов с гипертрофией левого желудочка и диабетической нефропатией. Зарегистрированы и используется ряд фиксированных комбинаций этого состава. Комбинированная гипотензивная терапия позволяет при применении фиксированных комбинаций сократить количество принимаемых таблеток и повысить приверженность пациента к лечению и, следовательно, оптимизировать терапию у большого количества пациентов.

По современным представлениям, целью антигипертензивной терапии является не только снижение АД, но и предупреждение и коррекция поражения органов-мишеней (сердце, головной мозг, почки). Головной мозг является одним из главных органов-мишеней у больных АГ [8]. Функциональные и структурные изменения мозговых артерий и вещества головного мозга, возникающие у больных с АГ при длительном течении заболевания, могут быть причиной разнообразных неврологических и психических расстройств, наиболее тяжелыми из них по своему течению и последствиям являются инсульт и сосудистая деменция [1]. В основе патогенеза поражения головного мозга при АГ лежат сдвиг пределов ауторегуляции мозгового кровотока к более высоким величинам, структурно-функциональные изменения в сосудах [11]. Поэтому включение в антигипертензивную терапию нейропротекторов является обоснованным.



В связи с этим в ВНЦ БАВ был предложен потенциальный антигипертензивный препарат, в который помимо антигипертензивных средств в субтерапевтических дозах был включен и нейропротектор.

**Цель исследования.** Экспериментальное изучение эффективности применения комбинированного антигипертензивного препарата, содержащего антелолол, эналаприл и индапамид (Комбинация I – KI), в сравнении с комбинированным препаратом содержащим также винпоцетин (Комбинация II – KII), в качестве средства коррекции нарушений метаболических и функциональных нарушений в мозге при артериальной гипертензии и гипертензии, осложненной ишемией головного мозга.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 120 крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 220 - 250 г. Разброс массы тела животных в начале исследования не превышал  $\pm 10\%$ . В эксперименте использовали животных одной возрастной группы.

Для акклиматизации животные содержались в виварии в течение 14 дней до начала эксперимента при 18-22°C и влажности 50-60% в стандартных клетках при естественном режиме освещения день-ночь на стандартном пищевом рационе и воде в соответствии с нормами, утвержденными МЗ РФ.

В работе использовано содержимое капсул потенциального комбинированного антигипертензивного препарата KI и KII наработанных в «ВНЦ БАВ». В составе капсулы KI входили активные вещества (г): атенолол 0,0125, индапамид 0,000625, эналаприла малеат 0,005, а также вспомогательные - аэросил А-300, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), крахмал кукурузный и магния стеарат до массы содержимого капсулы 0,035г. В составе капсулы KII дополнительно входил винпоцетин 0,00125, замещающий по массе часть МКЦ. Масса капсулы также составляла 0,035 г.

Тотальную ишемию головного мозга (ИГМ) воспроизводили на крысах с помощью гравитационных перегрузок в кранио-каудальном направлении. Величина гравитационных перегрузок подбиралась таким образом, чтобы летальность животных в контрольной группе составляла 20-25% (5 г в течение 10 мин) [3]. Для создания ИГМ у животных с АГ использовали перевязку левой сонной артерии в течение 24 ч.

Почечную гипертензию [9] создавали по схеме «одна почка – один зажим». Использовали экстраперитонеальный доступ к почкам. У наркотизированных крыс (хлоралгидрат 300 мг/кг) после препаровки мягких тканей и мышц, почки выводились в рану, при этом одна удалялась, а на артерию другой накладывался зажим из нержавеющей стали со стандартным просветом 0,15 мм.

Через 70 дней после моделирования артериальной гипертензии (АГ) у выживших животных регистрировали под хлоралгидратным наркозом (0,3 г/кг) АД ртутным манометром (в бедренной артерии) и отбирали животных с развившейся патологией (АД > 150 мм. рт. ст.). Затем формировали группы животных по 6 голов в каждой.

