

Сравнительный хемореактомный анализ синергизма молекул винпоцетина, пирацетама и циннаризина

© О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН

Федеральный исследовательский центр «Информатика и Управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить синергизм молекул винпоцетина, пирацетама и циннаризина методом хемореактомного анализа.

Материал и методы. Проведен хемоинформационный анализ винпоцетина, пирацетама и циннаризина на культурах нейронов, на модельных организмах (мыши, крысы) на основе современных методов интеллектуального анализа данных и машинного обучения.

Результаты. Получены оценки различных биологических активностей молекул на культурах нейронов, на модельных организмах (мыши, крысы) и оценки модуляции активности целевых белков крысы и человека. Полученные данные позволили количественно оценить значение балла синергизма для комбинации «винпоцетин+пирацетам» (54 балла) по сравнению с комбинацией «пирацетам+циннаризин» (25 баллов).

Заключение. Сочетание «винпоцетин+пирацетам» в составе фиксированной комбинации (Винпотропил), таким образом, более предпочтительно для комбинированного использования, чем «пирацетам+циннаризин».

Ключевые слова: комбинированная терапия, хемоинформатика, Винпотропил, винпоцетин, пирацетам, циннаризин, интеллектуальный анализ данных.

Информация об авторах:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Автор, ответственный за переписку: Громова О.А. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Как цитировать:

Громова О.А., Торшин И.Ю. Сравнительный хемореактомный анализ синергизма молекул винпоцетина, пирацетама и циннаризина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):69–76. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112112169>

Comparative chemoreactome analysis of the synergism of vinpocetine, piracetam, and cinnarizine molecules

© О.А. GROMOVA, I.YU. TORSHIN

Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center for Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Objective. Neuroprotective and nootropic drugs often exhibit complementary, «synergistic» effects, the consideration of which is important for choosing the most effective and safe drug combinations.

Material and methods. Chemoinformatic analysis of vinpocetine, piracetam and cinnarizine on neuron cultures, on model organisms (mice, rats) based on modern data mining and machine learning methods.

Results. The paper presents the results of the chemoreactome analysis of vinpocetine, piracetam, and cinnarizine. Estimates of various biological activities of molecules on neuronal cultures, on model organisms (mice, rats) and estimates of modulation of the activity of target proteins in rats and humans were obtained. The data obtained made it possible to quantify the value of the synergism score for the combination «vinpocetine + piracetam» (54 points) compared with the combination «piracetam + cinnarizine» (25 points).

Conclusions. The combination of «vinpocetine + piracetam» in the fixed combination (Vinpotropil) is thus more preferable for combined use than for the combination of «piracetam + cinnarizine».

Keywords: combination therapy, neuroprotection, chemoinformatics, synergism, Vinpotropil, vinpocetine, piracetam, cinnarizine, data mining.

Information about authors:

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

To cite this article:

Gromova OA, Torshin IYu. Comparative chemoreactome analysis of the synergism of vinpocetine, piracetam, and cinnarizine molecules. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12):69–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112112169>

В фармакопее для любого препарата выделяется некоторое «основное» действие (например, ингибирование того или иного белка) и ряд «побочных» эффектов. Обычно при регистрации лекарственного препарата используется ограниченный перечень стандартных тестов и поэтому большинство других эффектов препарата остается неизученным. Недостаточность информации об основном и побочных эффектах препарата существенно осложняет возможности планирования и априорной оценки эффективности комбинированной терапии нейропротективными и ноотропными средствами (пирацетамом, винпоцетином, циннаризином и др.).

Винпоцетин — алкалоид барвинка, оказывающий противовоспалительное и антиатеросклеротическое действие [1]. В первичных эндотелиальных клетках капилляров головного мозга, стимулированных пуринергическими рецепторами, винпоцетин ингибировал отток кальция из митохондрий, подавлял продукцию H_2O_2 в митохондриях, уменьшал Ca^{2+} -индуцированное набухание митохондрий, что важно для реализации противоишемического эффекта [2]. Ингибируя активность ФНО- α , винпоцетин противодействует атеросклеротическому процессу и гиперплазии интимы в модели аневризмы брюшной аорты у мышей линии C57BL/6J [3].

Пирацетам облегчает различные типы синаптической передачи сигналов, увеличивая плотность и активность постсинаптических холинергических и серотонинергических рецепторов, улучшает микроциркуляцию, способствует нейрональной пластичности. Пирацетам характеризуется очень низкой токсичностью ($LD_{50}=10,6$ г/кг в/в для крыс) [4]. Пирацетам повышает концентрацию внимания, улучшает когнитивные функции (способность к обучению, память, внимание и сознание), не оказывая седативного или психостимулирующего воздействия [5]. Применение пирацетама сопровождается достоверными положительными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (повышение α - и β -активности, снижение δ -активности). Пирацетам способствует уменьшению проявлений гипоксии мозга [6] и регрессии признаков сердечной недостаточности [7]. В многоцентровом исследовании пирацетама у 90% пациентов отмечены положительные эффекты применения препарата и только у 7% участников — нежелательное побочное действие [8].

