

ПИРАЦЕТАМ И БЕТАГИСТИН: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКЦИИ

© Солгалова А.С., Солдатов В.О., Першина М.А., Покровская Т.Г.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, БелгородE-mail: zinkfingers@gmail.com

Бетагистин и пирацетам являются рутинными препаратами в неврологической практике, которые используются при коррекции дисциркуляторных нарушений мозгового кровообращения. Клиническая эффективность данных лекарственных средств может быть обусловлена не только нейро-, но и эндотелиотропным действием. В данном обзоре рассмотрены основные сведения о потенциальных механизмах реализации вазопroteкции, включая метаболический, NO-эргический, противовоспалительный и другие компоненты действия. Бетагистин, как антагонист 3 типа и агонист 1 и 2 типа гистаминовых рецепторов, оказывает положительное влияние на церебральную и системную гемодинамику, а за счет анорексигенного действия и способности стимулировать липолиз улучшает липидный профиль. Пирацетам, наряду с ноотропным действием, способствует коррекции дисфункции митохондрий, увеличивает текучесть мембран и оказывает антиагрегантные свойства. Оба препарата подавляют синтез провоспалительных цитокинов и повышают экспрессию эндотелиальной NO-синтазы.

Ключевые слова: бетагистин, пирацетам, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, ГАМК.

PIRACETAM AND BETAHISTINE: POSSIBLE MECHANISMS OF ENDOTHELIOPROTECTION*Solgalova A.S., Soldatov V.O., Pershina M.A., Pokrovskaya T.G.***Belgorod State National Research University, Belgorod**

Betahistine and Piracetam are routine drugs in neurological practice, which are used to correct cerebral circulation disorders. The clinical efficacy of these drugs can be caused not only by neuro-, but also by endotheliotropic action. In this review, the main information on the potential mechanisms for the implementation of vasoprotection, including metabolic, NO-ergic, anti-inflammatory and other components of the action are discussed. Betahistine as histamine receptors type 3 antagonist and histamine receptors type 1 and 2 agonist has a positive effect on cerebral and systemic hemodynamics, and due to anorexigenic action and the ability to stimulate lipolysis can ameliorate dyslipidemia. Piracetam, along with a nootropic effect, contributes to the correction of mitochondrial dysfunction, increases the fluidity of membranes and has antiplatelet properties. Both drugs suppress the synthesis of pro-inflammatory cytokines and increase the expression of endothelial NO synthase.

Keywords: Betahistine, Piracetam, endothelial dysfunction, atherosclerosis, GABA.

Неврологические расстройства, такие как вертиго, дефицит внимания, снижение когнитивных функций и повышенная утомляемость являются одними из наиболее часто встречающихся симптомов у женщин климактерического возраста. Этиология подобного рода симптомов различна, но наиболее очевидной причиной являются дисциркуляторные нарушения мозгового кровотока, связанные, кроме прочего, с эндокринологическими перестройками и дисфункцией эндотелия, типичными для данного возраста [50].

Тесная связь эндотелиальной функции (ЭД) с аномалиями церебральной гемодинамики позволяет рассматривать эндотелий как важную мишень терапевтического воздействия. Известно, что эндотелиальный монослой является самым крупным эндокринным органом и его функциональная активность связана с регуляцией гемодинамики, коагуляции, местного воспаления, ангиогенеза и многих других процессов. Дисфункция эндотелия ведет к гипертензии, нарушению нормальной перфузии тканей, появлению склонности к тромбообразованию и патологическим изменениям анатомии сосудистой сети. Изменения в

спектре секретируемых и экспрессируемых эндотелием молекул и нарушение его барьерной функции в конечном итоге приводят к инфильтрации сосудистой стенки атероматозными массами и образованию атеросклеротических бляшек [22].

Как с целью улучшения эффективности лечения основного заболевания, так и для снижения риска развития жизнеугрожающих сосудистых осложнений, фармакологическая коррекция неврологических симптомов, связанных с неадекватным кровоснабжением мозга должна проводиться с использованием лекарственных средств, обладающих не только нейро-, но и эндотелиопротекторной активностью. Поскольку пирацетам и бетагистин относятся к одним из наиболее часто назначаемых в неврологической практике препаратам [1, 6], представляется целесообразным оценить их фармакодинамику с точки зрения влияния на функцию эндотелия (рис. 1).



Рис. 1. Принципиальная направленность действия пирацетама и бетагистина.

Бетагистин, гистамин и эндотелий

В начале XX века будущий Нобелевский лауреат из Лондона Генри Дейл (*Henry Dale*) работал над выделением соединений, ответственных за повышение маточного тонуса при использовании экстракта спорыньи [10]. В 1910 г. поиск привел к обнаружению гистамина и описанию таких его фенотипических эффектов, как вазодилатация, повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, а также положительное хроно- и инотропное действие [15]. Спустя еще 10 лет Попельски в экспериментах на собаках обнаружил способность гистамина усиливать секрецию соляной кислоты в желудке [61]. Наконец, в 1937 г. Уильям Фельдберг и сотрудники предоставили убедительные доказательства того, что гистамин является медиатором экспериментальной анафилаксии [19, 20]. Исследования второй половины XX века ознаменовались идентификацией молекулярных мишеней гистамина – гистаминовых рецепторов 1 (H_1R), 2 (H_2R) и 3 (H_3R) типов, клонированием их генов, а также синтезом и изучением широкого спектра соединений, имеющих к ним химическое сродство, главным образом – антагонистов [10]. Затем, уже в XXI веке, с помощью биоинформатического скрининга генома человека был открыт гистаминовый рецептор 4 типа, функции которого в основном ограничиваются иммунорегуляцией [13, 54, 58].

