

Перспективы применения препаратов адамантанового ряда для лечения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний

Абаимов Д. А., Шабалина А. А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии", Москва, Россия

Аннотация. Препараты адамантанового ряда широко применяются в фармакологии в качестве антимикробных, противоопухолевых, иммуносупрессивных, гормональных, гипогликемических, анальгетических, противовоспалительных и нейротропных средств. В представленном обзоре суммируется информация о доклинических и клинических исследованиях, связанных с применением адамантанов для лечения различных сосудистых патологий. Оцениваются перспективы применения мемантина, амантадина, вилдаглиптина и ряда инновационных препаратов для профилактики и лечения церебро- и кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: адамантан; амантадин; мемантин; вилдаглиптин; 5-гидроксиадамantan-2-он; инсульт; ишемия; цереброваскулярные заболевания

Для цитирования:

Абаимов Д. А., Шабалина А. А. Перспективы применения препаратов адамантанового ряда для лечения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(3):3–11. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-3-11>

Поступила: 26 ноября 2021 г. **Принята:** 02 декабря 2021 г. **Опубликована:** 15 декабря 2021 г.

Perspective for the use of adamantane-type drugs for the treatment of cerebrovascular and cardiovascular diseases

Abaimov DA, Shabalina AA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract. Adamantane-type drugs are widely used in pharmacology as antimicrobial, antitumor, immunosuppressive, hormonal, hypoglycemic, analgesic, anti-inflammatory and neurotropic drugs. The review summarizes information on preclinical and clinical studies related to the treatment of various vascular pathologies. Assess the prospects for using memantine, amantadine, a number of innovative drugs for the prevention and treatment of stroke and cardiovascular diseases.

Keywords: adamantane; amantadine; memantine; vildagliptin; 5-hydroxyadamantan-2-one; stroke; ischemia; cerebrovascular disease

For citations:

Abaimov DA, Shabalina AA. Perspective for the use of adamantane-type drugs for the treatment of cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(3):3–11. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-3-11>

Received: July 18, 2021. **Accepted:** December 02, 2021. **Published:** December 15, 2021

Введение / Introduction

Адамантан — химическое соединение, название которого происходит от греческого «adamantinos» («относящийся к алмазу или стали»), представляет собой трициклический мостиковый углеводород с формулой $C_{10}H_{16}$, имеющий химический каркас с уникальной симметричной жёсткой структурой, которая содержит три циклогексана, соединённых друг с другом в конформации стула, аналогично структуре алмазной решётки. Данная структура имеет высокую жёсткость, которая в тоже время практически свободна от напряжений [1, 2]. Это бесцветное кристаллическое химическое соединение с камфороподобным запахом. Структура адамантана с его тетраэдрической и объёмной геометрией молекулы, обуславливает наличие у него ряда нехарактерных физико-химических свойств, таких как хорошая термическая и окислительная стабильность, чрезвычайная липофильность и низкая энергия [3, 4], что находит отражение в его высокой структурной стабильности. Адамантан был впервые выделен из нефти в Чехословакии в 1933 году [5], но прошло несколько десятилетий, прежде чем его важность была полностью понята. В 1957 году

von R Schleyer P и соавт. [6] опубликовали простую схему синтеза адамантана (трицикло [3,3,1,1] декан), посредством индуцированной кислотой Льюиса перегруппировки предшественника $C_{10}H_{16}$ тетрагидродициклопентадиена. Открытие адамантана и изучение его свойств послужило импульсом к развитию одной из областей современной органической химии — химии органических полиэдров. Впоследствии, 7 лет спустя, в 1964 г. Davies W и соавт. [7] выявили значительную противовирусную активность амантадина (1-аминоадаманта), амантадина, замещённого аминогруппой в узловом положении. Затем было синтезировано значительное число производных адамантана, которые были испытаны на их биологическую активность, что привело к открытию нескольких лекарств, которые в настоящее время используются в клинической практике. Среди них есть противовирусные, противодиабетические, противомикробные, противовоспалительные и действующие на ЦНС соединения. Считается, что особенности биологического действия производных адамантана во многом связаны с наличием объёмного и высоколипофильного каркасного ядра. Липофильность (гидрофобность) адамантанового ядра определяет возможности не-

посредственного взаимодействия молекул его замещённых производных с биологическими мембранами, содержащими липидный бислой, а также с гидрофобными фрагментами белков, в том числе, входящими в структуру рецепторных образований. Высокая липофильность и объёмная структура адамантанового радикала при его введении в молекулы различных биологически активных соединений в значительной мере модифицирует их фармакологическое действие. Таким образом, была модифицирована структура ряда antimicrobных, противоопухолевых, иммуносупрессивных, гормональных, гипогликемических, анальгетических, противовоспалительных и нейротропных средств [8]. Адамантильная группа присутствует в семи соединениях в текущем клиническом применении (амантадин, мемантин, римантадин, тромантадин, адапален, вилдаглиптин, саксаглиптин) и во многих других соединениях, которые разрабатываются в качестве потенциальных терапевтических средств. Обширность и большая вариативность фармакологических свойств данной группы соединений даёт основания предположить, что среди производных адамантана могут быть обнаружены соединения с эффектами в отношении кардио- и цереброваскулярных расстройств.

Мемантин / Memantine

Одним из первых препаратов, протестированных на фармакологическую активность в отношении инсульта, ожидаемо стал наиболее широко известный нейротропный препарат мемантин (рис. 1).

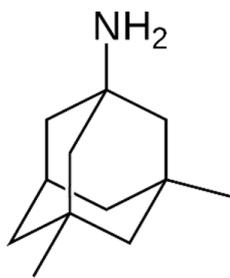


Рис. 1. Структурная формула мемантина
Fig. 1. Structural formula of memantine

Ещё в 1999 году исследователями *Stieg и соавт.* был изучен фармакологический эффект мемантина и показано его нейропротекторное действие на биологической модели тромботического инсульта у новорождённых крыс. Кроме того, была обнаружена значимая корреляция между размером инфаркта, определённым по магнитно-резонансной томографии (МРТ) и результатами гистопатологического анализа у тех же животных. Обнаружено, что однократная доишемическая доза мемантина (20 мг/кг), вводимая

за 15 мин до индукции инсульта, уменьшает размер очага инфаркта на 36,3 % по сравнению с контрольными животными, получавшими физиологический раствор ($p < 0,0001$).