При проведении исследований были сформированы 5 групп лабораторных животных, которым вводили исследованные комбинации один раз в сутки в течение 21 дня внутривентрикулярно в 2% крахмальном геле по 1 мл в терапевтической дозе (с учетом межвидового переноса доз [13] равной 35 мг капсульной массы/кг) и 4-х кратной от последней (140 мг капсульной массы/кг):

- 1 группа – животные с артериальной гипертензией, получавшие крахмальный гель в объеме 1 мл (контроль);
- 2 группа – животные с АГ + KI 35 мг/кг;
- 3 группа – животные с АГ + KI 140 мг/кг;
- 4 группа – животные с АГ, осложненной ИГМ + KII 35 мг/кг;
- 5 группа – животные с АГ, осложненной ИГМ + KII 140 мг/кг.

Регистрацию изучаемых параметров проводили спустя 90 мин после введения препарата. Забор артериальной крови осуществляли из сонной артерии, венозной – из сагиттального синуса. Коагуляцию крови предотвращали введением гепарина (500 ед/кг). Искусственная вентиляция проводилась с помощью боксового дыхательного аппарата

Материал для биохимических исследований (кровь и головной мозг) брали под хлоралгидратным наркозом 0,3 г/кг. В пробах крови через 60 мин после ишемии определяли: содержание глюкозы прибором «Акку-Чек» Актив, пировиноградной кислоты по Балоховскому – Наточину, углеводный обмен мозга оценивали по показателям: утилизации глюкозы и молочной кислоты. На микроанализаторе «Radelkis» регистрировали рН крови спустя 30 сек после взятия пробы.

Об интенсивности процессов ПОЛ в мозге судили по содержанию первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных продуктов окисления липидов (ТБК-активные продукты). Диеновую конъюгацию ненасыщенных жирных кислот определяли спектрофотометрически по интенсив-



ности поглощения в области 230 нм. Концентрацию вторичных продуктов ПОЛ в мозге в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) проводили по тесту с тиобарбитуровой кислотой [10].

Биоантиоксидантную защиту мозга определяли по каталазной и супероксиддисмутазной (СОД) активности. Активность каталазы определяли спектрофотометрически при длине волны 410 нм, а активность СОД при 357 нм [5].

Измерение напряжения кислорода ( $pO_2$ ) в ткани мозга проводили полярографическим методом с помощью платинового электрода. В качестве вспомогательного использовали хлорсеребряный электрод. Для введения электрода делали соответствующую препаровку головы наркотизированного животного.

Отек-набухание головного мозга оценивали с помощью коэффициента  $K_{огм}$  (масса мозга животного до высушивания/масса мозга животного после высушивания).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ «Biostat». Результаты в таблицах и тексте представлены в виде  $M \pm m$ ,  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднее квадратическое отклонение. Достоверность различий групп определяли по критерию  $F$  (угловое преобразование Фишера), средних внутри серий определяли методом попарных сравнений с использованием  $t$ -критерия Стьюдента при  $P < 0,05$ , а между сериями с помощью критерия инверсий Вилкоксона-Манна-Уитни. Значимость различий между несколькими исследованными группами оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [12].

**Результаты и их обсуждение.** У животных с АГ наблюдалось существенное повышение концентрации глюкозы как артериальной, так и венозной крови относительно интактных животных. Курсовое введение КІ и КІІ в дозах 35 мг/кг и 140 мг/кг ограничивают гипергликемию в артериальной и венозной крови. Наиболее выраженное нормализующее влияние на концентрацию глюкозы в венозной крови было зафиксировано при терапии КІІ в дозе 140 мг/кг (табл. 1).

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют в пользу того, что у животных с АГ, несмотря на высокое содержание глюкозы в крови, происходит существенное нарушение утилизации ее мозговой тканью, что свидетельствует о метаболических нарушениях в ней. При терапии КІ в дозах 35 мг/кг и 140 мг/кг утилизация в среднем составляет соответственно  $13,1 \pm 1,6\%$  и  $17,6 \pm 1,9\%$ . Применение КІІ в дозе 35 мг/кг не приводит к значимым отличиям по данному показателю от действия КІ в аналогичной дозе, а в дозе 140 мг/кг оказывает менее выраженное влияние на данный показатель, чем КІ.