H_3R экспрессируются преимущественно в головном мозге, где обеспечивают процессы модуляции синаптической передачи. Для них харак-

терна высокая спонтанная активность и способность угнетать нейрональную либерацию гистамина. Терапевтический потенциал блокады данного типа рецепторов включает лечение вертиго, нарколепсии, дефицита внимания, болезни Альцгеймера, аллергического ринита и некоторых других патологий [34].

Бетагистин был зарегистрирован в 1970 году в качестве средства для терапии болезни Меньера. Он является селективным антагонистом H_3 - и агонистом H_1 - и H_2 -рецепторов. В то время как блокада H_3R отвечает в основном за вестибулотропные эффекты, воздействие на H_1R и H_2R может обуславливать эндотелиопротективное действие.

Гемодинамические эффекты бетагистина

Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия ведет к появлению перманентной вазоконстрикции. В то же время гипертензия является фактором, способствующим повреждению эндотелиального монослоя. В результате создается своеобразный замкнутый круг, разрыв которого является одной из важных задач фармакотерапии.

Гистаминовые рецепторы широко экспрессируются в эндотелии, отвечая, главным образом, за контроль тонуса и проницаемости сосудов. H_1R и H_2R участвуют в эндотелийзависимой вазодилатации, которая предотвращается предварительным введением блокатора эндотелиальной NO-синтазы L-NAME [63]. Особенно важную роль рецепторы гистамина играют в регуляции церебрального кровотока, где их активация может со-

проводятся как сокращением, так и расслаблением сосудов. При этом вазодилатация является более стереотипным ответом и также опосредуется эндотелием [29]. Вслед за инфузией гистамина происходит двухфазное падение артериального давления, которое реализуется первоначально через H_1 -, а затем через H_2 -рецепторы. Гемодинамический эффект агонистов H_1R и H_2R в отношении малого круга кровообращения имеет противоположную направленность и выражается в повышении легочного давления [44].

Бетагистин и воспаление

Острое или перманентное воспаление, приводящее к цитокинемии и увеличению продукции активных форм кислорода, является одним из факторов, способствующих развитию и прогрессированию ЭД [17]. Наличие у препаратов способности снижать избыточную активность адаптивного и врожденного звеньев иммунной системы может рассматриваться как важная часть эндотелиопротективного действия.

Хотя гистаминергическая система классически ассоциируется с провоспалительной направленностью, экспериментальные исследования на животных моделях показали, что флоготенным потенциалом обладают в основном H_1R , в то время как действие других подтипов гистаминовых рецепторов не столь однозначно. Так, воспалительная инфильтрация головного мозга нейтрофилами после моделирования фокальной ишемии снижается почти в 2 раза на фоне введения L-гистидина [25]. Этот эффект обусловлен способностью гистамина снижать продукцию IL-12 через H_2R и предотвращается введением ранитидина [27, 60]. При внутриартериальном введении в бассейн сонной артерии гистамин, как классический эдемогенный агент, усиливает транskapиллярное проникновение альбумина в ткани головного мозга (опять же через H_2R) [18, 24]. Однако на фоне уже имеющегося отека, активация гистаминергической системы приводит к снижению содержания транссудата в пораженных областях [28]. Данный феномен может быть обусловлен как снижением проницаемости капилляров, так и способностью гистамина снижать нейрональную эксайтотоксичность [26].

В экспериментах *in vitro* обработка макрофагов раствором гистамина (от 10^{-5} до 10^{-7} М) приводила к снижению хемотаксиса, продукции супероксидных анионов и фагоцитарной активности макрофагов. Кроме того, гистамин и агонист H_2R димеприт ингибировали вызванную липополисахаридом продукцию ФНО α и IL-12, а также экспрессию молекулы ICAM-1 на моноцитах (рис. 2) [7, 66].

В животных моделях локального воспаления, бетагистин уменьшает тяжесть артрита и уровни

провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-6, IL-23 и IL-17 в тканях лапы мышей. Клетки лимфатических узлов у леченных бетагистином мышей характеризуются снижением пролиферации, а также более низким содержанием Th17 [67].

Метаболические эффекты бетагистина

Эндотелий является одним из наиболее уязвимых органов, испытывающих повреждающее воздействие со стороны дисметаболических нарушений, и улучшение метаболического профиля рассматривается как одна из перспективных стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции. В этой связи особенно интригующим является факт наличия у бетагистина анорексигенных свойств и способности стимулировать липолиз.