К настоящему времени в отношении мемантина собран довольно большой массив данных доклинических исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, на различных экспериментальных моделях ишемии и инсульта, где данный препарат показал целый ряд фармакологических эффектов, проявляющихся в компенсации различных патологических процессов. Так, проведённые исследования на модели острой церебральной ишемии у крыс продемонстрировали, что лечение мемантином устраняет гипоксическое повреждение нервных клеток, уменьшает размер очага инфаркта и выраженность неврологического дефицита, а также предотвращает нарушения памяти [9–11]. В исследовании *Dogan A и соавт.* [12], лечение мемантином уменьшало степень выраженности отёка головного мозга и объём инфаркта при транзиторной ишемической атаке на фоне спонтанной гипертонической болезни крыс. *Montagne A и соавт.* [13] показали, что мемантин смягчает отрицательные эффекты тканевого активатора плазминогена при тромболизисе, прежде всего такие, как NMDA-опосредованная нейротоксичность и геморрагическая трансформация, а кроме того увеличивает терапевтическое окно для проведения тромболизиса. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе фармакологических эффектов мемантина, которые могут защитить нервные клетки от ишемии, остаются не вполне изученными [14, 15]. Часть этих механизмов может быть объяснена на основании данных, полученных в исследовании *Cho G-S и соавт.* [16] на оригинальной модели эксайтотоксичности, индуцированной введением в мозолистое тело нейротоксина — смеси липополисахаридов из мембран грамотрицательных бактерий. Обнаружено, что микроинъекция липополисахаридов в *corpus callosum* за 1 день до ишемического инсульта, вызванного временной окклюзией средней мозговой артерии, усиливает интранейрональное повышение уровня ионов кальция Ca^{2+} в мозге крыс. Также обнаружено, что внутрибрюшинное введение мемантина достоверно снижало липополисахарид-индуцированный подъём уровня кальция и уменьшало ишемическое повреждение ткани. В ряде доклинических исследований мемантин уменьшал воспаление, интенсивность апоптоза, объём области гематомы и улучшал функциональное восстановление в нетравматической модели ишемии, снижал выраженность неврологических нарушений и эмоционального стресса у животных, предотвращал гибель животных в посттравматической модели ишемии, вызывал гипотермию, а также уменьшал церебральное ишемическое повреждение, индуцированное липополисахаридами, посредством снижения притока кальция внутрь клеток и увеличения тканевой концентрации различных факто-

ров роста, прежде всего нейротрофического фактора мозга (BDNF). Также продемонстрирован эффект мемантина по предотвращению митохондриальных нарушений и уменьшению связанных с этим энергопотерь [16–19]. Профилактическое применение мемантина в большинстве исследований приводило к уменьшению объёма инфаркта мозга. *el Nasr MS и соавт.* [20] показали, что введение мемантина профилактически в ранний постишемический период в дозе 10 мг/кг значительно уменьшает интенсивность повреждения нейронов в гиппокампе крыс. Кроме того, *Block F и Schwarz M* [21] показали, что введение мемантина в дозе 20 мг/кг за 20 мин до ишемии уменьшает повреждение нейрональных клеток в полосатом теле и области CA1 гиппокампа и уменьшает дефицит пространственного обучения, измеряемый с помощью плавательного лабиринта Морриса. В то же время мемантин в дозе 10 мг/кг не влиял на морфологические изменения и функциональные результаты, что свидетельствует в пользу дозозависимого характера его фармакологических эффектов. В другом исследовании *Culmsee и соавт.* (2004) сообщали, что мемантин сам по себе эффективно уменьшал размер инфаркта при введении за 30 минут до и сразу после начала ишемического инсульта. Однако применение комбинации мемантина и кленбутерола — известного агониста бета2-адренорецептора — более эффективно расширяла терапевтическое окно и уменьшала степень повреждения мозга, обеспечивая синергетическую нейропротекцию. *Babu CS и Ramanathan M* [22] исследовали нейропротекторное влияние инъекции мемантина (20 мг/кг) на нейрохимические, поведенческие и неврологические показатели во время различных фаз ишемии. Они продемонстрировали, что предварительная обработка мемантином снижает тканевые уровни глутамата и глутаминсинтазы во всех областях головного мозга, значительно уменьшает повреждение нервных клеток, улучшает исследовательское поведение и способствует восстановлению неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой. Мемантин также снижал уровень лактата в плазме при использовании в пре- и пост-ишемической фазе. Профилактическое (доишемическое) использование мемантина также увеличивало активность Na/K-АТФазы в ишемизированных тканях головного мозга и уровень восстановленного глутатиона, который, как известно, играет важную роль в качестве антиоксиданта в защите от активных форм кислорода (АФК), окислительного стресса и апоптоза в ишемизированном гиппокампе, стриатуме и коре головного мозга. Было также обнаружено, что введение мемантина (20 мг/кг) за полчаса до ишемии уменьшало объём инфаркта мозга и впоследствии улучшало неврологический исход через 24 часа. Мемантин значительно уменьшал апоптоз корковых нейрональных клеток, вызванный кислородно-глюкозной депривацией и увеличивал жизнеспособность указанных клеток.

Кроме того, мемантин усиливал экспрессию белка постсинаптической плотности-95 (PSD-95), которая сильно снижается в течение первых часов после первичного инсульта; причём в предыдущих исследованиях было показано, что именно деградация белка PSD-95 способствовала чрезмерной активации рецепторов NMDA, что приводило к снижению когнитивных функций [23, 24].

