

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-12-3-9

ЭНДОТЕЛИО- И ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ УНИФУЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС

Д. В. Куркин¹, Д. А. Бакулин¹, Е. И. Морковин¹, А. В. Стрыгин¹,
Ю. В. Горбунова¹, А. С. Тарасов¹, И. А. Мягова¹, Е. В. Кузнецова¹,
А. И. Робертус², А. Л. Коваленко³, Н. А. Лычева⁴

Оценивали эффективность курсового введения унифузола (L-аргинина натрия сукцинат) в отношении сенсомоторных нарушений и эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга у крыс с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК), вызванной двухсторонним стенозом общих сонных артерий (ОСА). Исследование проведено на крысах линии Вистар, которым моделировали ХНМК посредством стенозирования ОСА на 60 %. После 40-дневного периода формирования ХНМК проводили 10-дневный курс применения унифузола (21, 42 и 84 мл/кг), ницерголина (10 мг/кг), цитиколина (500 мг/кг) или назначали плацебо (натрия хлорид). Степень сенсомоторных нарушений оценивали в тесте Ротарод и адгезивном тесте до и после курсового применения. Функциональное состояние эндотелия изучали посредством оценки эндотелийзависимой вазодилатации — по изменению мозгового кровотока после введения ацетилхолина и нитро-L-аргинина, а также посредством подсчета количества циркулирующих эндотелиальных клеток. Стенозирование ОСА приводило к устойчивому снижению уровня мозгового кровотока, который через 40 дней после операции был ниже на 28,5 %, по сравнению с ложнопериоперированными животными. Развившаяся цереброваскулярная недостаточность сопровождалась формированием координационных и сенсомоторных нарушений, а также выраженным ухудшением функционального состояния эндотелия. Курсовое введение унифузола у животных с ХНМК на уровне с ницерголином и цитиколином способствовало снижению выраженности координационных нарушений в тесте Ротарод, а также сенсомоторных нарушений в адгезивном тесте по сравнению с группой, получавшей плацебо. Выраженность действия унифузола носило дозозависимый характер с развитием максимального эффекта в дозе 42 мл/кг. По влиянию на мозговой кровоток унифузол превышал по активности цитиколин, при этом более эффективно, чем ницерголин, улучшал функцию эндотелия в условиях ХНМК. Унифузол при курсовом введении снижает выраженность соматосенсорных нарушений, уменьшает повреждение эндотелия и улучшает его функциональное состояние у животных с ХНМК, что указывает на его высокий потенциал в терапии подобных состояний у человека.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; унифузол; цитиколин; ницерголин; L-аргинина натрия сукцинат; сенсомоторные нарушения; эндотелиальная дисфункция; десквамация эпителия.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) широко распространена и вызывает медленное развитие неврологического дефицита, ведущего к потере трудоспособности и инвалидизации пациентов [8]. Улучшение мозгового кровообращения рассматривается как эффективная стратегия, которая позволит отсрочить развитие тяжелых изменений в головном мозге (ГМ) пациентов, предупредить тяжелые дементные и нейродегенеративные процессы. Безусловно, в подобных ситуациях важна и своевременная

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

² ФГБОУ ВО МГМСУ имени А. И. Евдокимова Минздрава России, Россия, 127473, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1.

³ ФГБУ НКЦТ имени С. Н. Голикова ФМБА России, Россия, 192019, Санкт-Петербург, улица Бехтерева, д. 1.

⁴ ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, 192102, Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А.

* e-mail: n_lycheva@polysan.ru

коррекция артериальной гипертензии, гиперлипидемии, гипергликемии и прочих процессов, сопровождающих недостаточность мозгового кровообращения. Ключевая роль в профилактике и лечении сосудистых изменений отводится также предупреждению прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Поэтому применение лекарственных средств (ЛС), обладающих эндотелиопротективными свойствами, обеспечивающих улучшение церебральной гемоперфузии и восстановление метаболических процессов, может быть отнесено к перспективному направлению лечения пациентов с ХНМК [1, 9].