Многочисленные эксперименты демонстрируют, что гистаминергическая система мозга играет роль в патогенезе ожирения. Интрацеребральное введение гистамина, системное использование его предшественника L-гистидина и блокада H_2R снижают потребление пищи, массу тела и улучшают липидный профиль у грызунов [40, 41, 46, 52]. Напротив, ингибитор гистидиндекарбоксилазы альфа-фторметилгистидин и внутрижелудочковая инъекция антагонистов H_1R увеличивает потребление пищи у грызунов [68]. Аналогично, у трансгенных мышей со сниженной экспрессией H_1R и гистидинкарбоксилазы развиваются гиперфагия, ожирение и диабет [21, 30, 45, 48]. Эти данные находят подтверждение и в клинических исследованиях. Так, одним из побочных эффектов препарата для лечения шизофрении оланзапина является ожирение [16]. Этот эффект предположительно связан с наличием у него гистаминергического действия и нивелируется при одновременном применении с бетагистином [8, 9, 35, 36].

Антиадипогенные эффекты H_1R -агонистов обусловлены также и периферическим компонентом действия. Так, применение бетагистина способствует повышению экспрессии ферментов, участвующих в липолизе, и торможению липогенеза в печени путем активации рецептора активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR- α) (рис. 2) [37]. Как известно, PPAR- α является одним из ключевых транскрипционных факторов, связан с повышением утилизации глюкозы, нормализацией энергетического обмена, способствует повышению активности eNOS в эндотелиоцитах, а также служит мишенью противодиабетических препаратов группы тиазолидиндионов [39, 49].

Пирацетам и эндотелий

Открытие в 1960-х годах ГАМК в качестве основного тормозного нейромедиатора привлекло высокий интерес медико-фармацевтической

научной среды к поиску фармакологических агентов, воздействующих на ее эндогенные лиганды. В 1964 году фармацевтический отдел бельгийской компании UCB синтезировал циклическое производное ГАМК – 2-оксо-1-пирролидина ацетамида пиперацетат (пирацетам), предназначенный для коррекции нарушений сна. Несмотря на химическое родство, в первоначальных исследованиях пирацетам не продемонстрировал существенного воздействия на ГАМК-эргическую систему и не имел терапевтической эффективности в качестве снотворного. Однако профессионализм исследователей UCB и проницательная изобретательность главного нейрофармаколога этой компании, Корнелия Гиргия (*Corneliu Giurgea*), превратили очевидную неудачу в выдающийся успех. Выпущенный в 1971 году, пирацетам принес впечатляющую финансовую прибыль, которая дала толчок для дальнейшего развития компании. Заслуга Гиргия заключалась в том, что в 1972 году им была сформулирована концепция «ноотропы» для объяснения фармакодинамики пирацетама. Он определил их как лекарственные препараты, способные селективно активировать интегративные функции конечного мозга [23, 42].

В настоящее время терапевтическая эффективность пирацетама вызывает у многих исследователей закономерный скепсис. Однако за многолетний период изучения пирацетама в мировой литературе накопилось множество клинических и экспериментальных сведений о положительных плейотропных эффектах этой молекулы. Большое количество данных свидетельствует и о его положительном влиянии на сердечно-сосудистую систему. Суммируя эту информацию, можно получить целостную картину потенциальных механизмов реализации его эндотелиопротективной активности.

Пирацетам и ГАМК

Анксиолитическое и ноотропное действие рацетамов позволяет предположить, что их применение способно редуцировать патологическую гиперактивацию симпатического тонуса, снизить катехоламинемия и тем самым оказать положительное действие на функцию эндотелия. При этом природа психотропных эффектов до сих пор является дискуссионным вопросом. Доминирует представление о ГАМК-эргическом механизме, реализующемся через бензодиазепиновые сайты связывания [2]. Как известно, аминокислоты и их производные, к которым относится и ГАМК, обладают большим разнообразием физиологических эффектов в организме [3, 4]. В исследовании на сосудах интактных и диабетических крыс в присутствии L-NAME было доказано, что ГАМК-индуцированная вазорелаксация опосредуется

оксидом азота и ГАМК_A-рецептором [31].

С другой стороны, реализация многих эффектов ГАМК (и близких по структуре молекул) происходит нерецепторным путем. Например, ГАМК оказывает метаболическое действие, являясь промежуточным продуктом шунта Робертса, функционирование которого имеет большое значение в экстремальных условиях дефицита энергии [38]. Кроме того, она ограничивает процессы перекисного окисления липидов, усиливает утилизацию глюкозы и скорость окислительного фосфорилирования [5, 14, 59].

Пирацетам и митохондриальная дисфункция

В настоящее время акцентируется внимание на метаболитных эффектах пирацетама, опосредованных митохондриями. В связи со способностью увеличивать продукцию АТФ, потенциал митохондриальной мембраны, а также снижать продукцию активных форм кислорода, пирацетам является метаболическим энхансером [64]. Поскольку нарушение функции эндотелия сопровождается патологическими изменениями митохондриального фенотипа [65], воздействие на митохондриальное звено может рассматриваться как один из значимых путей профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Окислительное фосфорилирование, происходящее в митохондриях, является основным способом получения энергии. При этом последовательный перенос электронов по комплексам I, II, III, IV на конечный акцептор O₂ является тонко скоординированным процессом и нарушение его функционирования приводит к продукции активных форм кислорода и снижению синтеза АТФ. Подобные изменения, связанные со структурно-функциональной недостаточностью митохондрий, объединены термином митохондриальная дисфункция и представляют собой общий конечный путь многих состояний, связанных с окислительным стрессом, таких как гипоксия, гипогликемия, а также старение [12]. Митохондриально-ориентированное действие объясняет существенную разницу фармакологических эффектов пирацетама при применении у лиц молодого и старческого возраста. Так, обработка пирацетамом *in vitro* клеточных нейрональных культур и изолированных митохондрий сопровождается нормализацией потенциала митохондриальной мембраны, снижением окислительного стресса, концентрации каспазы 9 (проапоптотический фактор) и увеличением активности антиоксидантных ферментов в большей степени у пожилых животных (рис. 2) [32]. Наиболее вероятно, что в основе влияния пирацетама на функцию митохондрий лежит снижение перекисного окисления липидов, увеличение текучести мембран и влияние на активность митохондриальных фер-

ментов, однако конкретные молекулярные механизмы, которые опосредуют данные феномены, по-прежнему не выяснены [33].