Циннаризин — производное пиперазина, относится к группе блокаторов кальциевых каналов и характеризуется антигистаминным, антисеротонинергическим, антидофаминергическим действием. Циннаризин используется для лечения тошноты, укачивания, головокружения [9]. Такие осложнения при приеме циннаризина, как экстрапирамидные расстройства, существенно ограничивают его применение. Одним из наиболее известных нежелательных побочных эффектов циннаризина принято считать способность усугублять проявления паркинсонизма вследствие антагонизма D2-дофаминовых рецепторов (при назначении доз выше 150 мг/сут при терапевтической дозе порядка 75 мг) [10–12].

Хемоинформационный анализ молекул на основе машинного обучения предоставляет уникальную возможность сравнительного исследования эффектов различных молекул на реактом — совокупность химических реакций организма. В основе данного подхода — сравнение химической структуры молекулы с сотнями тысяч других молекул, для которых были изучены молеку-

лярно-фармакологические свойства. В частности, хемореактомная технология позволяет оценить перспективы комбинирования различных ноотропных/нейропротективных препаратов.

Материал и методы

В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемореактомного анализа синергизма комбинации «винпоцетин+пирацетам» (препарат Винпотропил) и комбинации «пирацетам+циннаризин». Сравнение и оценка свойств синергизма винпоцетина, пирацетама и циннаризина проводились с использованием современных методов прикладной математики и интеллектуального анализа данных. При оценке биологических активностей на животных в материал обучения вошли данные исследований на самцах мышей ($n=10$ в каждой группе) и самцов крыс ($n=10$ в каждой группе). Методы применения хемореактомной технологии для анализа различных лекарств [13] и их сочетаний [14] были более подробно описаны ранее [15, 16] и более подробно разобраны на соответствующем интернет-ресурсе (www.chemoinformatics.ru).

Результаты

В результате проведения хемореактомного анализа 3 исследованных молекул были получены оценки различных биологических активностей на различных культурах нейронов (табл. 1–3), на мышцах (табл. 4) и крысах (табл. 5), а также оценки модуляции активности таргетных белков крыс (табл. 6) и человека (табл. 7). Полученные данные, включая оценки дозозависимых эффектов (рис. 1–3), позволили провести количественный анализ синергизма между винпоцетином и пирацетамом, винпоцетином и циннаризином, пирацетамом и циннаризином (рис. 4, 5).

Результаты хемореактомного моделирования эффектов молекул на культурах нейронов мышей показали, что нейропротекторные свойства винпоцетина при различных условиях стресса (глутамат, гиперкапнический ацидоз, токсическое воздействие гомоцистеина, воспаление) сопоставимы с эффектами пирацетама (см. табл. 1). Для циннаризина значения соответствующих констант были ниже в случае гомоцистеин-индуцированного токсического (PC50=6 мкМ, другие молекулы — 3,9 мкМ) и воспалительного (IC50=2288 нМ, пирацетам — 1100 нМ, винпоцетин — 84 нМ) стресса.

Дозозависимые оценки нейропротекции в модели глутаматного стресса на нейронах линии HT22 показали возрастание нейропротекторных свойств винпоцетина и пирацетама при нарастании концентраций веществ и, наоборот, снижение нейропротекции при нарастании концентрации циннаризина (см. рис. 1).

Результаты хемореактомного анализа свойств исследованных веществ на клеточных культурах нейронов крыс (см. табл. 2) показали более выраженные нейропротективные свойства винпоцетина и пирацетама, чем циннаризина. Например, при культивации нейронов линии PC12 в условиях глутаматного стресса винпоцетин и пирацетам повышали выживаемость клеток на 55–61%, а циннаризин — всего на 15%. Значения константы IC50 ингибирования гибели нейронов гиппокампа составили 19 нМ для винпоцетина, 247 нМ для пирацетама и 904 нМ для цин-

Таблица 1. Хемореактомное моделирование на культурах нейронов мышей

Table 1. Chemoreactomic modeling on cultures of mouse neurons

Активность	Константа биологической активности	Винпоцетин	Пирацетам	Циннаризин
Противовоспалительная активность, ингибирование ЛПС-индуцированной продукции ИЛ-1 β в клетках линии BV2 мышей, нМ	IC50	84	1100	2287,6
Нейропротекция в нейронах НТ22 мышей в условиях гиперкапнического ацидоза, %	—	18,22	5	6,054
Нейропротекция против индуцированного глутаматом повреждения нейронов мышей линии НТ22, 10 мкМ, 24 ч, %	—	39,79	18,9	41,07
Нейропротекция против индуцированного глутаматом повреждения нейронов мышей линии НТ22, 50 мкМ, 24 ч, %	—	59,61	76,08	30,98
Нейропротекция против цитотоксичности L-гомоцистеина, нМ	PC50	3,904	3,904	6,01