Оригинальные данные были получены в исследовании *Gu SX и соавт.* [25] на модели ишемического инсульта у трансгенных мышей, дефицитарных по гену цистатионин-бета-синтазы (CBS), что выражалось в гипергомоцистеинемии различной степени выраженности. Было показано, что введение мемантина защищало от церебрального инфаркта и разрушения гематоэнцефалического барьера, причём этот эффект обнаруживался только у мышей с умеренным избытком гомоцистеина (Cbs +/-), но в то же время введение мемантина не оказывало значимого эффекта у мышей с сильной гипергомоцистеинемией (Cbs -/-), что может быть связано с изменениями в уровне экспрессии субъединиц N-метил-D-аспаратного рецептора в группе Cbs -/-. Мыши Cbs -/-, но не Cbs +/-, демонстрировали повышенную экспрессию субъединицы NR2B, которая, как известно, относительно нечувствительна к гомоцистеину. Это позволяет предположить, что именно антагонизм в отношении N-метил-D-аспаратного рецептора может стать основой для стратегии предотвращения реперфузионного повреждения после острого ишемического инсульта у пациентов с умеренной гипергомоцистеинемией. *Chen B и соавт.* [14] было показано, что мемантин уменьшает секрецию матриксной металлопептидазы 9 (ММР-9) и таким образом помогает защитить целостность гематоэнцефалического барьера, препятствуя деградации коллагена IV. Мемантин также может прерывать нейровоспалительный цикл, уменьшая количество гиперактивированной микроглии и астроцитов и уменьшая экспрессию матриксной металлопептидазы после ишемии. Влияние мемантина на уровень матриксных металлопептидаз было частично подтверждено и в исследовании *Liu C и соавт.* [9]. Авторы показали, что после ишемии-реперфузии мемантин снижает экспрессию и активность матриксной металлопротеиназы ММР-2, но не оказывает действия на активность ММР-9. Кроме того, важным результатом указанной работы стало обнаружение у этого препарата способности предотвращать индуцированную экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β как на уровне мРНК, так и на уровне белка. Принципиально важным результатом, полученным этой группой учёных, стало обнаружение у мемантина способности значительно снижать проницаемость эндотелиального монослоя после ишемии-реперфузии за счёт увеличения экспрессии белка плотных контактов окклюдина и белка адгезивного соединения VE-кадгерина. Было также показано, что

профилактическое введение мемантина увеличивает региональный мозговой кровоток, уменьшает концентрацию метаболитов гидроксильных радикалов и выраженность окислительного стресса [26]. *Trotman M и соавт.* [27] показали дозозависимые эффекты мемантина при лечении ишемического инсульта. Они обнаружили, что профилактическое введение низких доз мемантина (0,2 мг/кг в день *in vivo* и 0,5 моль/л *in vitro*) уменьшает объём инфаркта головного мозга на 50 %, способствует поведенческой сохранности и уменьшает гибель клеток, вызванную кислородно-глюкозной депривацией. Неожиданным оказалось то, что при введении мемантина в более высоких дозах (20 мг/кг в день *in vivo* и 300 моль/л *in vitro*) препарат, напротив, увеличивает объём зоны ишемического повреждения и увеличивает индуцированную гибель клеток, вызванную кислородно-глюкозной депривацией. Эти данные подтверждают результаты предыдущих исследований, которые указывают на токсические эффекты высоких доз мемантина, особенно при профилактическом и раннем применении [28]. Этот неблагоприятный эффект может быть связан с различными взаимодействиями мемантина с рецепторами, отличными от NMDA (такими как различные рецепторы серотонина и никотиновые рецепторы ацетилхолина) или с чрезмерно быстрым введением лекарственного средства [29]. *Aluclu MU и соавт.* [30] показали, что введение 30 мг/кг мемантина сразу через 2 ч после начала церебральной ишемии улучшает неврологические исходы и уменьшает размер инфаркта через 1 неделю после реперфузии. В исследовании, в котором оценивалось влияние мемантина на клинические исходы множественных инфарктов при моделировании эмболического инсульта на кроликах, *Lapchak PA* [29] обнаружил, что медленная внутривенная инфузия мемантина (25 мг/кг) в течение 60 минут улучшает поведенческие результаты при введении через 60 мин после эмболизации сгустка. Более низкие дозы мемантина (1 и 10 мг/кг) не влияли на поведенческий дефицит. Кроме того, обнаружено, что болюсная инъекция высокой дозы мемантина (25 мг/кг) была смертельной. *Liu C и соавт.* [9] изучали нейропротекторные эффекты мемантина, топирамата и их комбинации при гипоксически-ишемической травме головного мозга. Они продемонстрировали, что инъекция мемантина (20 мг/кг) сразу после гипоксии головного мозга значительно снижает макро- и микроскопические повреждения в тканях головного мозга, а комбинация мемантина с топираматом демонстрирует ещё более выраженные протекторные антиишемические эффекты.

Они также показали, что мемантин сводит к минимуму количество апоптотических клеток в области CA1 гиппокампа и субкортикального белого вещества по сравнению с группой контроля. В исследовании *Gamdzyk M и соавт.* [31] было показано, что инъекция мемантина (20 мг/кг) после гипоксемической травмы