Прочие компоненты действия пирацетама

Недавние исследования показали, что пирацетам может оказывать обезболивающее и противовоспалительное действие. Применение пирацетама уменьшает механическое и термическое воздействие при введении флогогенного агента каррагинина, снижает активность миелопероксидазы и TNF- α – индуцированную механическую гипералгезию. Анальгетические механизмы пирацетама связаны с ингибированием синтеза IL-1 β , восстановлением активности антиоксиданта глутатиона и способностью снижать свободно-

радикальное окисление [56].

Существенным доказательством вазопротекторного действия являются эксперименты, продемонстрировавшие способность пирацетама значительно увеличивать выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке и повышать в нем экспрессию VEGF [69]. VEGF не только способствует ангиогенезу, но и увеличивает концентрацию эндотелиального оксида азота [11]. Данный цитокин также связан с регуляцией активности некоторых компонентов антиоксидантной системы, включая супероксиддисмутазу и Nrf-2 (транскрипционный фактор, увеличивающий экспрессию других генов антиоксидантной системы) [43, 57].

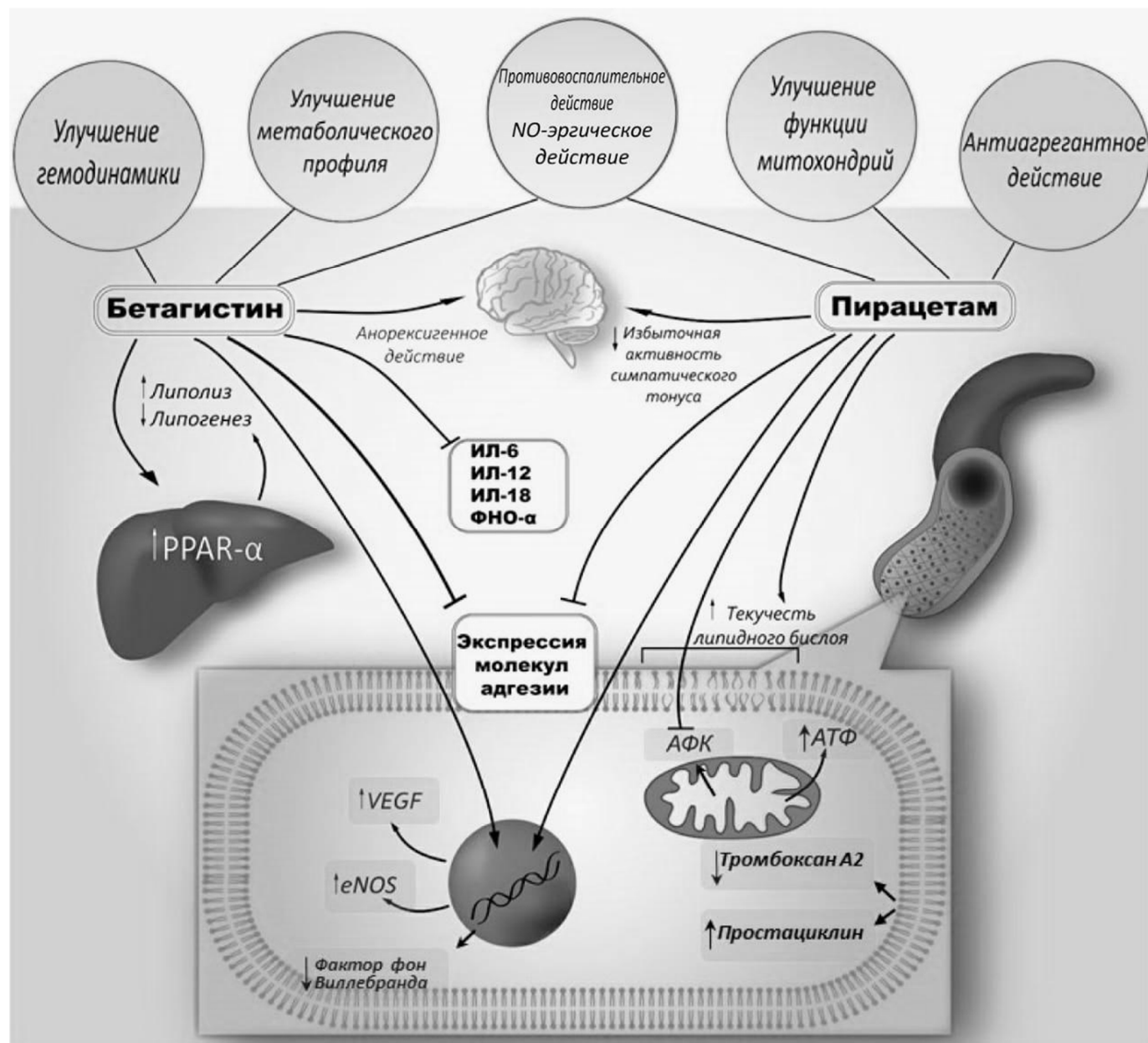


Рис. 2. Потенциальные механизмы эндотелиопротективного действия пирацетама и бетагистина.