Таблица 2. Хемореактомный анализ на клеточных культурах нейронов крыс

Table 2. Chemoreactom analysis on cell cultures of rat neurons

Активность	Константа биологической активности	Винпоцетин	Пирацетам	Циннаризин
Индукция роста нейритов в нейронах гиппокампа крыс (суммарная длина нейритов, 48 ч), у.е.	—	246,5	239,9	138,3
Нейропротекция в условиях глутаматного стресса культивируемых нейронов гиппокампа крыс, нМ	IC50	19,29	247	903,5
Нейропротекция в дофаминергических нейронах крыс (иммунофлюоресцентное окрашивание на тирозингидролазу), %	—	110,3	109,2	74,7
Нейритогенный эффект дофаминергических нейронов крыс (суммарная длина нейритов), у.е.	—	188,5	188,5	157,6
Нейропротекция нейронов PC12 крыс при поражении кортикостероном, 1 сут, %	—	17,35	17,51	6,90
Нейропротекция нейронов PC12 у крыс при воздействии H ₂ O ₂ , 5 мкМ, %	—	49,98	55,33	13,8
Нейропротекция нейронов PC12 у крыс при воздействии H ₂ O ₂ , 10 мкМ, %	—	22,6	21,14	40,9
Нейропротекция нейронов PC12 у крыс при воздействии H ₂ O ₂ , 20 мкМ, %	—	45,69	47,39	22,8
Нейропротекция нейронов PC12 у крыс при воздействии H ₂ O ₂ , 50 мкМ, %	—	61,17	51,18	31,0
Нейропротекция первичных нейронов крыс в условиях голодания, нМ	EC50	578,3	578,3	784
Нейропротекция нейронов PC12 в условиях глутаматного стресса, 0,1 мкМ, 24 ч, %	—	61,3	54,46	14,5

Таблица 3. Хемореактомный анализ эффектов исследованных веществ на культурах нейронов человека

Table 3. Chemoreactom analysis of the effects of the investigated substances on cultures of human neurons

Активность	Константа биологической активности	Винпоцетин	Пирацетам	Циннаризин
Нейропротекция против цитотоксичности тетрациклина в нейронах линии MC65 человека, нМ	EC50	26,94	43,47	32,4
Защита нейронов MC65 от гибели, вызванной белком-предшественником бета-амилоида C99, нМ	EC50	209,7	229,8	108,6
Выживание нейронов переднего мозга при ишемии, %	—	21,99	25,23	8,14
Доза для 50% увеличения АТФ в нейронах NSC человека, через 4 дня, мкМ	EC50	1,279	0,205	1,21
Защита нейронов SH-SY5Y от гибели под воздействием H ₂ O ₂ , 3 мкМ в-ва, %	—	5,312	13,3	16,21
Защита нейронов SH-SY5Y в условиях гипоксии и гипогликемии, 5 мкМ в-ва, %	—	59,71	44,92	61,28
Индукция роста нейритов в нейронах SK-N-SH человека, 100 мкМ, 5 сут., у.е.	—	117	107,2	77,84

Таблица 4. Хемореактомное моделирование фармакологической активности у мышей

Table 4. Chemoreactom modeling of pharmacological activities in mice

Активность	Константа биологической активности	Винпоцетин	Пирацетам	Циннаризин
Нейролептическая активность у мышей STD-ddy как ингибирование локомоции, 100 мг/кг, %	—	65,69	60,39	48,12
Снижение каталепсии, вызванной галоперидолом у мышей, 100 мг/кг внутривенно, %	—	64,16	48,56	45
Нейролептическая активность у мышей, получивших дозу апоморфина, мг/кг	ED50	0,684	0,291	0,56
Нейролептическая активность у мышей STD-ddy как ингибирование спонтанной двигательной активности, мг/кг	ED50	4,775	5,08	8,90
Нейролептическая активность при стереотипных движениях, индуцированных метилфенидатом у мышей, мг/кг	ED50	5,097	5,097	30,4