Цитиколин является одним из наиболее эффективных нейротропных ЛС с доказанной клинической эффективностью, как предшественник ацетилхолина и структурных компонентов мембран он обеспечивает усиление синтеза ацетилхолина и мембранопротекторное действие. Цитиколин оценивается как перспективное ЛС в Европейских рекомендациях по лечению больных, находящихся в остром периоде ишемического инсульта [11].

Ницерголин, проявляя α_1 -адреноблокирующее действие и обладая прямым влиянием на нейромедиаторные системы ГМ, оказывает протективные эффекты при ишемии, улучшает кровообращение в микроциркуляторном русле и гемореологические показатели [3, 10].

Унифузол (L-аргинина натрия сукцинат), разработан ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”. Ранее проведенные исследования унифузола показали наличие у него ангиопротективного, вазодилатирующего, антигипертензивного и эндотелиопротективного эффекта [2, 7], что указывает на целесообразность его дальнейшего изучения в качестве ЛС для лечения и профилактики последствий ишемии, в частности ишемии ГМ.

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности курсового введения унифузола в отношении координаторных и сенсомоторных нарушений, а также эндотелиальной дисфункции сосудов ГМ у крыс с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК), вызванного двухсторонним стенозом общих сонных артерий (ОСА).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 164 самцах крыс линии Вистар массой 300–350 г в возрасте 6–8 мес. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Дизайн исследования одобрен Региональным независимым этическим комитетом, регистрационный номер: ИРБ 00005839 IORG 0004900 (OHPR), о чем свидетельствует выписка из протокола № 003 от 28 февраля 2020 г. заседания Комиссии по экспертизе исследо-

вания Регионального этического комитета при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

ХНМК моделировали стенозированием общих сонных артерий на 60 %, посредством наложения лигатур под контролем лазерной доплерографии (полиграф MP150 с модулем LDF100C, Biopac Systems, США) [4]. Наркогизацию проводили внутривенным введением смеси золетил/ксилазин в дозе 20/8 мг/кг. Согласно экспериментальному дизайну (табл. 1), спустя 40 дней после операции и проведения комплекса тестов было сформировано 8 групп животных:

Интактная группа ($n = 20$);

ЛО — группа ложнооперированных животных ($n = 20$);

Плацебо — натрия хлорид (0,9 %), 42 мл/кг ($n = 24$);

Унифузол, 21 мл/кг ($n = 20$);

Унифузол, 42 мл/кг ($n = 20$);

Унифузол, 84 мл/кг ($n = 20$);

Ницерголин (ООО “Фермент”, Россия), 10 мг/кг ($n = 20$);

Цитиколин (Цераксон, Ferrer Internacional S. A., Испания), 500 мг/кг ($n = 20$).

Введение исследуемых веществ осуществляли ежедневно в течение 10 дней животным, помещенным в рестрейнеры (OpenScience) в хвостовую вену через внутривенный катетер (вазокан) G22 с использованием шприцевого инфузионного насоса SN-50C6T (SinoMDT, Китай) со скоростью, не превышающей 0,5–1,0 мл/мин. Унифузол в дозе 84 мл/кг вводили двукратно с интервалом 6 ч. Остальным животным ЛС вводили однократно.

Эффективность ЛС оценивали по результатам проведения нижеперечисленных тестов.

Адгезивный тест позволяет оценить чувствительность передних конечностей и их мелкую моторику. В качестве инородного предмета на волярную поверхность передних лап животного размещали стикеры — квадратные отрезки лейкопластыря на тканевой основе (6 × 6 мм, “Верофарм”, Россия), а затем в течение 3 мин фиксировали время обнаружения (сенсорная функция) и время снятия (сенсорно-моторная функция) стикера [6].

