

УДК 616.8-001 : 615.217.34

Слободенюк Т.Ф.

**НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НООТРОПОВ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия*

**Цель исследования.** Определить нейропротекторные свойства ноотропов при контактной черепно-мозговой травме у экспериментальных животных в условиях нормобарической гипоксической тренировки.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на белых лабораторных крысах и мышах. Контактную черепно-мозговую травму (ЧМТ) наносили под нембуталовым наркозом путем свободного падения груза массой 1,5 г на голову животного с фиксированной высоты 1 м. Нормобарическую гипоксическую тренировку осуществляли со 2-го по 12-ый день посттравматического периода по 9 циклов подряд. Один цикл состоял из дыхания гипоксической смесью в гермокамере в течение 15 минут с последующим 5 минутным дыханием атмосферным воздухом. Ноотропные средства вводили за 30 минут до проведения нормобарической гипоксической тренировки. Исследовали нейропротекторные свойства пирацетама, нооглютила, беглимина, пантогама, пиридитола, изонитрозина. Нейропротекторную активность препаратов и гипоксической тренировки оценивали по показателям устойчивости мозга к полной глобальной ишемии, гипоксической гипоксии с гиперкапнией и судорожным явлениям при максимальном электрошоке

**Результаты.** Нооглютил и беглимин у животных с черепно-мозговой травмой оказывают умеренный антигипоксический и антиишемический эффект, а пирацетам и пиридитол проявляют слабое антигипоксическое действие. Пантогам оказывает слабую антигипоксическую, умеренную противосудорожную, высокую антиишемическую активность, а изонитрозин - высокое антигипоксическое и противосудорожное действие.

В условиях нормобарической гипоксической тренировки усиливаются противосудорожные свойства пантогама и изонитрозина, антигипоксические и антиишемические свойства пирацетама, нооглютила.

**Заключение.** Согласно нашим наблюдениям, в условиях нормобарической гипоксической тренировки возрастает нейропротекторное действие ноотропов. Совместное назначение гипоксической тренировки и ноотропов может быть использовано для повышения резистентности головного мозга к глобальной ишемии, гипоксии с гиперкапнией, судорогам при черепно-мозговой травме.

**Ключевые слова:** экспериментальная черепно-мозговая травма, нормобарическая гипоксическая тренировка, пирацетам, нооглютил, пантогам, изонитрозин.

Slobodenyuk T.F.

**NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF NOOTROPIC AGENTS IN CASES OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA UNDER CONDITIONS OF NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING**

Chita State Medical Academy

**The aim of the research.** Determine the neuroprotective properties of nootropic medicines in experimental traumatic brain injury under conditions normobaric hypoxia training.

**Materials and methods.** White laboratory mice and rats were taken for the experiment. Traumatic brain injury (TBI) was caused under nembutal anaesthesia with a 1.5 gr. weight falling on the animals' heads with a fixed height of 1 m. Normobaric hypoxia training was carried out from Day 2 till Day 12 of the posttraumatic period and consisted of 9 sessions every 24 hours. One session included inhalation of hypoxic mixture in the airtight chamber for 15 minutes followed by inhalation of atmospheric air for 5 minutes. We studied neuroprotective properties of piracetam, nooglutyl, beglimin, pyriditolum, pantogam, and izonitrozin. Neuroprotective efficacy of the nootropic medicines and hypoxia training were evaluated by indices of brain resistance to global cerebral ischemia, hypoxic hypoxia with hypercapnia and seizures in maximal electroshock.

**Results.** Nooglutyl and beglimin have a moderate antihypoxic and antiischemic effect on TBI animals while piracetam and pyriditolum demonstrate a low antihypoxic influence. Pantogam is characterized by a

*low antihypoxic effect, a moderate anticonvulsant activity and a high antiischemic influence. Isonitrozin has a high antihypoxic and anticonvulsant effect. Under conditions of normobaric hypoxic training enhances anticonvulsant properties of pantogam and izonitrozin, antihypoxic and antiischemic effects of piracetam and nooglutyl.*

**Conclusion.** *According to our observations normobaric hypoxia training increases neuroprotective properties of nootropic medicines. This practice can be used to increase brain resistance to global cerebral ischemia, hypoxia with hypercapnia and seizures in traumatic brain injury*

**Key words:** *experimental traumatic brain injury, normobaric hypoxia training, piracetam, nooglutyl, pantogam, izonitrozin.*

**Актуальность.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее часто встречающихся видов неврологической патологии и представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте нейротравматизма как в Российской Федерации, так и в мире. Летальность среди больных с тяжелой ЧМТ составляет 60-80%, а частота инвалидизации, как исхода острой ЧМТ, достигает 59,1%. В последующие несколько лет после травмы контингент инвалидов пополняется на 17,9% в результате отдаленных последствий ЧМТ [1].