Таблица 5. Результаты хемореактомного анализа активностей у крыс

Table 5. Results of chemoreactom analysis of activities in rats

Активность	Винпоцетин	Пирацетам	Циннаризин
Антиаллодиническая активность в модели нейропатической боли с перевязкой спинномозгового нерва у крыс, 10 мг/кг, %	10,93	7,685	9,37
Нейропротекция на срезе гиппокампа крыс в условиях кислородно-глюкозного голодания, %	25,45	30,47	21
Нейропротекция на модели окклюзии средней мозговой артерии у крыс, мг	14,32	15,87	46,10

Таблица 6. Модуляция активности таргетных белков крыс при воздействии молекулами

Table 6. Modulation of the activity of target proteins in rats when exposed to GNP molecules

Белок	Константа биологической активности	Винпоцетин	Пирацетам	Циннаризин
Ингибирование NMDA-рецептора глутамата в синапсах полосатого тела крыс, %	—	26,36	32,07	12,35
Ингибирование гамма-секретазы в первичных нейронах плода крысы и продукции амилоида β 42, %	—	39,45	35,49	23,28
Ингибирование гамма-секретазы в первичных нейронах плода крысы и продукции амилоида β 42, нМ	IC50	73,62	73,62	86,68
Ингибирование пуринового рецептора P2X7, нМ	Ki	33,74	32,31	94,25
Ингибирование моноаминоксидазы моноаминергических нейронов синапсом крыс, мг/кг	ED50	27,51	26,65	53,19

наризина. Напомним, что более высокие значения константы ингибирования IC50 соответствуют более низкой эффективности ингибирования. Установленные дозозависимые эффекты включают повышение выживаемости нейронов линии PC12 в условиях оксидативного стресса (H₂O₂) при возрастании концентраций винпоцетина и пирацетама (см. рис. 2). Кроме того, для винпоцетина и пирацетама показана более выраженная индукция роста нейритов в нейронах гиппокампа (240—247 у.е., циннаризин — 138 у.е.).

Хемореактомное моделирование на культурах нейронов человека (см. табл. 3) подтвердило достоверно более выраженные нейропротекторные эффекты винпоцетина и пирацетама при различных условиях клеточного стресса (токсический стресс при воздействии тетрациклина или белка-предшественника бета-амилоида, оксидативный стресс, гипоксия и гипогликемия). Для винпоцетина и пирацетама была отмечена более выраженная индукция роста нейритов в клетках SK-N-SH (107—117 у.е., циннаризин — 78 у.е.).

Результаты хемореактомного анализа активности у мышей указали на более выраженную нейролептическую активность винпоцетина и пирацетама (см. табл. 4).

Результаты хемореактомного моделирования фармакологических активностей у крыс продемонстрировали сходные показатели антиаллодинической активности для всех 3 веществ и несколько более выраженные нейропротективные свойства для винпоцетина и пирацетама (см. табл. 5).

Хемореактомный анализ модуляции активности таргетных белков крыс показал, что винпоцетин и пирацетам могут являться более эффективными ингибиторами глутаматергической нейротрансмиссии, гамма-секретазы и ноцицептивного пуриноцептора P2X7, чем циннаризин (см. табл. 6).

Хемореактомный анализ модуляции активности таргетных белков человека (см. табл. 7) показал более выраженные холинергические эффекты винпоцетина и пирацетама (EC50=314—342 нМ) по сравнению с циннаризином (EC50=623 нМ). Кроме того, для винпоцетина и пираце-

Таблица 7. Модуляция активности таргетных белков человека при воздействии молекулами

Table 7. Modulation of the activity of targeted human proteins when exposed to GNP molecules

Белок	Константа биологической активности	Винпоцетин	Пирацетам	Циннаризин
Активация АХ-никотинового рецептора $\alpha 7$ человека как повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , %	—	46,93	62,31	54,91
Ингибирование обратного захвата норэпинефрина транспортером NET, 0,1 мкМ, %	—	21,1	36,65	9,71
Ингибирование обратного захвата дофамина транспортером DAT, 0,1 мкМ, %	—	6,5	10,84	11,42
Ингибирование обратного захвата дофамина транспортером DAT, 1 мкМ, %	—	40,47	36,02	27,12
Ингибирование обратного захвата дофамина транспортером DAT, 10 мкМ, %	—	23,22	23,22	8,32
Ингибирование обратного захвата серотонина транспортером SERT, 0,1 мкМ, %	—	16,12	16,16	19,75
Ингибирование обратного захвата серотонина транспортером SERT, 1 мкМ, %	—	17,2	17,22	5,83
Ингибирование обратного захвата серотонина транспортером SERT, 10 мкМ, %	—	10,5	57,9	0
Ингибирование обратного захвата серотонина транспортером SERT, 100 мкМ, %	—	49,83	47,97	35,41
Активация АХ-никотинового рецептора $\alpha 7$ человека как повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , нМ	EC50	342	313,8	622,8
Ингибирование бета-секретазы BACE1, нМ	IC50	248,7	378,2	614,14
Ингибирование рецептора нейрокина NK1, нМ	IC50	180	358,6	805,58
Ингибирование рецептора нейропептида Y5, нМ	IC50	40,98	44,94	166,97
Ингибирование обратного захвата норэпинефрина транспортером NET, нМ	IC50	1103	224,9	1239,14
Ингибирование обратного захвата дофамина транспортером DAT, нМ	IC50	417	379,3	509,8
Ингибирование обратного захвата серотонина транспортером SERT, нМ	IC50	40,32	42,97	595,2