Таблица 1

**Концентрация глюкозы, молочной и пировиноградной кислоты (М/л) в артериальной (А) и венозной (В) крови крыс и их утилизация (У,%) при артериальной гипертензии и гипертензии, осложненной ишемией мозга (АГИМ)**

Опыт	Показатель	Контроль	КІ		КІІ	
			35 мг/кг	140 мг/кг	35 мг/кг	140 мг/кг
АГ	Агл	6,96±0,20	5,83±0,23*	6,0±0,20*	5,87±0,23*	5,6±0,27*
	Вгл	6,65±0,16	5,01±0,18*	4,98±0,27*	5,18±0,23	4,75±0,27*
	Угл,%	4,8±1,1	13,1±1,6*	17,6±1,9*	11,6±1,4*	9,1±1,7*
АГИМ	Агл	9,1±2,4	7,7±0,43	7,65±0,47	7,62±0,31	7,38±0,36
	Вгл	8,73±0,34	7,02±0,41*	6,68±0,41*	6,75±0,27*	6,58±0,37*
	Угл,%	3,3±1,4	7,2±1,4*	12,6±2,5*	9,5±0,7*	11,6±1,4*
АГ	Амк	1,52±0,07	1,35±0,05*	1,30±0,09	1,28±0,09*	1,27±0,04*
	Вмк	1,25±0,09	1,03±0,07*	0,93±0,09*	0,96±0,11*	0,78±0,075*
	Умк,%	17,5±4,7	24,8±4,0	35,5±8,5	27,2±4,3	38,8±3,7*
АГИМ	Амк	2,12±0,14	1,95±0,09	1,98±0,11	1,95±0,09	1,73±0,09
	Вмк	1,90±0,14	1,28±0,09*	1,42±0,11*	1,37±0,14*	1,22±0,13*
	Умк,%	12,1±2,2	33,9±4,3	30,4±1,9*	31,1±4,1*	30,2±3,8*
АГ	Апк	0,173±0,005	0,165±0,05	0,162±0,005	0,157±0,005*	0,152±0,004*
	Впк	0,148±0,007	0,133±0,005	0,130±0,005*	0,128±0,005*	0,122±0,004*
АГИМ	Апк	0,180±0,011	0,172±0,007	0,173±0,005	0,167±0,05	0,165±0,005
	Впк	0,145±0,009	0,148±0,007	0,140±0,007	0,142±0,007	0,130±0,005

Примечание: здесь и в других таблицах \* – статистически значимые изменения ( $P < 0,05$ ) относительно животной контрольной группы; \* – животных, получавших КІ в аналогичной дозе.

Утилизация глюкозы мозгом у животных с АГ, осложненной ИГМ, статистически значимо не отличается при введении КІ и КІІ для обеих доз

У животных контрольной группы с АГ наблюдается увеличение концентрации молочной кислоты (МК) как в артериальной, так и венозной крови и снижение утилизации лактата



мозгом, что свидетельствует о наличии нарушений со стороны углеводного обмена. Курсовое введение исследуемого потенциального антигипертензивного препарата без винпоцетина в обеих испытанных способствует ограничению лактат-ацидоза в венозной крови, но не оказывает значимого влияния в сравнении с группой животных без лечения на утилизацию МК мозговой тканью.

Использование КII в дозе 35 мг/кг у животных с АГ способствовало сохранению утилизации мозгом данного метаболита глюкозы.

У животных с АГ, осложненной ИГМ констатировали развитие лактат-ацидоза и подавление утилизации МК мозгом до 12,1±2,2%. Развитие лактат-ацидоза у животных с АГ свидетельствует о нарушении энергетического обмена. Накопление лактата одновременно увеличивает восстановленность пиридиннуклеотидов, что приводит к торможению гликолиза. Поэтому одним из условий активации гликолиза и энергетике в целом является удаление лактата из ткани. Курсовое введение исследуемых комбинаций KI и KII в дозах 35 мг/кг и 140 мг/кг достоверно препятствует накоплению лактата в крови, оттекающей от мозга, способствуя активации его утилизации мозговой тканью. Также при АГ было установлено достоверное снижение накопления пирувата лишь при введении KII в обеих дозах, а у животных с двойной патологией лишь при введении KII в дозе 140 мг/кг.