Согласно современным представлениям, тяжесть и объем повреждений мозга при нейротравме определяется не только первичным травматическим ударом, но и в большей степени влиянием на нервную ткань факторов вторичного повреждения мозга (ВПМ), от степени развития которых зависят клинический прогноз и отдаленные исходы ЧМТ. К факторам вторичного повреждения мозга относят артериальную гипотензию, внутричерепную гипертензию, гипоксию тканей мозга, церебральный вазоспазм с развитием ишемии, судороги, гипертермию, гипергликемию и др. [1].

При травмах мозга не выработано эффективной стратегии фармакотерапии, способствующей восстановлению регулирующих функций. Трудности в решении этой задачи связаны с многообразием патогенетических факторов, приводящих к развитию гипоксии, ишемии, прогрессирующего отека мозга, грубых нарушений обмена нейромедиаторов, липопероксидации, ионного гомеостаза и других процессов [1]. В остром периоде травмы применяют нейропротекторы с нейрометаболическим, вазоактивным, противовоспалительным и антиконвульсивным действием. В настоящее время арсенал нейропротекторных средств включает ноотропные средства, а также активаторы К<sup>+</sup>-каналов, блокаторы Na<sup>+</sup>-каналов, хелаторы внутриклеточного кальция, модуляторы ГАМК-рецепторов, антагонисты NMDA-рецепторов, антиоксиданты и гормоны. По мнению ряда авторов, нет убедительных доказательств, что нейропротекторы с тем или иным механизмом действия улучшают неврологические исходы у пострадавших с травмой мозга [4]. В настоящее время эти средства, за редким исключением, не входят в стандарты лечения больных. Следовательно, актуальной задачей является поиск новых подходов к нейропротекторной терапии травмы мозга. В этом плане может быть перспективно применение нормобарической гипоксической тренировки (ГТ), способной положительно влиять на адаптивные реакции организма при различных формах патологии. Известно, что гипоксическая тренировка повышает резистентность организма при различных заболеваниях [2, 3, 5, 8, 9]. Одним из механизмов этого может быть активация эндогенных регуляторов саногенетических механизмов.

**Цель работы.** Исследовать влияние нормобарической гипоксической тренировки на нейропротекторные свойства ноотропов при контактной черепно-мозговой травме у экспериментальных животных.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на белых лабораторных крысах массой 100-150г и белых мышках массой 20-30г. в соответствии с «Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ» (ГОСТ 3 51000.3 – 96 и 51000.4 – 96) и Приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. Лабораторные животные были распределены по группам: интактная, контрольная (животные после ЧМТ), опытные (животные, которым со 2 по 12 сутки от момента нанесения черепно-мозгового повреждения либо вводили ноотропные средства, либо проводили гипоксическую тренировку, либо ноотропные средства назначали

совместно с ГТ). В настоящей работе были исследованы нейропротекторные свойства ноотропных средств с разными нейрохимическими механизмами действия. Пирацетам (200 мг/кг) и нооглютил (100 мг/кг) – позитивные модуляторы AMPA-рецепторов; беглимин (50 мг/кг) – агонист глицинового сайта NMDA-рецепторов; пантогам (100 мг/кг) – стимулятор ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов; пиридитол (100 мг/кг) – нейрометаболический стимулятор, уменьшающий уровень ГАМК в центральной нервной системе; изонитрозин (40 мг/кг) – ноотроп с холинергическим механизмом действия [1].

Контактную черепно-мозговую травму наносили с использованием модифицированного метода Аллена под нембуталовым наркозом в дозе 50 мг/кг внутривенно [1].