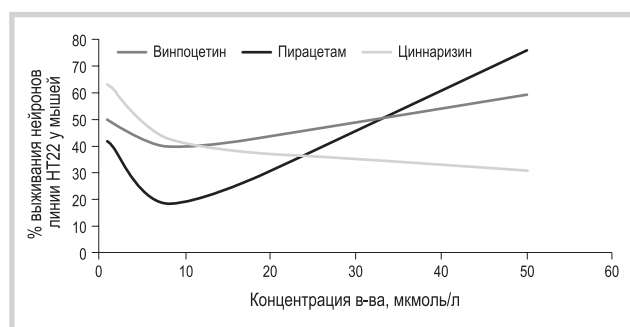


Рис. 1. Нейропротективная активность против индуцированного глутаматом повреждения нейронов мышей линии HT22, оцененная как выживаемость клеток через 24 ч.

Fig. 1. Neuroprotective activity against glutamate-induced neuronal damage in HT22 mice, assessed as cell survival after 24 hours.

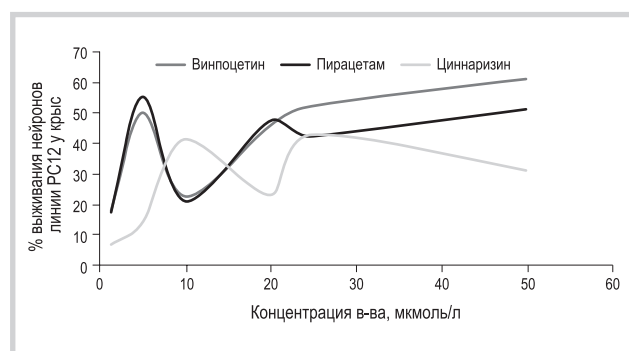


Рис. 2. Нейропротективная активность, оцененная как процент выживания нейронов линии PC12 крыс при воздействии H_2O_2 .

Fig. 2. Neuroprotective activity assessed as the percentage of survival of rat PC12 neurons upon exposure to H_2O_2 .

тама было характерно несколько более выраженное ингибирование обратного захвата дофамина транспортером DAT (IC50=379—417 нМ, циннаризин — IC50=510 нМ) и особенно обратного захвата серотонина транспортером SERT (IC50=40—43 нМ, циннаризин — 595 нМ). Результаты оценок дозозависимых эффектов подтверждают более эффективное ингибирование обратного захвата дофамина транспортером DAT и серотонина транспортером SERT человека (human HEK293 cells, fluorescent analysis of

neurotransmitter transfer) (см. рис. 3). Эти эффекты винпоцетина и пирацетама способствуют усилению холинергической, серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии.

Таким образом, результаты хемореактомного анализа показывают, что рассмотренные фармакологические эффекты комбинирования действующих веществ в составе препарата Винпотропил, который является фиксированной комбинацией, содержащей 5 мг винпоцетина и 400 мг

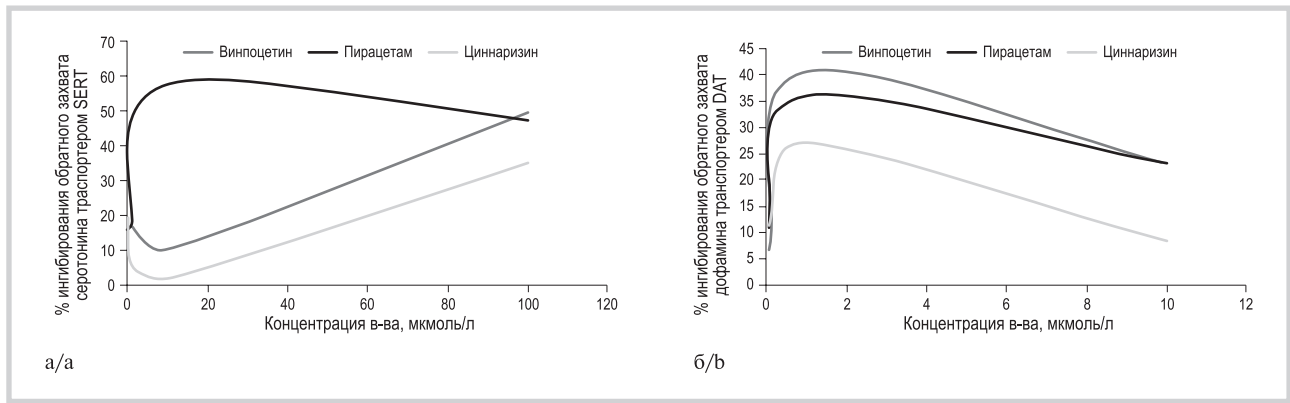


Рис. 3. Ингибирование исследованными веществами.