головного мозга с последующими многократными инъекциями в течение следующих 2 дней приводила к уменьшению площади инфаркта, снижению интенсивности апоптоза и уменьшению уровня активных форм кислорода. Таким образом, раннее введение мемантина приводит к заметно более выраженной нейропротекции. Недавнее исследование *Chen B и соавт.* [14], который оценил молекулярные механизмы мемантина в лечении ишемии, сообщил, что мемантин, введённый сразу после ишемии (20 мг/кг) защищает нейроны гиппокампа от гибели, вызванной уменьшением концентрации АТФ, снижает интенсивность апоптоза клеток в области ишемической полутени, уменьшает объём инфаркта мозга, и улучшает неврологические исходы через 24 ч после ишемического инсульта. В этом же исследовании были показаны биохимические механизмы реализации протекторного эффекта мемантина. Авторы показали, что мемантин подавляет избыточную экспрессию кальпаина 1 и 2, следовательно, снижает активный уровень каспазы-3, ингибирует расщепление MAP-2 и PSD-95 в области ишемической полутени, подавляя тем самым гибель нейрональных клеток. Мемантин также может способствовать восстановлению путём ингибирования сверхактивированных экstrasинаптических глутаматных рецепторов после инсульта, а также через повышение уровня BDNF и других нейротрофинов [32–34]. Профилактическое (доишемическое) использование мемантина предотвращало гибель клеток в полутени, а его постишемическое использование в основном было связано с улучшенным долгосрочным восстановлением [35]. В исследовании *Wang Fu и соавт.* [36] на модели ишемического инсульта у крыс линии Sprague-Dawley, вызванным путём окклюзии средней мозговой артерии была показана высокая эффективность комбинации малой дозы мемантина (5 мг/кг) и гипербарической кислородотерапии. Применение указанной комбинации значительно восстанавливало неврологические показатели и уровни интерлейкина IL-10, а также значительно уменьшало объём инфаркта и увеличивало антиоксидантную активность. Эти результаты подразумевают, что комбинация терапии мемантином и гипербарической оксигенацией не только продлевает терапевтическое окно лечения гипербарической оксигенацией, но также позволяет снизить дозировку мемантина. Механизм, лежащий в основе нейропротекторных эффектов комбинированного лечения, может заключаться в снижении проницаемости гематоэнцефалического барьера, ингибировании воспалительного ответа и повышении антиоксидантной ферментативной активности. Уменьшая объём инфаркта в полутени за счёт её нейропротекторных эффектов в острой фазе, длительное и продолжительное введение мемантина во время постострой фазы инсульта может увеличить пластичность коры и долгосрочное восстановление, продолжая оказывать поддержку нейронам и тем са-

мым увеличивая рост и прорастание нервных клеток в восстанавливающейся ткани мозга. В немногих исследованиях оценивалась эффективность мемантина для лечения ишемического инсульта и сосудистой ишемии в клинических условиях.

Несмотря на такой большой массив доклинических исследований, клинических испытаний мемантина у пациентов с ишемией и инсультом до настоящего времени было проведено сравнительно немного. В исследовании *Berthier ML и соавт.* от 2009 года [37] были исследованы эффекты применения мемантина (20 мг/день) на реабилитацию постинсультных пациентов, страдающих афазиями. Авторами было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах пациентов, из которых первая группа получала мемантин, вторая группа получала так называемую «терапию, ограничивающую использование невербальных средств коммуникации» (СИАТ), третья группа получала терапию СИАТ в комбинации с фармакотерапией мемантином. Все эти группы исследовались в сравнении с группой, получавшей плацебо. Было показано, что как мемантин, так и терапия СИАТ уменьшали тяжесть афазии, но наилучшие результаты были достигнуты при сочетании мемантина с СИАТ. Благоприятные эффекты мемантина и СИАТ сохранялись в течение длительного периода наблюдения (48 недель). В другом исследовании *Bakhshayesh-Eghbali B и соавт.* [38] исследовали эффективность введения мемантина (в дозе 10 мг/кг в первый месяц и в дозе 20 мг/кг во второй и третий месяцы) пациентам с церебральной ишемией. Авторы продемонстрировали, что введение мемантина в первые 24 часа после ишемии приводит к значительному улучшению моторной функции и функциональной независимости через 3 месяца по сравнению с плацебо. Однако ни мемантин, ни плацебо не смогли улучшить результаты пациентов с ишемией к 7-му дню или выписке. В другом небольшом исследовании, в котором оценивались краткосрочные результаты наблюдения, *Kafi H и соавт.* [39] сообщили, что введение высоких доз мемантина (три раза в день по 20 мг/кг) в первые 24 часа после начала ишемического инсульта от лёгкой до умеренной степени и в течение первых 5 дней значительно улучшало неврологический исход. В настоящее время идёт два продолжающихся клинических испытания, в которых оценивают эффективность мемантина на исходы у пациентов с ишемическим инсультом (Clinical Trials. Gov идентификаторы: NCT02535611 и NCT02144584). В двойном рандомизированном открытом исследовании, в котором участвовали пациенты с церебральными тромбоэмболическими нарушениями, варьирующими от лёгкой до умеренной степени тяжести, поступившие в больницу имама Хоссейна (г. Тегеран, Иран) в течение предшествующих 24 часов больные были разделены на две группы: группу, получавшую мемантин (в качестве дополнительной терапии) и группу контроля.

Все пациенты проходили лечение в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA). Пациенты в группе мемантина получали традиционное лечение с параллельным введением мемантина в дозе 20 мг/сут. Тестирование пациентов, согласно шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), проводилось и регистрировалось ежедневно. Основной целью было сравнение изменений параметров NIHSS в исследуемых группах на 1-й и 5-й день вмешательства. Пациенты были рандомизированы и разделены на контрольную группу (15 женщин и 14 мужчин, возраст $70,78 \pm 10,92$ года) и группу мемантина (16 женщин и 8 мужчин, возраст $73,33 \pm 9,35$ года). В исследовании было обнаружено, что параметры NIHSS значительно различались между контрольной группой ($1,24 \pm 0,96$) и группой, получавшей мемантин ($2,96 \pm 0,1$) ($p < 0,0001$). Таким образом, результаты, полученные в данном исследовании, показывают, что мемантин, добавленный к стандартному лечению инсульта, может привести к значительному снижению NIHSS, что подтверждает значительное улучшение основных неврологических функций у пациентов.

Амантадин / Amantadine

Влияние адамантанов на функциональные характеристики крови известны достаточно давно. Ещё в 1977 году *Colman RW и соавт.* [40] была продемонстрирована способность препаратов адамантанового ряда ингибировать агрегацию тромбоцитов. В 1981 году в исследовании *Wesemann W и соавт.* [41] было показано, что амантадин (рис. 2) и его аналоги из группы 1-аминоадамантанов способны индуцировать высвобождение адениновых нуклеотидов и серотонина из тромбоцитов, причём данные электронной микроскопии тромбоцитов, обработанных 1-аминоадамантанами, показали, что АТФ, АДФ и 5-НТ высвобождаются из органелл в результате экзоцитозоподобного процесса, а не в результате разрушения цитоплазматических мембран и органелл.