Нарушения координации выявляли в тесте Ротарод (установка производства ООО “Нейроботикс”, Россия), в котором фиксировали длительность удержания животного на вращающемся (25 об/мин) стержне [6].

Эндотелиальную функцию сосудов ГМ оценивали по относительным изменениям уровня мозгового кровотока, который фиксировали методом ультразвуковой доплерографии (“Минимакс-Допплер-К”, ООО “СП МИНИМАКС”, Россия) в ответ на внутривенное введение ацетилхолина (0,01 мг/кг, Acros organics, США; активатор eNOS) и нитро-L-аргинина (10 мг/кг, L-NAME, Acros organics, США; блокатор eNOS). Обозначенные выше фармакологические средства влияют на высвобождение оксида азота, их введение вызывает

эндотелийзависимую вазодилатацию (в ответ на введение ацетилхолина) или вазоконстрикцию (в ответ на введение нитро-L-аргинина). Тестирование функции эндотелия проводили в следующей последовательности: после фиксации начальных значений уровня кровотока ГМ вводили ацетилхолин и продолжали регистрацию в течение 5 мин; после восстановления кровотока вводили нитро-L-аргинин и продолжали регистрацию в течение 20 мин [9].

Количество десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток в крови определяли по методу J. Hladovec.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Проверку данных на нормальность осуществляли с использованием критерия Шапиро — Уилка, для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (One-Way ANOVA) и *t*-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Координацию движений (тест Ротарод) и сенсорно-моторную функцию передних конечностей (адгезивный тест), согласно дизайну (таблица), оценивали до операции, затем через 40 дней после моделирования стеноза ОСА — до- и через 50 дней после курсового применения ЛС.

До операции все животные проявляли сопоставимые результаты в обоих тестах. Через 40 дней после моделирования ХНМК у животных отмечались выраженные неврологические расстройства: время удержания на вращающемся стержне в тесте Ротарод было значительно меньше, а время обнаружения и избавления от стикера в адгезивном тесте было значительно больше, чем в группе ложнооперированных животных (рис. 1, а – в).

После 10 дней от начала применения ЛС показатели животных, которым вводили плацебо, в тесте удержания

на вращающемся стержне были статистически значимо ниже, чем у интактных: время удержания на вращающемся стержне было на 78 % ниже ($p < 0,05$). У животных всех опытных групп, которым вводили исследуемые ЛС, наблюдалось улучшение координации в тесте Ротарод. Так, у тех крыс, которым вводили унифузол, время удержания на вращающемся стержне было дозозависимо выше (21 мл/кг — на 129 %, 42 мл/кг — на 191 % и 84 мл/кг — на 222 % относительно показателя в группе плацебо), но эти показатели уступали таковым в группах, которым вводили ЛС сравнения (ницерголин — на 328 % и цитиколин — на 330 % относительно группы плацебо) (рис. 1, а).

В результате проведения адгезивного теста было отмечено, что у крыс, которым вводили плацебо, латентный период обнаружения и снятия инородного предмета был значительно больше, чем у интактных и ЛО ($p < 0,05$).

В группах, животным которых курсом вводили унифузол в дозах 42 и 84 мл/кг, крысы значимо быстрее обнаруживали и избавлялись от стикера, чем те, которым вводили плацебо, но незначительно дольше, чем те, которым вводили ЛС сравнения. Отмеченная активность унифузола была сопоставима с таковой у ницерголина и цитиколина (рис. 1, б, в).

Стенозирование ОСА приводило к устойчивому снижению уровня кровотока в ГМ, который через 40 дней после операции был ниже на 28,5 %, по сравнению с ложнооперированными животными ($p < 0,05$) (рис. 2, а). У животных, которым вводили унифузол в дозах 42 и 84 мл/кг и ницерголин, уровень кровотока в ГМ был значительно выше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 2, а).