При моделировании АГ в мозге наблюдается активация процессов свободнорадикального окисления (СРО): увеличение концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ в головном мозге, выраженное увеличение активности каталазы и снижение активности СОД (табл. 2).

Таблица 2

**Концентрация ДК, ТБК, активность каталазы, СОД (ед/мг белка) и рО<sub>2</sub> в ткани мозга крыс при артериальной гипертензии и гипертензии, осложненной ишемией мозга**

Опыт	Показатель	Контроль	KI		KII	
			35 мг/кг	140 мг/кг	35 мг/кг	140 мг/кг
АГ	ДК	104,9±6,3	85,3±7,5*	80,8±7,7*	78,0±6,7*	69,5±4,8*
АГИМ		125,5±7,5	93,9±3,7*	81,6±7,0*	79,7±5,2**	71,8±5,1**
АГ	ТБК	13,1±0,70	11,2±0,67	11,4±0,61	10,6±0,43**	9,9±0,59**
АГИМ		19,8±0,92	16,0±0,79*	16,7±0,63*	14,8±1,03*	11,7±1,10**
АГ	Кат	876,7±39,1	731,0±38,1*	766,7±37,1*	752,5±37,3*	681,4±45,9*
АГИМ		1271,5±99,1	987,8±33,0*	1020,3±40,3*	892,5±55,6*	847,5±43,9**
АГ	СОД	0,49±0,034	0,61±0,025*	0,61±0,04*	0,57±0,04*	0,64±0,04*
АГИМ		0,40±0,04	0,51±0,03*	0,54±0,03*	0,58±0,04*	0,62±0,04*
АГ	рО <sub>2</sub>	66,8±2,9	72,8±1,5	69,5±6,3	69,5±2,3	76,2±3,6*
АГИМ		53,7±4,7	69,7±3,5*	61,2±3,24	72,3±3,6**	67,7±4,1*

При моделировании ишемии наблюдается подавление активности ферментов антиоксидантной защиты на фоне активации образования первичных продуктов ПОЛ в мозге – диеновых конъюгатов, что свидетельствует об активации свободно-радикальных процессов. Введение KII в дозе 140 мг/кг более эффективно, чем KI влияет на активность каталазы. У животных с АГ и АГ, осложненной ИГМ, вне зависимости от наличия в препарате винпоцетина и исследуемых доз наблюдали повышение активности СОД (табл. 2).

При АГ с ишемией головного мозга обе комбинации способствуют поддержанию оптимального уровня рО<sub>2</sub>, однако применение препарата, содержащего винпоцетин, оказывает более выраженное влияние на изучаемый показатель.

Терапия комбинациями при АГ в обеих дозах равновыраженно ограничивает накопление первичных продуктов пероксидации в головном мозге. Но при АГ, осложненной ишемией головного мозга, введение в препарат винпоцетина способствует более эффективной коррекции процессов накопления первичных и образования вторичных продуктов ПОЛ. Моделирование АГ приводит к увеличению концентрации ТБК-активных продуктов в мозге с 9,60±0,81 у интактных животных до 13,1±0,70, а при АГ, осложненной ИГМ – до 19,80±0,92. При АГ, отягощенной ИГМ комбинации KI и KII в обеих дозах препятствуют образованию ТБК-активных продуктов (табл. 2).

Учитывая, что у животных с артериальной гипертензией был зафиксирован лактат-ацидоз, представлялось целесообразным изучить влияние курсового введения изучаемых комбинаций на рН артериальной и венозной крови и отек-набухание головного мозга. Установлено, что у животных, получавших KI и KII, значимых отличий рН от животных контрольной группы не выявлено (табл. 3).