а — обратного захвата дофамина транспортером DAT; б — обратного захвата серотонина транспортером SERT (клетки HEK293 человека, флуоресцентный анализ переноса нейротрансмиттеров).

Fig. 3. Inhibition of dopamine reuptake by the DAT transporter and serotonin reuptake by the SERT transporter (human HEK293 cells, fluorescence analysis of neurotransmitter transfer) by the studied substances.

а — dopamine reuptake by the transporter DAT; б — serotonin reuptake by the transporter SERT (human HEK293 cells, fluorescent analysis of neurotransmitter transfer).

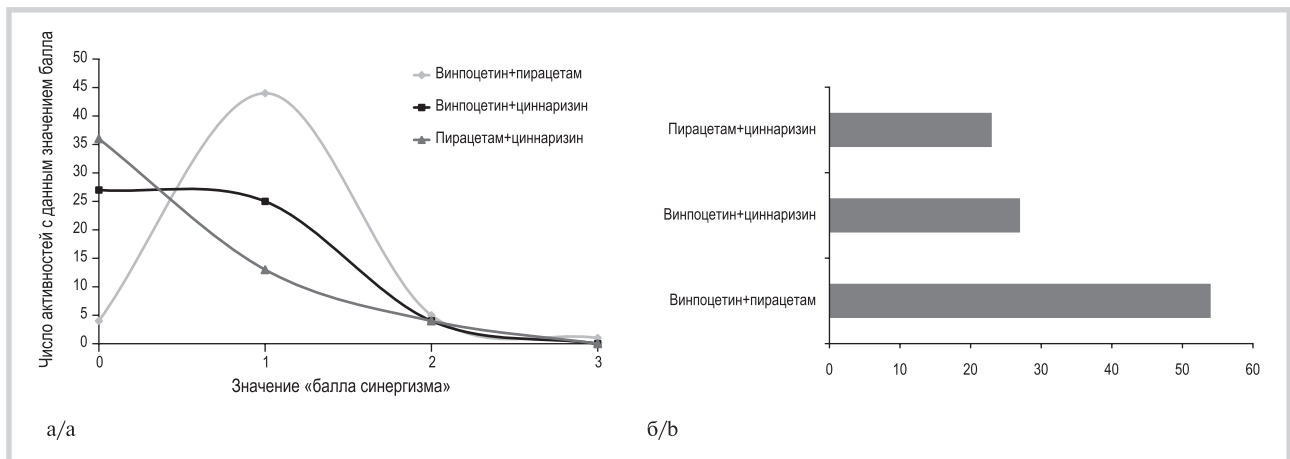


Рис. 4. Распределение значений (а) и суммарные значения балла синергизма (б) для пар «винпоцетин+пирацетам» и «пирацетам+циннаризин».

Fig. 4. Distribution of values and total values of the synergy score for the pairs «vinpocetine+piracetam» and «piracetam+cinnarizine».

пирацетама (капс.) либо 10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама (таб.), существенно дополняют друг друга.

Для оценки степени синергизма между основной молекулой (винпоцетин) и молекулами-синергистами (пирацетам, циннаризин), а также для обоснованного выбора молекулы-синергиста, которая в наибольшей степени «комплементарна» основной молекуле, мы разработали балльную шкалу, основанную на результатах хемореактивного анализа, представленных в табл. 1—7. Разработанная шкала состоит из 7 разделов, включающих результаты хемореактивного моделирования (1) культур нейронов мышей, (2) культур нейронов крыс, (3) культур нейронов человека, (4) активностей у мышей, (5) активностей у крыс, (6) активности таргетных белков крыс, (7) активности таргетных белков человека.

Сравнение эффектов основной молекулы и молекул-синергистов по каждой из перечисленных в табл. 1—7 активностей осуществлялось по 3-балльной системе: 0 бал-

лов — основная молекула проявляет активность, не найденную у синергиста; 1 балл — эффект основной молекулы сравним с эффектом молекулы-синергиста; 2 балла — молекула-синергист существенно дополняет эффекты основной молекулы; 3 балла — молекула-синергист проявляет активность, не найденную для основной молекулы. Вычисление «баллов синергизма» для каждой из активностей из 7 разделов основывалось на оценке статистических различий в значениях констант, полученных в результате проведения дифференциального хемореактивного анализа исследованных молекул.