Моделирование стеноза ОСА вызывало ухудшение функционального состояния эндотелия, что выражалось в значимо меньшей реакции сосудов ГМ на введение модификаторов синтеза оксида азота, по сравнению с ложнооперированными животными ($p < 0,05$) (рис. 2, б).

Через 10 дней после начала введения ЛС животным с 40-дневной гипоперфузией мозговой ткани в группе, которой вводили плацебо, относительные изменения

Дизайн исследования

Манипуляции	Дни эксперимента					
	0	1	2 – 40	40	40 – 50	50
Моделирование патологии		×				
Формирование патологии			×			
Оценка состояния животных в тесте Ротарод и адгезивном тесте	×			×		×
Введение ЛС					×	
Оценка уровня кровотока в ГМ		×		×		×
Определение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов ГМ		×				×
Определение количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов				×		×

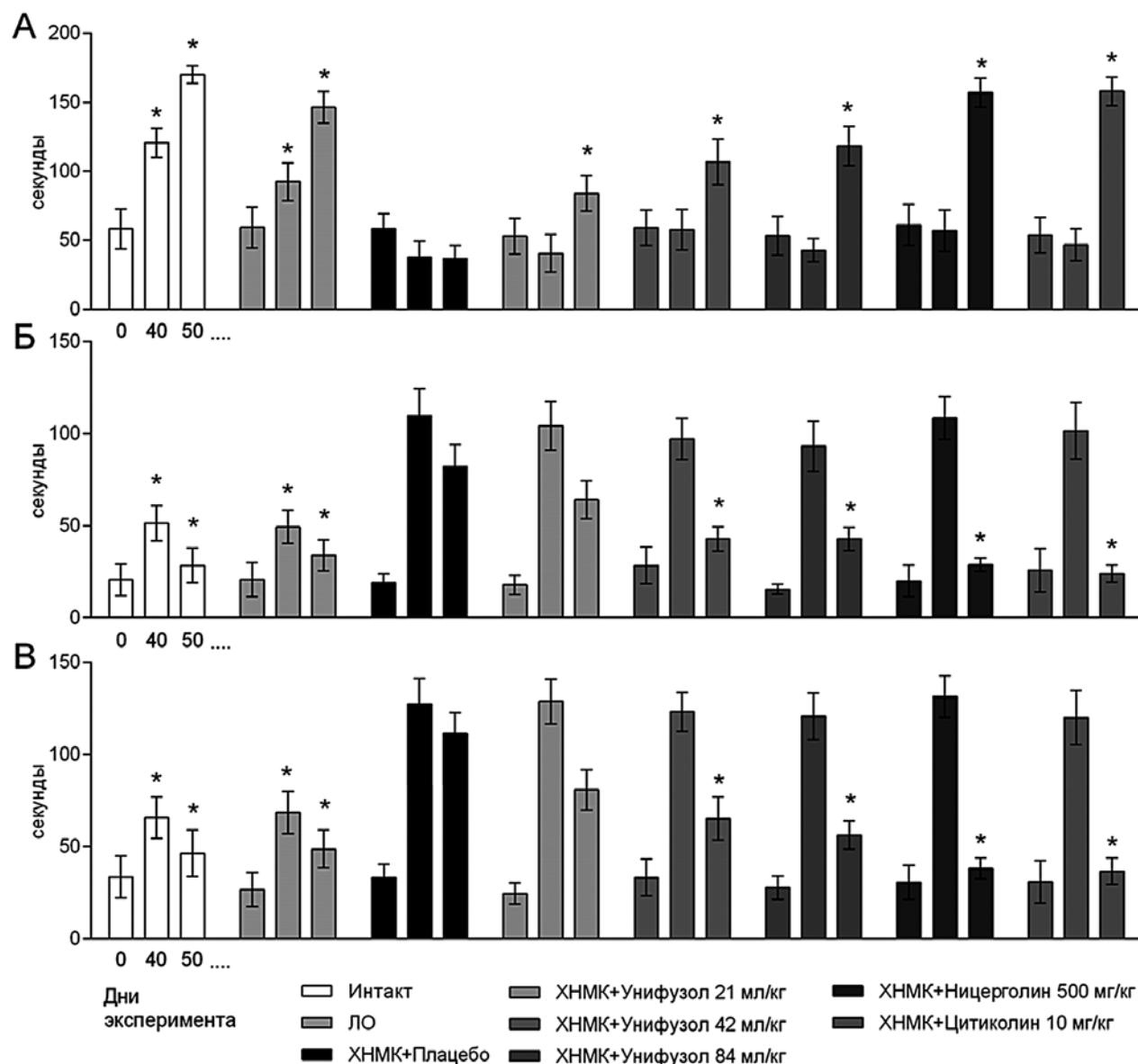


Рис. 1. Длительность удержания на вращающемся стержне (до и после операции, а также после применения ЛС; $M \pm m$; А), время обнаружения (до и после операции, а также после лечения; $M \pm m$; Б) и снятия стикера (до и после операции, а также после лечения; $M \pm m$; В) с ладонной поверхности передних лап в адгезивном тесте у животных с ХНМК.