Нормобарическую гипоксическую тренировку осуществляли со 2-го по 12-ый день посттравматического периода в циклично-фракционированном режиме по 9 циклов подряд каждые сутки. Один цикл состоял из дыхания гипоксической смесью в гермокамере в течение 15 минут с последующим 5 минутным дыханием атмосферным воздухом. Для гипоксической тренировки использовали гермокамеру объемом 250 мл для мышей и 1000 мл для крыс. Уровень кислорода в гермокамере в течение гипоксической стадии каждого цикла измеряли с помощью газового анализатора «StephanNGM 1000» фирмы Drager Medical. Концентрация кислорода в гермокамере прогрессивно снижалась от 16 об% к 5 минуте до 13 об% к 15-ой минуте гипоксической тренировки.

Ноотропные средства вводили за 30 минут до проведения гипоксической тренировки.

Нейропротекторную активность препаратов и гипоксической тренировки оценивали по показателям устойчивости мозга к полной глобальной ишемии, гипоксической гипоксии с гиперкапнией и судорожным явлениям при максимальном электрошоке.

Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной глобальной ишемии головного мозга. С этой целью животных декапитировали на уровне I шейного позвонка и определяли продолжительность агонального дыхания (гаспинга). Исследование антиишемической активности препаратов проводили в одинаковых температурных условиях (+18° C) [1].

Антигипоксическую активность веществ определяли по продолжительности резервного времени жизни мышей и крыс в условиях нормобарической гермокамеры. Для крыс объем гермокамеры составлял 1000 мл, а для мышей – 250 мл. Резервное время жизни оценивали по продолжительности дыхания и сердечной деятельности у животных, помещенных в экспериментальную гермокамеру.

В опытах по оценке противосудорожной активности препаратов использовали крыс массой 100-150 г. Максимальные электрошоковые (МЭШ) судороги воспроизводили в соответствии с международным стандартом через глазничные электроды с помощью электростимулятора (50 имп/сек). У животных регистрировали продолжительность тонической экстензии [1].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Microsoft Office 2000». Соответствие данных гауссовскому распределению исследовали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна - Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследования проведена сравнительная оценка влияния различных ноотропных средств на основные факторы вторичного повреждения мозга: ишемию, гипоксию, судороги.

Анализ действия ноотропных средств на устойчивость животных к гипоксии в посттравматическом периоде выявил значительные различия показателей резервного времени в гермокамере (Табл. 1). Наиболее выраженным антигипоксическим свойством обладает изонитрозин 40 мг/кг, который увеличивает резервное время травмированных животных на 58,8%. Курсовое назначение беглимина 50 мг/кг и нооглютила в дозе 100 мг/кг повышает анализируемый показатель на 39,9% и 42% соответственно (P<0,05). Пирацетам, пиридитол и пантогам слабо изменяют устойчивость к острой гипоксии опытных животных.

Среди изученных ноотропных средств пантогам в дозе 100 мг/кг отличается наиболее выраженным антиишемическим действием. Так, продолжительность гаспинга при полной ишемии головного мозга достоверно превышает контрольные результаты на 69,9%. Беглимин 50 мг/кг и нооглютил 100 мг/кг увеличивают продолжительность гаспинга соответственно на 46,2% и 53,8%, что больше, чем у пирацетама. У пиридитола и изонитрозина антиишемический эффект не выявлен.

Таблица 1

Влияние ноотропов на устойчивость к гипоксии, ишемии, электрошоковым судорогам у животных после черепно-мозговой травмы

Группа	Доза препарата (мг/кг)	Резервное время, мыши (мин)	Продолжительность гаспинга, мыши (сек)	Продолжительность тонической экстензии, крысы (сек)
Интактная группа (интактные животные)	-	25,3±1,56	15,7±0,76	14,5±0,80
Контрольная группа (животные с ЧМТ)	-	23,3±1,47	14,3±0,78	18,9±1,85 <sup>#</sup>
ЧМТ+пирацетам	200	29,8±0,64*	17,0±0,93*	17,4±0,99
ЧМТ+беглимин	50	32,6±1,89*	20,9±0,79*	16,7±1,05
ЧМТ+нооглютил	100	33,1±1,69*	22,0±0,82*	17,3±1,05
ЧМТ+пиридитол	100	28,6±0,56*	16,4±0,89	16,8±0,75
ЧМТ+пантогам	100	27,7±0,65*	24,3±1,34*	8,3±1,1*
ЧМТ+изонитрозин	40	37,0±1,48*	13,1±0,39	7,0±2,78*

Примечание: # - значимость различий интактная группа (интактные животные) - контрольная группа (животные после ЧМТ) при  $P < 0,05$ ; \* - значимость различий контрольная группа (животные после ЧМТ) - опытная группа (животные после ЧМТ + ноотропы) при  $P < 0,05$