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-12 – интерлейкин 12; ИЛ-18 – интерлейкин 18; ФНО α – фактор некроза опухоли-альфа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; АФК – активные формы кислорода; PPAR α – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором-альфа.

Отдельного внимания заслуживают его антиагрегантные свойства, связанные с ингибированием активности тромбоксана A₂, фактора фон Виллебранда, а также увеличением продукции эндотелием простациклина [51]. Было показано, что добавление 1,5 мМ пирацетама значительно уменьшает прилипание эритроцитов к эндотелиоцитам *in vitro* [55]. Подобно бетагистину пирацетам снижает экспрессию молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, индуцированную ФНОα (рис. 2) [70].

Позитивное влияние на клеточный гомеостаз связано и с действием пирацетама на цитоплазматическую мембрану. Так, на пожилых животных была продемонстрирована способность пирацетама увеличивать текучесть плазмалеммы [53]. Подобного рода эффекты обуславливают повышение выживаемости клеток и приводят к улучшению функционирования макромолекулярных комплексов.

Таким образом, оба рассмотренных препарата обладают большим спектром потенциальных путей реализации эндотелиопротективного действия, к которым относится улучшение метаболического профиля, положительное влияние на гемодинамику, коррекция митохондриальной дисфункции, снижение провоспалительной активации и тромбогенного потенциала. При этом пирацетам и бетагистин проявляют синергичную активность в их противовоспалительном и NO-эргическом действии.

Накопленный клинический опыт свидетельствует о наличии у пирацетама и бетагистина положительного действия в отношении церебрального кровотока, но их воздействие на периферическую гемодинамику и процессы атеротромбогенеза могут служить предметом дальнейшего изучения. Поиск и изучение средств, улучшающих функцию эндотелия, является важной задачей современной фармакологии [47, 62]. Особого внимания заслуживают средства, которые наряду с лечением основного заболевания, снижают риск возникновения других патологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Довгун С.С., Демидова М.А. Частота применения и структура назначения ноотропных препаратов при лечении острого нарушения мозгового кровообращения // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 350. [Dovgun S.S., Demidova M.A. Frequency of application and appointment structure nootropnykh of preparations at treatment of sharp violation of brain blood circulation. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (3): 350 (in Russ.)].
2. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Мелетова О.К., Елиава Н.В. Анализ участия ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в механизме анксиолитического эффекта пирацетама // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 7-9. [Molodavkin G.M., Voronina T.A., Neznamov G.G., Meletova O.K., Eliava N.V. Participation of GABA-benzodiazepine receptor complex in the anxiolytic effect of piracetam. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006; 69(3): 7-9 (in Russ.)].
3. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Крюков А.А. Нейропептиды и активные аминокислоты: эффекты на различные виды болевой чувствительности и вызванное болью поведение // Патогенез. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 23-24. [Sever'yanova L.A. Bobyntsev I.I., Kryukov A.A. Neuropeptides and active amino acids: effects on different types of pain sensitivity and pain-induced behavior. *Patogenez*. 2005; 3(1): 23-24 (in Russ.)].
4. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Ляшев К.Д., Плотников Д.В. Нейропептиды: механизмы влияния на интегративную деятельность мозга // Физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 8. – С. 158-161. [Sever'yanova L.A. Bobyntsev I.I., Lyashev K.D., Plotnikov D.V. Neuropeptides: Mechanisms of Influence on Integrative Activity of the Brain. *Fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 1995; 81(8): 158-161 (in Russ.)].
5. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов: монография. – Волгоград: Изд-во Волгоградского государственного медицинского университета, 2008. – 204 с. [Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. Cardiovascular and cardioprotective properties of GABA and its analogues: monograph. – Volgograd: Izd-vo Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta; 2008: 204 (in Russ.)].
6. Della Pepa C., Guidetti G., Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis // *Acta Otorhinolaryngol Ital*. – 2006. – Vol. 26, N 4. – P. 208-215.
7. Azuma Y., Shinohara M., Wang P.L., Hidaka A., Ohura K. Histamine inhibits chemotaxis, phagocytosis, superoxide anion production, and the production of TNFα and IL-12 by macrophages via H2-receptors // *Int. Immunopharmacol*. – 2001. – Vol. 1, N 9-10. – P. 1867-1875.
8. Barak N., Beck Y., Albeck J.N. Betahistine decreases olanzapine-induced weight gain and somnolence in humans // *Journal of Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 30, N 3. – P. 237-241. – DOI: 10.1177/0269881115626349.
9. Barak N., Beck Y., Albeck J.N. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Betahistine to Counteract Olanzapine-Associated Weight Gain // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 253-256. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000000489.
10. Barger G., Dale H.H. Ergotoxine and some other constituents of ergot // *Biochem J*. – 1907. – Vol. 2, N 5-6. – P. 240-299.
11. Belcik J.T., Qi Y., Kaufmann B.A., Xie A., Bullens S., Morgan T.K., Bagby S.P., Kolumam G., Kowalski J., Oyer J.A., Bunting S., Lindner J.R. Cardiovascular and systemic microvascular effects of anti-vascular endo-