Примечание: * различия статистически значимы в сравнении с группой “ХНМК + Плацебо” в соответствующий этап исследования при $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

кровотока ГМ после введения модификаторов синтеза оксида азота были менее выраженные, чем на этапе моделирования ХНМК, а также значимо отличались от показателей интактной группы и группы ЛО (рис. 2, в). Выраженное изменение кровотока в ГМ при стимулировании высвобождения NO ацетилхолином и блокаде этого процесса введением L-NAME наблюдалось в группах, которым вводили унифузол в дозах 42 и 84 мл/кг ($p < 0,05$ относительно контрольной группы), у животных, которым унифузол вводили в дозе 21 мл/кг, значимое изменение кровотока в ГМ наблюдали только при стимулировании высвобождения NO. У крыс, которым вводили ницерголин, уровень

кровотока в ГМ был значительно выше, чем у контрольных, но эндотелийзависимые реакции были менее выраженными. У тех животных, которым вводили цитиколин, базальное высвобождение NO было выше, чем у контрольных ($p < 0,05$) (рис. 2, в).

Таким образом, курсовое введение унифузола (в дозах 42 и 84 мл/кг) животным с 40-дневной гипоперфузией мозговой ткани способствовало значимому повышению уровня кровотока в ГМ, а также улучшению функционального состояния эндотелия (повышению базального и стимулированного высвобождения оксида азота).