В посттравматическом периоде зафиксирована высокая противосудорожная активность у изонитрозина, который защищает животных от МЭШ в 56% случаев (защитный индекс - отношение числа животных, у которых не возникало судорожных явлений при нанесении МЭШ, к общему числу животных в группе) и уменьшает продолжительность тонической экстензии на 63 % ( $P < 0,05$ ). Пантогам 100 мг/кг повышает устойчивость к МЭШ на 56,1% по отношению к контролю ( $P < 0,05$ ). Защитный индекс пантогама составил 38%. Остальные ноотропы не проявляют противосудорожного действия.

Таким образом, у животных с черепно-мозговой травмой пантогам обладает слабой антигипоксической, умеренной противосудорожной и выраженной противоишемической активностью. Изонитрозин в посттравматическом периоде проявляет высокий антигипоксический и противосудорожный эффект. Вместе с тем, нооглютил и беглимин оказывают умеренное антиишемическое и антигипоксическое действие. У пирацетама и пиридитола обнаружены слабые антигипоксические свойства.

В следующей серии опытов установлено, что десятидневный курс ГТ увеличивает резервное время жизни у животных с ЧМТ до 31,8±0,81 мин, что на 36,5% больше, чем в контроле (Табл. 2). Полученный результат превосходит аналогичный показатель на фоне применения пирацетама, пиридитола, пантогама и не уступает действию беглимина и нооглютила (Табл. 1). Продолжительность гаспинга после курса ГТ возрастает на 15,4%, что соизмеримо

с антиишемическим эффектом пирацетама и пиридитола, но значительно слабее, чем у беглимина, нооглютила и пантогама. Продолжительность тонической экстензии при МЭШ уменьшается по отношению к контролю на 36% ( $P<0,05$ ).

Проведенный сравнительный анализ церебропротекторной активности гипоксической тренировки и ноотропных средств послужил основанием для исследования их совместного действия на факторы вторичного повреждения мозга после экспериментальной черепно-мозговой травмы (Табл. 2).

Таблица 2

Влияние ноотропов и гипоксической тренировки на функциональные показатели мозга у животных после черепно-мозговой травмы

Группа животных	Доза препарата (мг/кг)	Резервное время жизни, мыши (мин)	Продолжительность гаспинга, мыши (сек)	Продолжительность тонической экстензии, крысы (сек)
Интактная группа (интактные животные)	-	25,3±1,56	15,7±0,76	14,5±0,80
Контрольная группа 1 (животные с ЧМТ)	-	23,3±1,47	14,3±0,78	18,9±1,85 <sup>^</sup>
Контрольная группа 2 (животные с ЧМТ+ГТ)	-	31,8±0,81 <sup>#</sup>	16,5±0,78 <sup>#</sup>	12,1±1,8 <sup>#</sup>
ЧМТ+пирацетам+ГТ	200	42,2±2,74*	18,8±0,62*	14,1±0,97*
ЧМТ+беглимин+ГТ	50	35,1±1,20*	19,4±0,50*	15,7±0,89
ЧМТ+нооглютил+ГТ	100	37,9±1,86*	25,1±1,24*	15,0±1,35
ЧМТ+пиридитол+ГТ	100	30,0±1,62*	17,1±0,48*	14,9±2,22
ЧМТ+пантогам+ГТ	100	32,8±1,62*	26,2±1,36*	6,9±2,32*
ЧМТ+изонитрозин+ГТ	40	34,8±2,22*	15,7±0,37	4,2±2,13*

Примечание: <sup>^</sup> - значимость различий в группах интактная – контрольная 1 при  $P<0,05$ ; <sup>#</sup> - значимость различий в группах контрольная 1 – контрольная 2 при  $P<0,05$ ; \* - значимость различий в группах контрольная 1 – опытные при  $P<0,05$

Установлено, что гипоксическая тренировка совместно с пирацетамом увеличивает продолжительность резервного времени жизни на 81,1%, что превышает влияние изолированной ГТ на 44,6%, а пирацетама – на 53% ( $P<0,05$ ). Беглимин и нооглютил в комбинации с ГТ повышают устойчивость к прогрессирующей острой гипоксии с гиперкапнией на 50,6% и 62,7% соответственно. Резистентность мозга к гипоксии с гиперкапнией у животных после назначения комбинации ГТ с нооглютилом возрастает, в сравнении с результатами только тренировки и только нооглютила (Табл. 1, Табл. 2). Резервное время жизни после применения беглимина с ГТ мало отличается от эффекта самого беглимина. Сходные результаты получены при исследовании антигипоксических эффектов изонитрозина и пантогама в сочетании с ГТ. При использовании этих комбинаций резервное время жизни увеличивается, по отношению к контролю, на 49,3% и 40,8% соответственно ( $P<0,05$ ).