Таблица 3

**pH артериальной (А-рН) и венозной (В-рН) крови и отек-набухание головного мозга ( $K_{огм}$ ) крыс в условиях артериальной гипертензии и гипертензии, осложненной ишемией мозга**

Опыт	Показатель	Контроль	КI		КII	
			35 мг/кг	140 мг/кг	35 мг/кг	140 мг/кг
АГ	А-рН	7,31±0,02	7,35±0,01	7,34±0,01	7,38±0,02	7,37±0,02
АГ	В-рН	7,22±0,03	7,26±0,03	7,26±0,01	7,28±0,02	7,26±0,03
АГ+ИГМ	А-рН	7,11±0,03	7,24±0,03*	7,22±0,01*	7,28±0,03*	7,31±0,02**
АГ+ИГМ	В-рН	7,04±0,03	7,16±0,03*	7,15±0,02*	7,17±0,02*	7,19±0,02*
АГ	$K_{огм}$	0,221±0,001	0,220±0,0009	0,219±0,0004	0,220±0,0005	0,221±0,0005
АГ+ИГМ	$K_{огм}$	0,245±0,002	0,235±0,001*	0,235±0,001*	0,230±0,002*	0,226±0,001*x

У животных контрольной группы с АГ, осложненной острой ИГМ, имеются выраженные нарушения со стороны кислотно-щелочного равновесия, о чем свидетельствует снижение рН в артериальной и венозной крови соответственно до 7,11±0,03 и 7,04±0,03. Коррекции патологических изменений в организме комбинациями КI и КII способствовало ограничению снижения рН как венозной, так и в артериальной крови. Однако применение КII в дозе 140 мг/кг, более эффективно, чем введение КI в аналогичной дозе, поддерживало рН на более высоком уровне.

У животных с АГ, получавших как КI, так и КII в обеих испытанных дозах существенных отличий с животными контрольной группы формирования отека-набухания головного мозга не выявлено (табл. 3), однако при АГ+ИМ введение КII в дозе 140 мг/кг более эффективно, чем КI ограничивало этот эффект.

В опытах с моделированием тотальной ишемии мозга установлено (табл. 4), что введение в комбинацию винпоцетина повышает нейпротекторный потенциал действия его компонентов, причем наиболее выраженное увеличение выживаемости животных при тотальной ишемии головного мозга с 25% до 58,3% зафиксировано при введении КII в дозе 140 мг/кг.

Таблица 4

**Влияние КI и КII на выживаемость крыс при моделировании тотальной ишемии головного мозга (n=12)**

Группы животных	Число выживших животных	Число погибших животных	% выживших животных
Контроль	3	9	25,0
КI 35 мг/кг	4	8	33,3
КI 140 мг/кг	4	8	33,3
КII 35 мг/кг	5	7	41,7
КII 140 мг/кг	7	5	58,3*

Ранее нами было показано, что введение в комбинированное антигипертензивное лекарственное средство нейропротектора винпоцетина повышает эффективность коррекции нарушений церебральной гемодинамики у животных с артериальной гипертензией и артериальной гипертензией, отягощенной острой ишемией головного мозга, препятствовало повышению тонуса сосудов мозга, обусловленного ренальной гипертензией, в реперфузионный период [7].

Известно, что винпоцетин улучшает кровоснабжение головного мозга при ишемии благодаря антивазоконстрикторному действию, не вызывая феномена «обкрадывания». Этот эффект приводит к увеличению транспорта кислорода к клеткам головного мозга за счет усиления поглощения и метаболизма глюкозы, уменьшения сродства эритроцитов к кислороду [1, 2]. Согласно полученным данным введение этого препарата в составе комбинации антигипертензивных средств оказывает корригирующее влияние также и на другие метаболические процессы в мозге – накопление лактата, пирувата, пероксидацию липидов, активность антиоксидантных ферментов, кислотно-щелочное равновесие, что интегрально отражается также на степени отека мозга при его ишемическом повреждении.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования влияния введения винпоцетина в состав комбинации антигипертензивных средств на модели ренальной гипертензии и гипертензии, осложненной ишемией головного мозга показали, что при курсовой терапии с нейропротектором более эффективно ограничиваются нарушения метаболических процессов у животных с сочетанной патологией, чем терапия комбинацией без винпоцетина: угнетается гипергликемия и лактат-ацидоз, усиливается метаболизм пирувата, нормализуется кислотно-



щелочное равновесие. Такая терапия снижает интенсивность процессов перекисидации липидов, способствует компенсации рО<sub>2</sub> в мозговой ткани у животных с АГ и АГИМ, оказывает угнетающее влияние на отек-набухание головного мозга и увеличивает выживаемость животных при тотальной ишемии мозга.