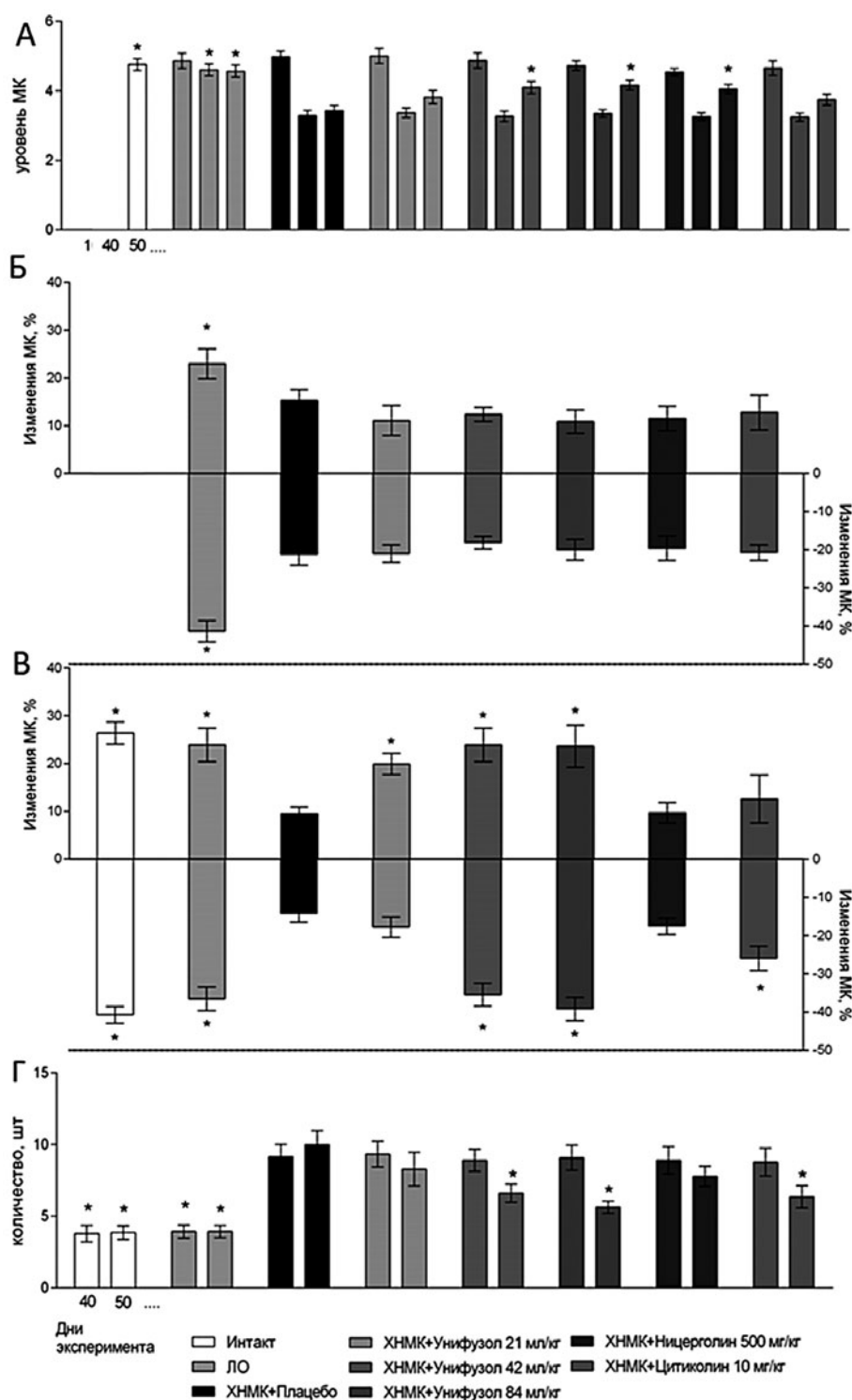


Рис. 2. Уровень кровотока (до стеноза ОСА, а также до и после лечения; А), относительное изменение уровня кровотока в ГМ при введении модификаторов синтеза NO (ацетилхолин и L-NAME) после моделирования ХНМК (Б) и после применения исследуемых ЛС (В), количество циркулирующих в плазме эндотелиальных клеток до- и после 10 дней применения ЛС (Г).

Примечание: * различия статистически значимы в сравнении с группой “ХНМК + Плацебо” в соответствующий этап исследования при $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони; данные представлены в виде $M \pm m$.

У всех животных, которым моделировали ХНМК, количество десквамированных эндотелиоцитов было значительно выше, чем у интактных, но у тех, которым вводили унифузол в дозах 42 и 84 мл/кг или цити-

колин, их было на 26, 39 и 27 %, соответственно меньше, чем у контрольных (рис. 2).