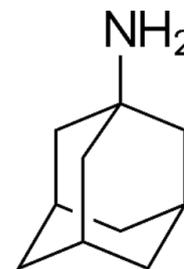


Рис. 2. Структурная формула амантадина
Fig. 2. Structural formula of amantadine

Авторы также показали, что АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов ингибируется преинкубацией с 1-аминоадамантанами, что согласуется с данным *Colman RW и соавт.* [40]. Впоследствии вышеуказанные данные были повторно подтверждены в исследовании *Donath E и соавт.* [42], которые проверили влияние амантадина, римантадина и анионного аналога амантадина (1-адамantanкарбоновой кислоты) на осмотический гемолиз мембран эритроцитов и агрегацию тромбоцитов. Была показана способность всех трёх исследуемых препаратов к ингибированию агрегации тромбоцитов и к подавлению осмотического гемолиза, причём при низких концентрациях противовирусных препаратов способность препаратов вызывать изменение формы эритроцитов и подавлять осмотический гемолиз была количественно пропорциональна их клинической активности (ремантадин более эффективен, чем амантадин в той же концентрации). В отношении ингибирования агрегации тромбоцитов наибольшую эффективность продемонстрировала 1-адамantanкарбоновая кислота. Возможным механизмом, лежащим в основе способности препаратов адамантанового ряда подавлять агрегацию тромбоцитов, является их антагонизм с NMDA-рецепторами. В исследовании *Kalev-Zylinska ML и соавт.* от 2014 года [43] было показано, что агонисты NMDA-рецепторов усиливают, а антагонисты NMDA-рецепторов, напротив, ингибируют активацию тромбоцитов. Так, низкие концентрации (100 мкМ) МК-801 и мемантина ингибировали индуцированную адреналином агрегацию тромбоцитов на 17 ± 6 и 25 ± 5 %, соответственно ($p < 0,05$). Агонисты NMDA-рецепторов не вызывали усиление агрегации тромбоцитов сами по себе, но усиливали агрегацию, инициированную низкими концентрациями АДФ. Интересен тот факт, что по сравнению с семью возможными субъединицами NMDA-рецепторов, которые содержатся в нейронах, тромбоциты человека содержат только четыре субъединицы — GluN1, GluN2A, GluN2D и GluN3A. Присутствие транскриптов NMDA-рецепторов в тромбоцитах подразумевает способность тромбоцитов регулировать экспрессию NMDA-рецепторов «по требованию». Проточная цитометрия и электронная микроскопия показали, что в неактивированных тромбоцитах субъединицы NMDA-рецепторов преимущественно содержались внутри тромбоцитов, но перемещались на цитоплазматическую мембрану после активации тромбоцитов.

Глиптины / Gliptins

Глиптины — новая группа пероральных гипогликемических агентов, реализующих свой эффект посредством ингибирования фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), которые используются преимущественно в фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. В клинической практике в настоящее время

применяется 13 препаратов из указанной группы. Два из них — вилдаглиптин (рис. 3А) и саксаглиптин (рис. 3Б) — содержат в своей структуре адамантановый фрагмент.

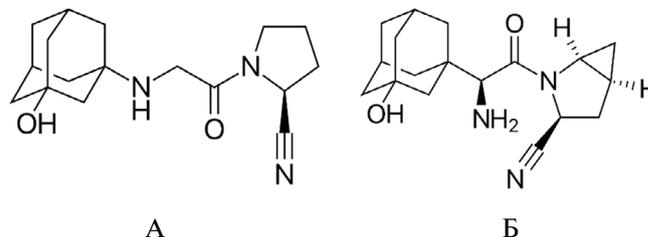


Рис. 3. Структурные формулы глиптинов:

А — Структурная формула вилдаглиптина, Б — структурная формула саксаглиптина

Fig. 3. Structural formulas of gliptins:

А — structural formula of vildagliptin, Б — structural formula of saxagliptin

Примечательно, что именно вилдаглиптин обнаружил протективные свойства на модели ишемии-реперфузии, вызванной окклюзией сонной артерии на модельных животных. В исследовании *El-Marasy SA и соавт.* [44] анестезированных крыс Вистар подвергали окклюзии левой средней мозговой артерии или фиктивной операции с последующей реперфузией через 30 мин (группа контроля). Другим трём группам профилактически вводили вилдаглиптин в различных дозах (2,5; 5; 10 мг/кг р.о.) в течение трёх недель перед тем, как подвергнуть левоочаговой церебральной ишемии-реперфузии и продолжали введение препарата до конца исследования. Неврологический дефицит и двигательную активность авторы оценивали через 24 часа после реперфузии. Было показано, что профилактика вилдаглиптином улучшала выраженность неврологического дефицита, повышала двигательную активность и улучшала координацию движений. Кроме того, вилдаглиптин уменьшал содержание малонового диальдегида, увеличивал уровень восстановленного глутатиона, увеличивал активность фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), увеличивал фосфорилирование протеинкиназы В (p-AKT) и снижал экспрессию белка каспазы-3 в ткани левого полушария головного мозга крыс. Важно отметить, что вилдаглиптин обнаружил дозозависимый эффект в отношении защиты от гибели нейрональных клеток и снижения степени выраженности основных гистопатологических изменений у крыс. Примечательно, что у вилдаглиптина были обнаружены также кардиопротекторные свойства, что было показано в исследовании *Pongkan W и соавт.* [45]. В этом исследовании изучалось влияние тестостерона и вилдаглиптина на сердечную функцию, аритмогенез и размер инфаркта в сердце крыс после ишемии-реперфузии. Исследование проводилось на животных, лишённых тестостерона, с резистентностью к инсулину и с ожирением. Самцов крыс Wistar с орхиэктомией (O) или имитацией (S) разделили