- thelial growth factor therapy for cancer // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 7. – P. 618-625. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.053.
12. *Brand M.D., Nicholls D.G.* Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 435, N 2. – P. 297-312. – DOI: 10.1042/BJ20110162.
13. *Cataldi M., Borriello F., Granata F., Annunziato L., Marone G.* Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications // *Chemical Immunology and Allergy.* – 2014. – Vol. 100. – P. 214-226. – DOI: 10.1159/000358740.
14. *Chen Z., Tang J., Sun Y.Q., Xie J.* Protective effect of γ -aminobutyric acid on antioxidation function in intestinal mucosa of Wenchang chicken induced by heat stress // *Journal of Animal and Plant Sciences.* – 2013. – Vol. 23, N 6. – P. 1634-1641.
15. *Dale H.H., Laidlaw P.P.* The physiological action of β -iminazolyethylamine // *J Physiol.* – 1910. – Vol. 41, N 5. – P. 318-344.
16. *Deng C.* Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 42, N 3. – P. 545-563. – DOI: 10.1016/j.ecl.2013.05.006.
17. *Denisiuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y.* Lipid distress-syndrome and prospects of its correction by statins // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Vol. 3, N 3. – P. 135-156. – DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-135-156.
18. *Dux E., Joo F.* Effects of histamine on brain capillaries. Fine structural and immunohistochemical studies after intracarotid infusion // *Exp. Brain Res.* – 1982. – Vol. 47, N 2. – P. 252-258.
19. *Feldberg W., Keogh E.V.* Liberation of histamine from the perfused lung by staphylococcal toxin // *J Physiol.* – 1937. – Vol. 90, N 3. – P. 280-287.
20. *Feldberg W., O'Connor W.J.* The liberation of histamine from the perfused lung by peptone // *J Physiol.* – 1937. – Vol. 90, N 3. – P. 288-295.
21. *Fülöp A.K., Földes A., Buzás E., Hegyi K., Miklós I.H., Romics L., Kleiber M., Nagy A., Falus A., Kovács K.J.* Hyperleptinemia, visceral adiposity, and decreased glucose tolerance in mice with a targeted disruption of the histidine decarboxylase gene // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, N 10. – P. 4306-4314. – DOI: 10.1210/en.2003-0222.
22. *Gimbrone M.A. Jr., García-Cardena G.* Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis // *Circulation Research.* – 2016. – Vol. 118, N 4. – P. 620-636. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
23. *Giurgea C.* Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology // *Actual Pharmacol (Paris).* – 1972. – Vol. 25. – P. 115-156.
24. *Gross P.M., Teasdale G.M., Graham D.I., Angerson W.J., Harper A.M.* Intra-arterial histamine increases blood-brain transport in rats // *Am. J. Physiol.* – 1982. – Vol. 243, N 2. – P. 307-317. – DOI: 10.1152/ajpheart.1982.243.2.H307.
25. *Hiraga N., Adachi N., Liu K., Nagaro T., Arai T.* Suppression of inflammatory cell recruitment by histamine receptor stimulation in ischemic rat brains // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 557, N 2-3. – P. 236-244. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.11.020.
26. *Hu W.W., Chen Z.* Role of histamine and its receptors in cerebral ischemia // *ACS Chem Neurosci.* – 2012. – Vol. 3, N 4. – P. 238-247. – DOI: 10.1021/cn200126p.
27. *Igaz P., Novák I., Lázár E., Horváth B., Héninger E., Falus A.* Bidirectional communication between histamine and cytokines // *Inflammation Res.* – 2001. – Vol. 50, N 3. – P. 123-128. – DOI: 10.1007/s000110050735.
28. *Irisawa Y., Adachi N., Liu K., Arai T., Nagaro T.* Alleviation of ischemia-induced brain edema by activation of the central histaminergic system in rats // *J. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 108, N 1. – P. 112-123.
29. *Jansen-Olesen I., Ottosson A., Cantera L., Strunk S., Lassen L.H., Olesen J., Mortensen A., Engel U., Edvinsson L.B.* Role of endothelium and nitric oxide in histamine-induced responses in human cranial arteries and detection of mRNA encoding H1- and H2-receptors by RT-PCR // *J Pharmacol.* – 1997. – Vol. 121, N 1. – P. 41-48. – DOI: 10.1038/sj.bjp.0701097.
30. *Jørgensen E.A., Vogelsang T.W., Knigge U., Watanabe T., Warberg J., Kjaer A.* Increased susceptibility to diet-induced obesity in histamine-deficient mice // *Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 83, N 5-6. – P. 289-294. – DOI: 10.1159/000095339.
31. *Kamran M., Bahrami A., Soltani N., Keshavarz M., Farsi L.* GABA-induced vasorelaxation mediated by nitric oxide and GABAA receptor in non diabetic and streptozotocin-induced diabetic rat vessels // *General Physiology and Biophysics.* – 2013. – Vol. 32, N 1, P. 101-106. – DOI: 10.4149/gpb_2013013.
32. *Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W.E.* Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress // *British Journal of Pharmacology.* – 2006. – Vol. 147, N 2. – P. 199-208. – DOI: 10.1038/sj.bjp.0706459.
33. *Leuner K., Kurz C., Guidetti G., Orgogozo J.M., Müller W.E.* Improved mitochondrial function in brain aging and Alzheimer disease - the new mechanism of action of the old metabolic enhancer piracetam // *Front Neurosci.* – 2010. – Vol. 4. – pii: 44. – DOI: 10.3389/fnins.2010.00044.
34. *Leurs R., Bakker R.A., Timmerman H., de Esch I.J.* The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – Vol. 4, N 2. – P. 107-120. – DOI: 10.1038/nrd1631.
35. *Lian J., Huang X.F., Pai N., Deng C.* Preventing olanzapine-induced weight gain using betahistine: a study in a rat model with chronic olanzapine treatment // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 8. – DOI: 10.1371/journal.pone.0104160.
36. *Lian J., Huang X.F., Pai N., Deng C.* Betahistine ameliorates olanzapine-induced weight gain through modulation of histaminergic, NPY and AMPK pathways // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 48. – P. 77-86. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.010.
37. *Liu X., Lian J., Hu C.H., Deng C.* Betahistine co-treatment ameliorates dyslipidemia induced by chronic olanzapine treatment in rats through modulation of hepatic AMPK α -SREBP-1 and PPAR α -dependent