L-Аргинин можно считать условно незаменимой аминокислотой, которая выступает предшественником

орнитина, цитрулина, глутамата, глутамина, глутатиона, гамма-аминомасляной кислоты, спермидина и ряда других биологически активных соединений. Недостаток L-аргинина вызывает ряд патологических процессов. Известна важная роль аргинина в функционировании эндотелия, Т-клеток, делении клеток, заживлении ран, удалении аммиака из организма, иммунной функции и высвобождении гормонов. Эта аминокислота способна образовывать множественные водородные связи из-за делокализованного положительного заряда, обусловленного сопряжением между двойной связью и неподеленными парами азота. L-аргинин, стимулируя продукцию соматотропного гормона, вызывает ряд психотропных эффектов: улучшает настроение, повышает активность, внимание, память. Многие протективные эффекты аргинина обусловлены его эндотелиотропным действием, реализующимся, в первую очередь, участием в синтезе NO, биологические эффекты которого крайне разнообразны. Так, в сердечно-сосудистой системе NO вызывает релаксацию кровеносных сосудов ГМ, сетчатки, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, миокарда, а в ЦНС проявляет нейромодулирующую активность, влияя на формирование памяти, восприятие боли и зрительный анализ. Важным свойством NO является его способность инициировать в клетках и тканях синтез белков теплового шока, усиливающих восстановление тканей и структур, поврежденных в результате апоптоза [5].

Помимо L-аргинина в состав унифузола входит янтарная кислота, которая выполняет роль важного субстрата в метаболизме клеток. Ишемия–гипоксия сопровождается выраженным нарушением энергетического метаболизма в нейронах, что обуславливает нарушение их функций. Сукцинат, помимо участия в дыхательном цикле, является точкой повторного входа для ГАМК-шунта, что важно для синтеза и рециркуляции ГАМК, в условиях ишемии это может сопровождаться нейропротективным действием.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что унифузол при курсовом применении в условиях хронической гипоперфузии ГМ достоверно снижает проявления эндотелиальной дисфункции (уменьшает число десквамированных эндотелиоцитов, улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия), что способствует существенному уменьшению сенсорно-моторных нарушений у животных с ХНМК. Эффект унифузола был наиболее выражен в дозах 42 и 84 мл/кг и сопоставим с таковым у ницерголина (10 мг/кг) и цитиколина (500 мг/кг). Церебропротективное действие унифузола может быть обусловлено эндотелиопротективным действием входящего в его состав L-аргинина и метаболическим эффектом янтарной кислоты.

ВЫВОДЫ

1. Унифузол улучшает функциональное состояние эндотелия (стимулированное и базальное высвобождение оксида азота) у животных с хронической гипоперфузией головного мозга, превышая по эндотелиопротекторной активности цитиколин и ницерголин.
2. Унифузол при курсовом введении в дозах 42 и 84 мл/кг сопоставимо с ницерголином и цитиколином снижает выраженность сенсомоторного дефицита у животных с хроническим нарушением мозгового кровообращения.
3. Отмечено снижение циркулирующих в плазме крови десквамированных эндотелиоцитов после 10 дней применения в группах животных, получавших унифузол в дозах 42 и 84 мл/кг, а также в группе крыс, получавших цитиколин.
4. Унифузол при курсовом введении снижает выраженность соматосенсорных нарушений, уменьшает повреждение эндотелия и улучшает его функциональное состояние у животных с ХНМК, что указывает на его возможный высокий потенциал в терапии подобных состояний в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Боголепова, *Consilium Medicum*, 1, 7 – 11 (2019); doi: 10.26442 / 2414357X.2019.1.190375
2. А. Г. Васильев, А. П. Трашков, А. Л. Коваленко и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(11), 11 – 14, (2016); doi: 10.30906 / 0869-2092-2016-79-11-11-14
3. П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов, А. А. Тяжелников, Л. И. Пышкина, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **117**(12 – 2), 70 – 77 (2017); doi: 10.17116 / jnevro201711712270-77
4. Д. В. Куркин, Е. И. Морковин, Д. В. Верхоляк и др., *Вестник Волгоградского гос. мед. университета*, **1**(61), 36 – 39 (2017); doi: 10.19163 / 1994-9480-2017-1(61)-36-39
5. Д. В. Куркин, Е. Е. Абросимова, Д. А. Бакулин и др., *Успехи физиол. наук*, **53**(1), 88 – 104 (2022); doi: 10.31857 / S0301179822010052
6. Е. И. Морковин, Д. В. Куркин, И. Н. Тюренков, *Журн. высшей нервной деят. им. И. П. Павлова*, **68**(1), 3 – 15 (2018); doi: 10.7868 / S004446771801001X
7. В. В. Стельмах, А. Л. Коваленко, О. С. Кетлинская и др. *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(10), 8 – 14 (2018); doi: 10.30906 / 0869-2092-2018-81-10-8-14
8. М. М. Танамян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, Р. Н. Коновалов, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **116**(9), 106 – 110 (2016); doi: 10.17116 / jnevro201611691106-110
9. И. Н. Тюренков, Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(1), 18 – 23 (2017); doi: 10.30906 / 0869-2092-2017-80-1-18-23
10. M. Fioravanti, L. Flicker, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2001**(4), CD003159 (2001); doi: 10.1002 / 14651858.CD003159
11. S. Grupke, J. Hall, M. Dobbs, et al., *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **129**, 1 – 9 (2015); doi: 10.1016 / j.clineuro.2014.11.013