Рассмотрим расчет балла синергизма на примере раздела шкалы, основанного на результатах хемореактивного моделирования эффектов молекул на культурах нейронов человека (см. табл. 3). Например, значение константы EC50 для нейропротекции в условиях токсического стресса (тетрациклин) приблизительно одинаково для всех 3 веществ. Поэтому для данной активности

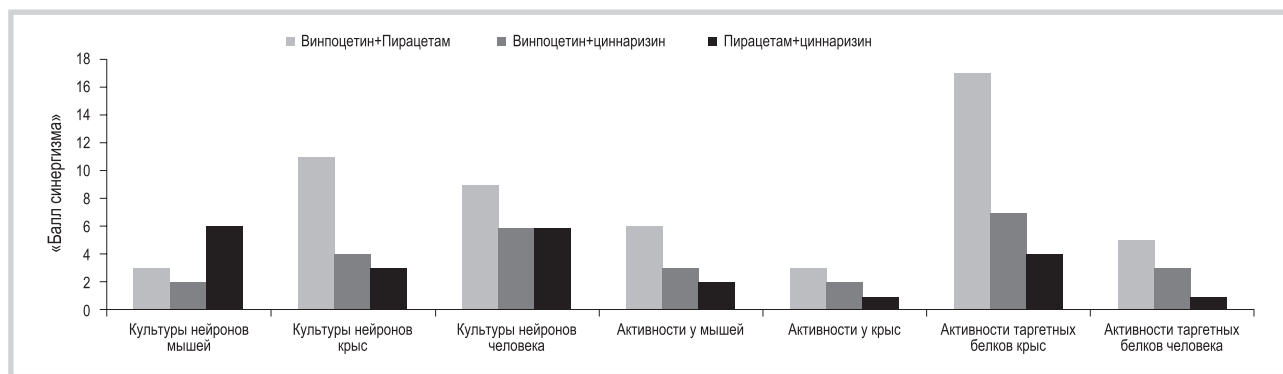


Рис. 5. Суммы «баллов синергизма» по 7 разделам балльной шкалы для пар «винпоцетин+пирацетам» и «пирацетам+циннаризин».
Fig. 5. Sums of «synergy points» for 7 sections of the point scale for the pairs «vinpocetine+piracetam» and «piracetam+cinnarizine».

балл синергизма был равен единице для обеих комбинаций «винпоцетин+пирацетам» и «пирацетам+циннаризин». Аналогичная ситуация наблюдалась в случае константы EC50 для защиты нейронов МС65 от гибели, вызванной белком-предшественником бета-амилоида.

В то же время в случае оценивания активности «выживание нейронов переднего мозга при ишемии» (см. табл. 3) оценки для винпоцетина и пирацетама составили 22–25%, а для циннаризина были достоверно меньше (всего 8%). Поэтому для данной активности комбинации «винпоцетин+пирацетам» соответствует балл синергизма, равный 1 («эффект основной молекулы сравним с эффектом синергиста»), а для комбинации «винпоцетин+циннаризин» балл синергизма равен 0 («основная молекула проявляет активность, не найденную у синергиста»). Аналогичным образом начисляются баллы и для активности «индукция роста нейритов в клетках SK-N-SH» (см. табл. 3).

Распределение значений «балла синергизма» между винпоцетином и молекулами-синергистами (рис. 4) показывает, что наиболее типичным значением балла синергизма для сочетания «винпоцетин+пирацетам» являлось «1» (эффект основной молекулы сравним с эффектом синергиста), а для пар «винпоцетин+циннаризин» и «пирацетам+циннаризин» типичное значение балла синергизма составило «0» (основная молекула проявляет активность, не найденную у синергиста).

Анализ балльных оценок синергизма по 7 разделам балльной шкалы показал, что значения баллов синергизма для комбинации «винпоцетин+пирацетам» (препарат Винпотропил) превосходили значения баллов синергизма для комбинации «пирацетам+циннаризин» по 6 из 7 раз-

делов шкалы, для комбинации «винпоцетин+циннаризин» по каждой из 7 разделов шкалы (рис. 5).

Заключение

Среди широко используемых нейропротективных средств принято считать, что винпоцетин преимущественно воздействует на микроциркуляцию и воспаление, а пирацетам в большей степени является ноотропом, улучшающим память и когнитивные функции. Однако результаты хемореактивного анализа показывают, что обе эти молекулы могут проявлять и противовоспалительные, и ноотропные свойства, также усиливая дофаминергическую и серотонинергическую нейротрансмиссию. Полученные оценки фармакологических активностей на культурах нейронов, модельных организмах и целевых белках крысы и человека позволили количественно оценить синергизм нейропротекторного действия комбинации молекул «винпоцетин+пирацетам» в составе препарата Винпотропил (54 балла) по сравнению с комбинацией «пирацетам+циннаризин» (25 баллов). Предпочтительность использования комбинации «винпоцетин+пирацетам» также обусловлена лучшим профилем безопасности.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №20-12-00175) ИГХТУ.