- pathways // Pharmacological Research. – 2015. – Vol. 100. – P. 36-46. – DOI: 10.1016/j.phrs.2015.07.023.
38. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia // Front. Neurosci. – 2015. – Vol. 9. – P. 320. – DOI: 10.3389/fnins.2015.00320.
39. Maccallini C., Mollica A., Amoroso R. The Positive Regulation of eNOS Signaling by PPAR Agonists in Cardiovascular Diseases // Am J Cardiovasc Drugs. – 2017. – Vol. 17, N 4. – P. 273-281. – DOI: 10.1007/s40256-017-0220-9.
40. Malmjöf K., Zaragoza F., Golozoubova V., Refsgaard H.H., Cremers T., Raun K., Johansen P.B., Westerink B., Rinvall K. Influence of a selective histamine H3 receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight // Int J Obes (Lond). – 2005. – Vol. 29, N 12. – P. 1402-1412. – DOI: 10.1038/sj.ijo.0803036.
41. Malmjöf K., Golozoubova V., Peschke B., Wulff B.S., Refsgaard H.H., Johansen P.B., Cremers T., Rinvall K. Increase of neuronal histamine in obese rats is associated with decreases in body weight and plasma triglycerides // Obesity (Silver Spring). – 2006. – Vol. 14, N 12. – P. 2154-2162. – DOI: 10.1038/oby.2006.252.
42. Margineanu D.G. A Weird Concept with Unusual Fate: Nootropic Drug // Revue des Questions Scientifiques. – 2011. – Vol. 182, N 1. – P. 33-52.
43. Marques C., Licks F., Zattoni I., Borges B., de Souza L.E., Marroni C.A., Marroni N.P. Antioxidant properties of glutamine and its role in VEGFAkt pathways in portal hypertension gastropathy // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, N 28. – P. 4464-4474. – DOI: 10.3748/wjg.v19.i28.4464.
44. Marshall I. Characterization and distribution of histamine H1- and H2-receptors in precapillary vessels // J Cardiovasc Pharmacol. – 1984. – N 6, Suppl. 4. – P. 587-597.
45. Masaki T., Chiba S., Yasuda T., Noguchi H., Kakuma T., Watanabe T., Sakata T., Yoshimatsu H. Involvement of hypothalamic histamine H1-receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, N 9. – P. 2250-2260.
46. Masaki T., Yoshimatsu H., Chiba S., Watanabe T., Sakata T. Central infusion of histamine reduces fat accumulation and up-regulates UCP family in leptin resistant obese mice // Diabetes. – 2001. – Vol. 50, N 2. – P. 376-384.
47. Molchanova O.V., Pokrovskaya T.G., Povetkin S.V., Reznikov K.M. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 1 (2). – P. 9-15.
48. Mollet A., Lutz T.A., Meier S., Riediger T., Rushing P.A., Scharrer E. Histamine H1 receptors mediate the anorectic action of the pancreatic hormone amylin // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2001. – Vol. 281, N 5. – P. 1442-1448.
49. Monsalve F.A., Pyarasani R.D., Delgado-Lopez F., Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases // Mediat. Inflamm. – 2013. – Vol. 2013. – P. 549627. – DOI: 10.1155/2013/549627.
50. Moreau K.L., Hildreth K.L. Vascular aging across the menopause transition in healthy women // Adv Vasc Med. – 2014. – Vol. 204. – pii. 204390. – DOI:10.1155/2014/204390.
51. Moriau M., Crasborn L., Lavenne-Pardonge E., von Frenckell R., Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. A pharmacodynamic study in normal subjects // Arzneimittelforschung. – 1993. – Vol. 43, N 2. – P. 110-118.
52. Morimoto T., Yamamoto Y., Yamatodani A. Brain histamine and feeding behavior // Behav Brain Res. – 2001. – Vol. 124, N 2. – P. 145-150.
53. Müller W.E., Koch S., Scheuer K., Rostock A., Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain // Biochemical Pharmacology. – 1997. – Vol. 53, N 2. – P. 135-140.
54. Nakamura T., Itadani H., Hidaka Y., Ohta M., Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH 4 R // Biochem Biophys Res Commun. – 2000. – Vol. 279, N 2. – P. 615-620. – DOI:10.1006/bbrc.2000.4008.
55. Nalbandian R.M., Henry R.L., Burek C.L., Diglio C.A., Goldman A.I., Taylor G.W., Hoffman W.H. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam // Am J Hematol. – 1983. – Vol. 15, N 2. – P. 147-151.
56. Navarro S.A., Serafim K.G., Mizokami S.S., Hohmann M.S., Casagrande R., Verri W.A.Jr. Analgesic activity of piracetam: effect on cytokine production and oxidative stress // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2013. – Vol. 105. – P. 183-192. – DOI: 10.1016/j.pbb.2013.02.018.
57. Neves K.B., Rios F.J., van der Mey L., Alves-Lopes R., Cameron A.C., Volpe M., Montezano A.C., Savoia C., Touyz R.M. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition Induces Cardiovascular Damage via Redox-Sensitive Processes // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, N 4. – P. 638-647. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10490
58. Oda T., Morikawa N., Saito Y., Masuho Y., Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes // J Biol Chem. – 2000. – Vol. 275, N 47. – P. 36781-36786. – DOI: 10.1074/jbc.M006480200.
59. Perfilova V.N., O.V. Ostrovskii, V.E. Verovskii Popova T.A., Lebedeva S.A., Dib H. Effect of Citricard on functional activity of cardiomyocyte mitochondria during chronic alcohol intoxication // Bull. Exp. Biol. Med. – 2007. – Vol. 143, N 3. – P. 341-343.
60. Packard K.A., Khan M.M. Effects of histamine on Th1/Th2 cytokine balance // Int. Immunopharmacol. – 2003. – Vol. 3, N 7. – P. 909-920. – DOI: 10.1016/S1567-5769(02)00235-7.
61. Popielski L. β -Imidazolyläthylamin und die Organextrakte Erster Teil: β -Imidazolyl-äthylamin als mächtiger Erreger der Magendrösen // Pfluegers Arch. – 1920. – Vol. 178. – P. 214-236.