Поступила 07.12.22

ENDOTHELIO- AND CEREBROPROTECTIVE EFFECT OF UNIFUZOL IN RATS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

D. V. Kurkin¹, D. A. Bakulin¹, E. I. Morkovin¹, A. V. Strygin¹, Yu. V. Gorbunova¹, A. S. Tarasov¹, I. A. Myagkova¹, E. V. Kuznetsova¹, A. I. Robertus², A. L. Kovalenko³, and N. A. Lycheva^{4,*}

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473 Russia

³ Golikov Research Clinical Center of Toxicology, St. Petersburg, 192019 Russia

⁴ "POLYSAN" Ltd., St. Petersburg, 192102 Russia

* e-mail: n_lycheva@polysan.ru

The effectiveness of Unifuzol (L-arginine sodium succinate) course administration against sensomotor disorders, endothelial dysfunction and damage to the endothelium of cerebral vessels is studied in Wistar rats with chronic cerebral ischemia (CCI) induced by 60% bilateral stenosis of the common carotid arteries (CCA). After the completion of a 40-day period of pathology formation, a 10-day administration of Unifuzol (21, 42 and 84 ml/kg), nicergoline (10 mg/kg), citicoline (500 mg/kg) or placebo (sodium chloride) is carried out. The severity of sensomotor disorders was assessed in the Rotarod test and the Adhesive removal test before and after course administration. The functional state of the endothelium was studied by assessing endothelium-dependent vasodilation by changing cerebral blood flow after the administration of acetylcholine and nitro-L-arginine, as well as by counting the number of circulating endothelial cells. The CCA stenosis led to a steady decrease in the level of cerebral blood flow, which was 28.5% lower compared to sham-operated animals 40 days after the surgery. The developed cerebrovascular insufficiency was accompanied with the formation of coordination and sensomotor disorders, as well as with a pronounced deterioration in the functional state of the endothelium. The course administration of Unifuzol to animals with CCI at a level of nicergoline and citicoline contributed to a decrease in the severity of coordination disorders in the Rotarod test, as well as sensomotor disorders in the Adhesive removal test compared to the placebo group. The severity of the pharmacological effect of Unifuzol was dose-dependent with the development of the maximum effect at a dose of 42 ml/kg. As for cerebral blood flow, Unifuzol administration exceeded citicoline in the activity, and improved the endothelial function more effectively than nicergoline under conditions of CCI. Course administration of Unifuzol reduces the severity of somatosensory disorders, reduces the endothelial damage and improves the endothelial functional state in animals with chronic cerebral circulation insufficiency thus indicating possible high potential of the drug in humans.

Keywords: chronic cerebral ischemia; Unifuzol; citicoline; nicergoline; sodium L-arginine succinate; sensorimotor disorders; endothelial dysfunction; desquamation of the epithelium.