на 2 группы, которые получали нормальную диету (НД) или диету с высоким содержанием жира (ВСЖ) в течение 12 недель. Крыс с орхиэктомией в каждой диете разделяли на подгруппы, одна из которых получала тестостерон (2 мг/кг), а другая вилдаглиптин (3 мг/кг) ежедневно в течение 4 недель. Группа контроля получала физиологический раствор. Затем выполняли ишемию-реперфузию путём 30-минутной перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией. Была определена функция левого желудочка, показатели аритмии, размер инфаркта и митохондриальная функция сердца. На 12-й неделе у животных с диетой ВСЖ развивается резистентность к инсулину. На 16-й неделе сердечная функция была нарушена у всех групп крыс с орхиэктомией, не получавших лечение, но у всех крыс, получавших тестостерон и вилдаглиптин, она, напротив, была в норме. Во время травмы, нанесённой ишемией-реперфузией, показатели аритмии, размера инфаркта и сердечной митохондриальной дисфункции были значительно увеличены у крыс с орхиэктомией, получавших нормальную и высокожировую диету, а также у ложноперирированных крыс на высокожировой диете, по сравнению с таковыми параметрами у ложноперирированных крыс на нормальной диете. Лечение тестостероном или вилдаглиптином также защищало от этих повреждений во время ишемии-реперфузии. Таким образом, было показано, что вилдаглиптин обладает способностью компенсировать показатели аритмии, размера инфаркта и сердечной митохондриальной дисфункции на модели ишемии-реперфузии сердца, что говорит о наличии в спектре фармакологических эффектов вилдаглиптина выраженного сосудистого компонента.

Новые препараты адамантанового ряда, обладающие цереброваскулярными и кардиоваскулярными фармакологическими свойствами / New drugs of the adamantan series with cerebrovascular and cardiovascular pharmacological properties

В настоящее время продолжают синтезировать новые производные адамантана. Некоторые из них являются потенциальными кандидатами для применения в области лечения различных сосудистых заболеваний как из группы кардиоваскулярных патологий, так и в области цереброваскулярных расстройств. Так, в исследовании *Mirzoyan RS и соавт.* от 2014 года [46] изучался инновационный препарат 5-гидроксиадамantan-2-он в сравнении с мемантином на модели локальной постоянной ишемии головного мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии у крыс, с оценкой морфологического состояния ткани головного мозга. Выживаемость крыс с гипергравитационной ишемией также была целью исследования. Выявлена существенная разница между влиянием вышеуказанных веществ на кровоток в ишемизированном

мозге. Было показано, что 5-гидроксиадамantan-2-он усиливает кровоток и снижает тонус сосудов у крыс с глобальной постоянной ишемией головного мозга и не оказывает такого цереброваскулярного воздействия на мозг интактных крыс, в то время как мемантин уменьшает кровоток как в интактном, так и в ишемизированном мозге. Кроме того, авторами было показано, что 5-гидроксиадамantan-2-он способствует восстановлению компенсаторных процессов регенерации в нервных клетках, аксонах, глиальных клетках и увеличивает количество сосудов микроциркуляторного русла. Полученные результаты указывают на нейротекторное действие соединения, которое было подтверждено результатами экспериментов с гипергравитационной ишемией на крысах, где выживаемость животных значительно повышалась на фоне введения препарата 5-гидроксиадамantan-2-он. Одним из нейротекторных механизмов, продемонстрированных для препарата 5-гидроксиадамantan-2-он, была его способность усиливать кровообращение в ишемическом мозге, что не проявлялось на фоне действия специфического антагониста ГАМК-рецептора бикакуллина. Это доказывает участие ГАМК-ергических механизмов в регуляции тонуса сосудов головного мозга для реализации цереброваскулярных эффектов изучаемого соединения.

Результаты, полученные в отношении препарата 5-гидроксиадамantan-2-он и мемантина, были подтверждены в работе *Танашиян М.М. и соавт.* от 2016 года [47] на модели глобальной ишемии, которую вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией. Кроме того, в указанной работе было изучено влияние препарата 5-гидроксиадамantan-2-он и мемантина на процесс агрегации тромбоцитов. При исследовании влияния мемантина *in vitro* на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, на группе, состоящей из 52 больных было показано, что у 39 из них агрегация тромбоцитов крови под влиянием мемантина не изменялась, у 11 пациентов была выявлена инвертированная реакция, т. е. увеличение агрегации, а у 2 пациентов агрегация снижалась. При исследовании влияния мемантина *in vitro* на агрегацию тромбоцитов, индуцированную адреналином, в группе из 52 больных оказалось, что у 44 пациентов агрегация тромбоцитов крови под влиянием мемантина не изменялась, у 7 пациентов была выявлена инвертированная реакция, т. е. увеличение АТ, а у 1 пациента снизилась. Иная картина была выявлена при изучении влияния препарата 5-гидроксиадамantan-2-он на агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ, *in vitro* на группе из 49 пациентов. 5-гидроксиадамantan-2-он в пробах крови 35 пациентов вызывал снижение агрегационной способности тромбоцитов, у 9 пациентов агрегация не менялась и только у 5 пациентов была выявлена инвертированная реакция тромбо-

цитов, т. е. увеличение агрегации. Таким образом, в исследованиях *in vitro* было показано, что мемантин фактически не проявляет антиагрегационную активность у пациентов с цереброваскулярной патологией, а 5-гидроксиадамantan-2-он, напротив, ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Заключение / Conclusion

Данные, полученные на различных моделях сосудистых патологий показывают, что препараты адамантанового ряда способны предотвращать инсульт у людей с высоким риском его развития. Это потенциальное благоприятное действие может быть реализовано различными способами. Во-первых, адамантановые препараты, в частности, мемантин,

можно профилактически вводить пациентам с высоким риском цереброваскулярных заболеваний (например, с преходящей ишемической атакой, мерцательной аритмией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией и т. д.). Во-вторых, препараты из группы адамантанов можно профилактически вводить до эндоваскулярной реперфузионной терапии. Необходимо продолжать изучение эффективности адамантанов в отношении улучшения функциональных исходов после инсульта, а также в профилактических целях для обеспечения нейропротекции в случае повторного инсульта или микроинсульта. Необходимы дальнейшие исследования для определения безопасных и эффективных доз вышеперечисленных препаратов и оптимального времени их введения пациентам с инсультом.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абаимов Денис Александрович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: abaidenis@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

SPIN-код: 7548-0933

к. б. н., с. н. с. лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической и лабораторной диагностикой, ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Шабалина Алла Анатольевна

e-mail: ashabalina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

SPIN-код: 9414-9068

к. м. н., заведующая лабораторией гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической и лабораторной диагностикой, ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Abaimov Denis A.