62. *Shakhno E.A., Savitskaya T.A., Pokrovskaya T.G., Yakushev V.I., Pokrovskii M.V., Grinshpan D.D.* Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 1(2). – P. 30-35.
63. *Spitaler M.M., Hammer A., Malli R., Graier W.F.* Functional analysis of histamine receptor subtypes involved in endothelium-mediated relaxation of the human uterine artery // Clinical and Experimental Pharmacology and physiology. – 2002. – Vol. 29, N 8. – P. 711-716.
64. *Stockburger Kurz C., Koch K.A., Eckert S.H., Leuner K., Müller W.E.* Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam // Biochem. Soc. Trans. – 2013. – Vol. 41, N 5. – P. 1331-1334. – DOI: 10.1042/BST20130054.
65. *Szewczyk A., Jarmuszkiewicz W., Koziel A., Sobieraj I., Nobik W., Łukasiak A., Skup A., Bednarczyk P., Drabarek B., Dymkowska D., Wrzosek A., Zabłocki K.* Mitochondrial mechanisms of endothelial dysfunction // Pharmacological Reports. – 2015. – Vol. 67, N 4. – P. 1-7. – DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.009
66. *Takahashi H. K., Yoshida A., Iwagaki H., Yoshino T., Itoh H., Morichika T., Yokoyama M., Akagi T., Tanaka N., Mori S., Nishibori M.* Histamine regulation of interleukin-18-initiating cytokine cascade is associated with down-regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression in human peripheral blood mononuclear cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 300, N 1. – P. 227-235.
67. *Tang K.T., Chao Y.H., Chen D.Y., Lim Y.P., Chen Y.M., Li Y.R., Yang D.H., Lin C.C.* Betahistine attenuates murine collagen-induced arthritis by suppressing both inflammatory and Th17 cell responses // International Immunopharmacology. – 2016. – Vol. 39. – P. 236-245. – DOI: 10.1016/j.intimp.2016.07.030.
68. *Tuomisto L., Yamatodani A., Jolkkonen J., Sainio E.L., Airaksinen M.M.* Inhibition of brain histamine synthesis increases food intake and attenuates vasopressin response to salt loading in rats // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 1994. – Vol. 16, N 5. – P. 355-359.
69. *Tuncer S., Ayhan S., Findikcioglu K., Ergun H., Tuncer I.* Effect of systemic piracetam treatment on flap survival and vascular endothelial growth factor expression after ischemia-reperfusion injury // Journal of Reconstructive Microsurgery. – 2011. – Vol. 27, N 7. – P. 409-417. – DOI: 10.1055/s-0031-1281523.
70. *Vastag M., Skopál J., Voko Z., Csonka E., Nagy Z.* Expression of membrane-bound and soluble cell adhesion molecules by human brain microvessel endothelial cells // Microvasc Res. – 1999. – Vol. 57, N 1. – P. 52-60. – DOI: 10.1006/mvre.1998.2115.