### Литература

1. Ваизова О.Е. Венгеровский А.И., Алифирова В.М. Эндотелий протекторные эффекты винпоцетина, пентоксифиллина и эналаприла у больных хронической ишемией головного мозга//Эксперим. и клин. фармакол. – 2011. – Т. 74, № 4. – С.10-13.
2. Виноградов О.И. Вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак // Клин. фармакол. и терапия - 2007.- № 4. – С. 52-61.
3. Гаевый М.Д., Аджиенко Л.М., Макарова Л.М. Ишемия головного мозга, вызванная гравитационной перегрузкой // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т.63, № 3. – С. 63-64.
4. Кабалова Ж.Д. Эволюция комбинированной антигипертензивной терапии: от многокомпонентных высокодозовых свободных комбинаций до низкодозовых фиксированных комбинаций как средств первого выбора // Российский медицинский журнал. – 2001. - т.9, № 18. – С. 32-39
5. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопр. мед. химии. – 1984. – № 4. – С. 125-127.
6. Котова О.В. Роль комбинированных препаратов в лечении хронических сосудистых заболеваний головного мозга//Новая аптека. – 2008. - № 12. – С. 80-81.
7. Макарова Л.М., Турянский Е.Э., Погорельый В.Е., Скачилова С.Я., Митрохин Н.М. Влияние введения винпоцетина в антигипертензивное комбинированное лекарственное средство на церебральный кровоток у животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга// Кубанский научный медицинский вестник – 2013. - №5, (140), С. 131-135.
8. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. – К.: Четверта хвиля, - 2005. – 800 с.
9. Сернов Л.Н. Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., - 2000. – 352 с.
10. И.Д. Стальная, Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты// Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, - 1977. – С. 66-68.
11. Суслина З.А., Гераскина Л.А. Проблемы лечения ишемического инсульта// Клинич. фармакология и терапия. – 1996. – № 4. – С. 80 – 85.
12. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии/ Р.Х. Хафизьянова. - Казань, Медицина, 2006. - 374 с.
13. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P. et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man //Cancer. Chemoter. Rep. – 1966. –Vol .50, №4. - P. 219-244.
14. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. Combination therapy in hypertension// J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – № 4.(2). – P. 42–50.

## THE INFLUENCE OF VINPOCETINE AT ANTIHYPERTENSIVE THERAPY BY COMBINED DRUG ON THE BRAIN METABOLISM OF THE ANIMALS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION AND A HYPERTENSION, COMPLICATED BY THE BRAIN ISCHEMIA

**N.M. MITROKHIN<sup>1</sup>**  
**YE.E. TURJANSKY<sup>1</sup>**  
**L.M. MAKAROVA<sup>2</sup>**  
**V. E. POGORELY<sup>2</sup>**  
**S. YA. SKACHILOVA<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup>*The All-Russia science centre on safety of biologically active substances, Staraya Kupavna*

<sup>2)</sup>*Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk*

*e-mail: vnc@pc-club.ru*

Studying of influence of introduction vinpocetine in combined antihypertensive means for an exchange of a brain of the rats with the experimental renal hypertension, and also with a hypertension is spent at a brain ischemia.

It was shown, that vinpocetine strengthens normalising influence combined antihypertensive the means containing atenolol, analapril and indapamide in subtherapeutic doses on a metabolism of glucose, lactate and pyruvate, activation of is free-radical processes at renal hypertension at the rats, especially expressed at a hypertension complicated by an ischemia of a brain.

Key words: rats, experimental hypertension, brain ischemia, brain metabolism, the lipid peroxidation, antioxidant protection.