Corresponding author

e-mail: abaidenis@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

SPIN code: 7548-0933

PhD in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Hemorheology, Hemostasis and Pharmacokinetics with clinical and laboratory diagnostics, RCN, Moscow, Russia

Shabalina Alla A.

e-mail: ashabalina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

SPIN code: 9414-9068

PhD in Medicine, Head of the Laboratory of Hemorheology, Hemostasis and Pharmacokinetics with clinical and laboratory diagnostics RCN, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Fort RC, Schleyer PvR. Adamantane: consequences of the diamondoid structure. *Chemical Reviews*. 1964;64(3):277–300. DOI: 10.1021/cr60229a004.
2. Hu Y, Sinnott SB. A molecular dynamics study of thin-film formation via molecular cluster beam deposition: effect of incident species. *Surface Science*. 2003;526(3):230–242. DOI: 10.1016/S0039-6028(03)00005-0.
3. Bauer L, Khullar K. Carbon-sulfur cleavage of 1-adamantyl sulfides. *The Journal of Organic Chemistry*. 1971;36(20):3038–3040. DOI: 10.1021/jo00819a029.
4. Halimehjani AZ, Marjani K, Ashouri A, Amani V. Synthesis and characterization of transition metal dithiocarbamate derivatives of 1-aminoadamantane: crystal structure of (N-adamantylidithiocarbamate) nickel (II). *Inorganica Chimica Acta*. 2011;373(1):282–285. DOI: 10.1016/j.ica.2011.02.089.
5. Landa S, Hala S. Über adamantan und dessen derivate III. Über eine neue isolierungsweise des adamantans und die darstellung neuer adamantanhomologe. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1959;24(1):93–98. DOI: 10.1135/cccc19590093.
6. von R Schleyer P. A simple preparation of adamantane. *Journal of the American Chemical Society*. 1957;79(12):3292–3292. DOI: 10.1021/ja01569a086.
7. Davies W, Grunert R, Haff R et al. Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Science*. 1964;144(3620):862–863. DOI: 10.1126/science.144.3620.862.
8. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. Волгоград: Волгоградская мед академия; 2001:195. [Morozov IS, Petrov VI, Sergeeva SA. Farmakologiya adamantanov. Volgograd: Volgogradskaya med akademiya; 2001. (In Russ).].
9. Liu C, Lin N, Wu B, Qiu Y. Neuroprotective effect of memantine combined with topiramate in hypoxic–ischemic brain injury. *Brain research*. 2009;1282:173–182. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.05.071.
10. Watanabe T, Iwasaki K, Takasaki K et al. Dynamin 1 depletion and memory deficits in rats treated with Aβ and cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2010;88(9):1908–1917. DOI: 10.1002/jnr.22346.
11. Wroge CM, Hogins J, Eisenman L, Mennerick S. Synaptic NMDA receptors mediate hypoxic excitotoxic death. *J Neurosci*. 2012;32(19):6732–6742. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6371-11.2012.