Экспериментально установлено, что гипоксическая тренировка повышает антиишемическое действие пирацетама и нооглютила, увеличивая продолжительность гаспинга на

12,6% и 21,7% ( $P < 0,05$ ) по отношению к эффектам самих препаратов. На фоне назначения изонитрозина, беглимина, пиридитола и пантогама с ГТ антиишемическая активность этих комбинаций не изменяется в сравнении с изолированным применением этих препаратов (Табл. 1, Табл. 2). Экспериментальные данные, полученные после комплексного назначения изонитрозина и пантогама с ГТ, свидетельствуют о несомненной перспективности применения этих комбинаций для коррекции судорожных явлений при ЧМТ. Наряду с уменьшением длительности тонической экстензии на 77,8% и 63,5% соответственно ( $P < 0,05$ ), в этих опытных группах увеличивается до 67% и 50% количество животных, у которых тоническая экстензия не регистрируется (защитный индекс). Применение ГТ в сочетании с пирарцетамом в дозе 200 мг/кг достоверно снижает продолжительность электрошоковых судорог на 25,4% в сравнении с контролем ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, согласно нашим наблюдениям, при черепно-мозговой травме происходит снижение резистентности головного мозга к глобальной ишемии, гипоксии с гиперкапнией, судорогам – основным факторам вторичного повреждения мозга. Гипоксические и ишемические эпизоды могут возникать в случайном порядке на протяжении всего острого периода ЧМТ [1]. Кислородный дисбаланс, судорожная активность нейронов вызывают открытие потенциалзависимых кальциевых каналов пресинаптических зон, способствующее высвобождению избытка возбуждающих аминокислот, нейропептидов, нарушению ионного гомеостаза, биологического окисления в нейронах перифокальной зоны очага повреждения. Эти факторы запускают свободно-радикальное повреждение, некротическую и программированную гибель нейронов вследствие неуправляемого накопления в клетках содержания ионов кальция. С целью коррекции этих факторов вторичного повреждения мозга предложено применять ноотропные средства [4]. Однако исследования, проведенные в посттравматическом периоде, показали, что только пантогам оказывает сравнительно высокое антиишемическое действие, а изонитрозин – антигипоксическое. Антиишемический эффект позитивного модулятора ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов пантогама связан с прямым вазодилатирующим действием. Он увеличивает средний диаметр функционирующих капилляров мозга и уменьшает число резервных капилляров. Улучшая мозговой кровоток и ограничивая активность нервных клеток, пантогам восстанавливает баланс между доставкой и потребностью нервной ткани поврежденного мозга в кислороде [1].

В основе антигипоксического действия изонитрозина могут лежать различные биохимические и физиологические механизмы. С одной стороны, изонитрозин стимулирует доставку кислорода тканям. Это связано с тем, что он усиливает альвеолярную вентиляцию при повышении потребления кислорода организмом, уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, увеличивая его отдачу в области высоких парциальных давлений, то есть высокодифференцированным тканям (мышцы, мозг и т. д.). Кроме того, как выявлено в более ранних исследованиях, изонитрозин оказывает стабилизирующее влияние на обмен серотонина и норадреналина, угнетая их выброс в ответ на травму спинного мозга и уменьшая тем самым вазоконстрикторное действие этих медиаторов в области травмы [1]. С другой стороны, изонитрозин повышает скорость потребления кислорода как клетками интактного головного и спинного мозга, так и в условиях травмы. Активация тканевого дыхания, вероятно, происходит за счет увеличения образования янтарной кислоты, которая является дополнительным источником макроэргических связей. В антигипоксическом действии изонитрозина определенное значение имеет ликвидация вторичных нарушений обмена, связанных с дефицитом энергии. Он предотвращает активацию перекисного окисления липидов, продукты которого вызывают гибель нейронов при травме.