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-12-00175) ISUCT.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 2018;819:30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.11.041>
- Svab G, Doczi J, Gerencser AA, Ambrus A, Gallyas F, Sümegi B, Tretter L. The Mitochondrial Targets of Neuroprotective Drug Vinpocetine on Primary Neuron Cultures, Brain Capillary Endothelial Cells, Synaptosomes, and Brain Mitochondria. *Neurochem Res.* 2019;44(10):2435–2447. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02871-9>
- Zhang C, Hsu CG, Mohan A, Shi H, Li D, Yan C. Vinpocetine protects against the development of experimental abdominal aortic aneurysms. *Clin-Sci (Lond).* 2020;134(22):2959–2976. <https://doi.org/10.1042/CS20201057>
- Gouliaev AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Research. Brain Research Reviews.* 1994;19(2):180–222.
- Пименов Л.Т., Калинина С.А., Чуршин А.Д. Клиническая и гемодинамическая эффективность пирацетама (ноотропила) у больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте на поликлиническом этапе реабилитации. *Кардиология.* 1992;5:35–38.

- Pimenov LT, Kalinina SA, Churshin AD. Clinical and hemodynamic efficacy of piracetam (nootropil) in elderly and senile patients with ischemic heart disease at the outpatient rehabilitation stage. *Cardiology*. 1992;5:35-38. (In Russ.).
6. Нисс А.И., Уманский К.Г. Об эффективности лечения пирacetамом острых вирусных нейроинфекций. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;2:189-195.
Niss AI, Umansky KG. On the effectiveness of treatment with piracetam for acute viral neuroinfections. *Journal Neuropathology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 1985;2:189-195. (In Russ.).
7. Пименов Л.Т., Чуршин А.Д., Езов А.В. О способности пирacetам и токоферола ацетата потенцировать клиническую эффективность антиангинальных препаратов у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 1997;1:32-35.
Pimenov LT, Churshin AD, Ezhov AV. On the ability of piracetam and tocopherol acetate to potentiate the clinical efficacy of antianginal drugs in patients with coronary heart disease. *Clinical Medicine*. 1997;1:32-35. (In Russ.).
8. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирacetам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000;2:6:178-184.
Avedisova AS, Akharkin RV, Akharkina VI, Verigo NN. Piracetam in modern research (analysis of foreign studies). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2000;2:6:178-184. (In Russ.).
9. Четли Э. *Стимуляторы ЦНС, Проблемные лекарства*. Пер. с англ. Рига, Латвия: Ландмарк; 1998.
Chetly E. *Stimulants of the central nervous system, Problem drugs*. Per. from English. Riga, Latvia: Landmark; 1998. (In Russ.).
10. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 16-е изд. перераб., испр. и доп. М.: Новая волна; 2019.
Mashkovsky MD. *Medicines*. 16th ed. revised, revised and add. M.: New Wave; 2019. (In Russ.).
11. Михайлов И.Б. *Клиническая фармакология*. СПб.: Фолиант; 1998.
Mikhailov IB. *Clinical pharmacology*. SPb.: Foliant; 1998. (In Russ.).
12. Haress NG. *Cinnarizine: Comprehensive Profile. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2015;40:1-41. Epub 2015 Apr 1. PMID: 26051684.
<https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.01.001>
13. Торшин И.Ю., Громова О.А., Майорова Л.А. и др. Хемореактомный анализ цитидилдифосфохолина указывает на синергидные комбинации нейропротекторов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):144-156.
Torshin IU, Gromova OA, Mayorova LA, et al. Chemoreactom analysis of cytidyldiphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(2):144-156. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-144-156>
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Демидов В.И., Богачева Т.Е. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):81-90.
Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Demidov VI, Bogacheva TE. Molecular and clinical aspects of the effect of cytidine diphosphocholine on cognitive function. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2021;121(5):81-90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112105188>
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Стаховская Л.В., Рудаков К.В. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):70-77.
Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Stakhovskaya LV, Rudakov KV. Chemoreactom analysis of the central mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2020;120(1):70-77. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>
16. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А., Громов А.Н. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11:2:78-85.
Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA, Gromov AN. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78-85. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-78-85>

Поступила 16.08.2021

Received 16.08.2021

Принята к печати 28.08.2021

Accepted 28.08.2021