12. Dogan A, Eras M, Rao VR, Dempsey RJ. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(10):1107–1113. DOI: 10.1007/s007010050491.
13. Montagne A, Hébert M, Jullienne A et al. Memantine improves safety of thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2774–2781. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.669374.
14. Chen B, Wang G, Li W et al. Memantine attenuates cell apoptosis by suppressing the calpain-caspase-3 pathway in an experimental model of ischemic stroke. *Exp Cell Res*. 2017;351(2):163–172. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.12.028.
15. Kilic U, Yilmaz B, Reiter RJ, Yüksel A, Kilic E. Effects of memantine and melatonin on signal transduction pathways vascular leakage and brain injury after focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience*. 2013;237:268–276. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.059.
16. Cho G-S, Lee J-C, Ju C, Kim C, Kim W-K. N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists memantine and MK-801 attenuate the cerebral infarct accelerated by intracorpore callosus injection of lipopolysaccharides. *Neurosci Lett*. 2013;538:9–14. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.01.031.
17. Marvanová M, Lakso M, Pirhonen J, Nawa H, Wong G, Castrén E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. *Mol Cell Neurosci*. 2001;18(3):247–258. DOI: 10.1006/mcne.2001.1027.
18. Tozzi A, Costa C, Di Filippo M, et al. Memantine reduces neuronal dysfunctions triggered by *in vitro* ischemia and 3-nitropropionic acid. *Exp Neurol*. 2007;207(2):218–226. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.06.008.
19. Гарибова Т.Л., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Кузнецова А.Л., Кульчиков А.Е., Алесенко А.В. Особенности действия мемантина на моделях холинергического дефицита и интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагического инсульта) в опытах на крысах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(2):8–13. [Garibova TL, Voronina TA, Litvinova SA, Kuznetsova AL, Kul'chikov AE, Alesenko AV. Features of memantine action profile in cholinergic deficit and intracerebral posttraumatic hematoma (hemorrhagic stroke) models in rats. *Éksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2008;71(2):8–13. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-2-8-13.
20. el Nasr MS, Peruche B, Roßberg C, Mennel H-D, Kriegelstein J. Neuroprotective effect of memantine demonstrated *in vivo* and *in vitro*. *Eur J Pharmacol*. 1990;185(1):19–24. DOI: 10.1016/0014-2999(90)90206-1.
21. Block F, Schwarz M. Memantine reduces functional and morphological consequences induced by global ischemia in rats. *Neurosci Lett*. 1996;208(1):41–44. DOI: 10.1016/0304-3940(96)12545-3.
22. Babu CS, Ramanathan M. Pre-ischemic treatment with memantine reversed the neurochemical and behavioural parameters but not energy metabolites in middle cerebral artery occluded rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92(3):424–432. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.01.010.
23. Gascón S, Sobrado M, Roda JM, Rodríguez-Pena A, Díaz-Guerra M. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. *Mol Psychiatry*. 2008;13(1):99–114. DOI: 10.1038/sj.mp.4002017.
24. Song J, Cheon SY, Lee WT, Park KA, Lee JE. PKA inhibitor H89 (N-[2-p-bromocinnamylamino-ethyl]-5-isouquinolinesulfonamide) attenuates synaptic dysfunction and neuronal cell death following ischemic injury. *Neural Plast*. 2015;2015:374520. DOI: 10.1155/2015/374520.
25. Gu SX, Sonkar VK, Katare PB et al. Memantine Protects From Exacerbation of Ischemic Stroke and Blood Brain Barrier Disruption in Mild But Not Severe Hyperhomocysteinemia. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18;9(4):e013368. DOI: 10.1161/JAHA.119.013368.
26. Tanaka A, Ito Y, Kawasaki H et al. Effects of memantine on nitric oxide production and hydroxyl radical metabolism during cerebral ischemia and reperfusion in mice. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(6):1609–1615. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.014.
27. Trotman M, Vermehren P, Gibson CL, Fern R. The dichotomy of memantine treatment for ischemic stroke: dose-dependent protective and detrimental effects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(2):230–239. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.188.
28. Creeley C, Wozniak DF, Labruyere J, Taylor GT, Olney JW. Low doses of memantine disrupt memory in adult rats. *J Neurosci*. 2006;26(15):3923–3932. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4883-05.2006.
29. Lapchak PA. Memantine, an uncompetitive low affinity NMDA open-channel antagonist improves clinical rating scores in a multiple infarct embolic stroke model in rabbits. *Brain Res*. 2006;1088(1):141–147. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.02.093.
30. Alulu MU, Arslan S, Acar A, Guzel A, Bahceci S, Yaldiz M. Evaluation of effects of memantine on cerebral ischemia in rats. *Neurosciences (Riyadh)*. 2008;13(2):113–116.
31. Gamdzyk M, Ziembowicz A, Bratek E, Salinska E. Combining hypobaric hypoxia or hyperbaric oxygen preconditioning with memantine reduces neuroprotection in 7-day-old rat hypoxia-ischemia. *Pharmacol Rep*. 2016;68(5):1076–1083. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.06.009.
32. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2014;115:157–188. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.
33. Wang Y-C, Sanchez-Mendoza EH, Doepfner TR, Hermann DM. Post-acute delivery of memantine promotes post-ischemic neurological recovery, peri-infarct tissue remodeling, and contralateral brain plasticity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(3):980–993. DOI: 10.1177/0271678X16648971.
34. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(4):267–278. DOI: 10.1038/nrn3174.
35. López-Valdés HE, Clarkson AN, Ao Y, et al. Memantine enhances recovery from stroke. *Stroke*. 2014;45(7):2093–2100. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004476.
36. Wang F, Liang W, Lei C et al. Combination of HBO and memantine in focal cerebral ischemia: is there a synergistic effect? *Mol Neurobiol*. 2015;52(3):1458–1466. DOI: 10.1007/s12035-014-8949-5.
37. Berthier ML, Green C, Lara JP et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 2009;65(5):577–585. DOI: 10.1002/ana.21597.
38. Bakhshayesh-Eghbali B, Hajjinnori M, Seyed-Saadat S-M, Seyed-Saadat S-N, Kazemnezhad-Leili E, Rouhi-Rad M. Comparing the effect of memantine and placebo on clinical outcome of intracranial hemorrhage: a randomized double blind clinical trial. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2015;1(3):11–18. DOI: 10.18869/acadpub.cjns.1.3.11.
39. Kafi H, Salamzadeh J, Beladimoghadam N, Sistanizad M, Koucheh M. Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke. *Iran J Pharm Res*. Spring 2014;13(2):591–598.
40. Colman RW, Kuchibhotla J, Jain MK, Murray RK, Jr. Phase Separation in Phosphatidylcholine Bilayers as a Predictor of Inhibition of Blood Platelet Aggregation by Amantadines. *Biochim. Biophys. Acta*. 1997;467:273.
41. Wesemann W, Muschalek G, Stoeltzing H, Von Pusch I, Paul N. Effect of 1-aminoadamantanes on adenine nucleotide and serotonin storage in blood platelets. *Eur J Cell Biol*. 1981;26(1):158–167.
42. Donath E, Herrmann A, Coakley WT, Groth T, Egger M, Taeger M. The influence of the antiviral drugs amantadine and rimantadine on erythrocyte and platelet membranes and its comparison with that of tetracaine. *Biochem Pharmacol*. 1987;36(4):481–487. DOI: 10.1016/0006-2952(87)90355-8.
43. Kaley-Zylinska ML, Green TN, Morel-Kopp M-C et al. N-methyl-D-aspartate receptors amplify activation and aggregation of human platelets. *Thromb Res*. 2014;133(5):837–847. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.02.011.
44. El-Marasy SA, Abdel-Rahman RF, Abd-Elsalam RM. Neuroprotective effect of vildagliptin against cerebral ischemia in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2018;391(10):1133–1145. DOI: 10.1007/s00210-018-1537-x.
45. Pongkan W, Pintana H, Jaiwongkam T et al. Vildagliptin reduces cardiac ischemic-reperfusion injury in obese orchietomized rats. *J Endocrinol*. 2016;231(1):81–95. DOI: 10.1530/JOE-16-0232.
46. Mirzoyan RS, Gan'shina TS, Maslennikov DV et al. Cerebrovascular and neuroprotective effects of adamantane derivative. *Biomed Res Int*. 2014;2014:586501. DOI: 10.1155/2014/586501.
47. Танашиян М.М., Шабалина А.А., Гнедовская Е.В., Ганышина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., Мирзоян Р.С. Изучение антиагрегационного и противоишемического действия мемантина и 5-гидроксиадамantan-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(2):20–23. [Tanashyan MM, Shabalina AA, Gnedovskaya EV, Gan'shina TS, Kurza EV, Maslennikov DV, Mirzoyan RS. Antiplatelet and anti-ischemic effects of memantine and 5-hydroxyadamantan-2-one in patients with cerebrovascular pathology and in experiments. *Éksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2016;79(2):20–23. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-2-20-23.