Менее выраженный, чем у пантогама, антиишемический эффект зафиксирован у животных с ЧМТ после курсового введения нооглютила и беглимина. Улучшение состояния микроциркуляторного русла и нормализация снабжения мозговой ткани кислородом, вероятно, имеет вторичное происхождение. Стимулируя глутаматергические рецепторы и вызывая усиление возбуждающего постсинаптического потенциала, они повышают активность нейронов. А, как известно, любое повышение нейрональной активности обязательно сопровождается

ся рабочей гиперемией [1]. Нооглютил и беглимин предупреждают нарушение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях мозга в острый период черепно-мозговой травмы. У нооглютила также установлено положительное влияние на пластичность эритроцитов, повышение потребления кислорода нейронами мозга, улучшение микроциркуляции в ишемизированных тканях мозга. Препарат уменьшает агрегацию эритроцитов и ограничивает скорость развития, выраженность отека и набухания мозговой ткани при ишемии [1].

Согласно полученным экспериментальным данным, устойчивость к МЭШ у животных с черепно-мозговым повреждением повышали пантогам и изонитрозин. Гиперполяризация клеточных мембран, развивающаяся под влиянием пантогама, препятствует чрезмерной деполяризации, которую провоцируют ВАК, в частности, глутамат [2, 3]. Не совсем понятным остается происхождение противосудорожного эффекта изонитрозина. Можно предположить, что повышение толерантности к электросудорогам связано с нормализацией биоэнергетики нейронов, с уменьшением повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов [2, 4]. В результате этих процессов восстанавливается структура биомембран, нормализуется их проницаемость и функционирование мембраносвязанных ферментов и рецепторов.

Установлено, что в условиях совместного применения гипоксической тренировки и ноотропов у животных с ЧМТ значительно усиливаются антигипоксический и антиишемический эффекты пирасетама и нооглютила, противосудорожные свойства пантогама и изонитрозина. Наряду с этим, на фоне ГТ сохраняется умеренное антигипоксическое и антиишемическое действие беглимина, высокий антиишемический эффект пантогама и высокая антигипоксическая активность изонитрозина.

Потенцирование антигипоксических эффектов ноотропов может быть связано с влиянием ГТ на способность регулировать прочность связи гемоглобина с кислородом и улучшать деформируемость эритроцитов. ГТ активизирует образование изоформ окислительных ферментов с новыми кинетическими характеристиками [2, 3]. Экономизация процессов энергообразования в митохондриях мозга способствует приспособлению обмена нейронов к более низкому уровню содержания кислорода. Известно, что нооглютил и беглимин вмешиваются в функционирование глутаматергических рецепторов [6, 7]. Под влиянием гипоксической тренировки также изменяется их активность. Предполагается, что антигипоксические механизмы ГТ реализуются с вовлечением внутриклеточных кальциевых и фосфоинозитидных систем, опосредованных глутаматергической сигнальной трансдукцией. Умеренное, периодическое повышение внутриклеточного кальция и метаболизма полифосфоинозитидов при ГТ предупреждает кальциевую перегрузку нейронов и развитие эксайтотоксичности ВАК в ответ на последующую острую гипоксию [6, 7, 8].

Усиление антиишемического эффекта ноотропных средств, вероятно, обусловлено уменьшением агрегации эритроцитов под действием ГТ, ограничением скорости развития отека и набухания мозговой ткани при ишемии. При этом ГТ повышает содержание оксида азота (NO) в сосудах мозга, что приводит к дезагрегации тромбоцитов [9].

Антиишемический эффект пантогама на фоне ГТ реализуется через прямое вазодилатирующее действие [1, 8]. Кроме того, гиперполяризация клеточных мембран, которая возникает при действии пантогама, препятствует чрезмерной деполяризации, провоцируемой ВАК. Ослабление потребности в кислороде и угнетение глутамат-кальциевого каскада особенно важно для жизнедеятельности клеток в области ишемической «полутени» при ЧМТ [6].

В наших опытах установлено, что введение ноотропных средств на фоне ГТ проявляется усилением противосудорожных свойств пантогама и изонитрозина. Пантогам препятствует пароксизмальной деполяризации нейронов, снижает их возбудимость и тормозит электрогенез при судорогах. Угнетение электросудорожной реакции изонитрозином возможно обусловлено нормализацией биоэнергетики и обмена в нейронах.

ГТ, снижая активность NMDA-рецепторов, уменьшает выход глутамата из пресинаптических зон и увеличивает содержание NO в ЦНС [6, 9]. Эти свойства ГТ могут потенцировать противосудорожные свойства пантогама и изонитрозина. Именно за счет уменьшения

выхода глутамата гипоксическая тренировка, вероятно, проявляет антиконвульсивное действие в начальный, триггерный момент развития судорог. ГТ также активирует работу АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, вызывая гиперполяризацию мембран, снижая возбудимость нейронов [8]. Можно предположить, что один из рассмотренных механизмов ограничения судорог при ЧМТ участвует в потенцировании противосудорожного эффекта пантогама и изонитрозина на фоне ГТ.

#### Выводы.

1. Нооглютил и беглимин у животных с черепно-мозговой травмой оказывают умеренный антигипоксический и антиишемический эффект, а пирацетам и пиридитол проявляют слабое антигипоксическое действие. Пантогам оказывает слабую антигипоксическую, умеренную противосудорожную, высокую антиишемическую активность, а изонитрозин - высокое антигипоксическое и противосудорожное действие.
2. В условиях нормобарической гипоксической тренировки усиливаются противосудорожные свойства пантогама и изонитрозина, антигипоксические и антиишемические свойства пирацетама, нооглютила.

#### Литература:

1. Белозерцев Ю.А., Щелканова О.А., Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В. Сравнительная оценка терапевтического эффекта ряда препаратов при травме мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т.75. №8. С.31-33.
2. Кислин М.С., Строев С.А., Глущенко Т.С., Тюлькова Е.И. Гипоксическое прекондиционирование модифицирует активность про- и антиоксидантных систем гиппокампа крыс // Биомедицинская химия. 2013. Т.59. № 6. С.673-681.
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., Прут Д.А., Колар Ф. Гипоксическое прекондиционирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. Т.17. №3. С.27-36.
4. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury // Clin. Perinatol. 2014. Vol.41. №1. P.119-131.
5. Rybnikova E.A. Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia // Front. Neurosci. 2015. №9. P.388-397.
6. Shohami E., Biegon A. Novel approach to the role of NMDA receptors in traumatic brain injury // NS Neurol. Disord. Drug Targets. 2014. Vol.13. №4. P. 567-73.
7. Slomka M. NMDA receptor antagonists MK-801 and memantine induce tolerance to oxygen and glucose deprivation in primary cultures of rat cerebellar granule cells // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 2014. Vol.74. №4. P.396-404.
8. Sun H.S. Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury // Exp. Neurol. 2015. Vol.263. P.161-171.
9. Verges S. Hypoxic Conditioning as a new therapeutic modality // Front Pediatr. 2015. №3. P.58-68.

#### References

1. *Belozertsev Yu.A., Shchelkanova O.A., Belozertsev F.Yu., Yuntsev S.V.* Comparative evaluation of the therapeutic effect of a number of drugs in brain trauma. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2012. Vol.75. No8. P.31-33 (in Russian).
2. *Kislin M.S., Stroev S.A., Glushchenko T.S., Tyul'kova E.I.* Hypoxic preconditioning modifies the activity of pro and antioxidant systems of the rat hippocampus. *Biomed. Khim.* 2013. Vol.59. No6. P.673-681 (in Russian).
3. *Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Emel'yanova T.V., Prut D.A., Kolar F.* Hypoxic preconditioning as a new approach to the prevention of ischemic and reperfusion injury of the brain and heart. *Angiol Sosud Khir.* 2011. Vol.17. No3. P.27-36 (in Russian).
4. *Juul S.E., Ferriero D.M.* Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin. Perinatol.* 2014. Vol.41. No1. P.119-131.



5. *Rybnikova E.A. Samoilov M.* Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front. Neurosci.* 2015. No9. P.388-397.
6. *Shohami E., Biegon A.* Novel approach to the role of NMDA receptors in traumatic brain injury. *NS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014. Vol.13. No4. P. 567-73.
7. *Slomka M.* NMDA receptor antagonists MK-801 and memantine induce tolerance to oxygen and glucose deprivation in primary cultures of rat cerebellar granule cells. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2014. Vol.74. No4. P.396-404.
8. *Sun H.S.* Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Exp. Neurol.* 2015. Vol.263. P.161-171.
9. *Verges S.* Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Front Pediatr.* 2015. No3. P.58-68.