

УДК 616.921.5:616.15

Сафронова Е.С., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ РЯДА ПРЕПАРАТОВ ПРИ ДИФФУЗНОМ АКСОНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Цель исследования.** У животных изучить эффективность нейропротекторного действия противосудорожных, снотворно-седативных средств и ингибиторов пептидилди-peптидазы ангиотензина при глобальной ишемии, гипоксии с гиперкапнией и судорогах после диффузного аксонального повреждения мозга (ДАП).

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на белых мышах. ДАП животным наносили под эфирным наркозом путем инерционного ускорения по методу Meythaler. Нейропротекторный эффект препаратов определяли по устойчивости мозга к ишемии, гипоксии и судорожным явлениям на общепринятых экспериментальных моделях. Для патоморфологических исследований головной мозг животных окрашивали толуидиновым синим по Нислю. Для определения степени повреждения структур головного мозга проводили морфометрический анализ клеточного состава V слоя коры больших полушарий головного мозга. Препараты вводили животным в дозах: противосудорожных средств (вальпроат натрия – 100 мг/кг, ламотриджин - 25 мг/кг); снотворно-седативных (зопиклон – 7,5 мг/кг, золпидем – 10 мг/кг, мезапам – 20 мг/кг, баклофен – 7,5 мг/кг); ингибиторов пептидилди-peптидазы ангиотензина (трандолаприл - 2 мг/кг, эналаприл – 20 мг/кг, лизиноприл -10 мг/кг).

**Результаты.** Установлено, что антиконвульсант ламотриджин, снотворно-седативные средства баклофен и золпидем, а также ингибитор пептидилди-peптидазы ангиотензина трандолаприл обладают наиболее широким и выраженным нейропротекторным эффектом в остром периоде ДАП.

**Заключение.** Способность изученных препаратов ограничивать возникновение вторичных ишемических, гипоксических и судорожных расстройств создает высокие потенциально терапевтические возможности в лечении инерционных черепно-мозговых травм в клинике.

**Ключевые слова:** диффузное аксональное повреждение, нейропротекция, лекарственные средства

**Safronova E.S., Yuntsev S.V., Belozertsev Yu.A.**

**EFFICIENCY NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF SEVERAL DRUGS IN DIFFUSE AXONAL BRAIN DAMAGE**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**The aim of the research.** In animals to study the effectiveness of neuroprotective anticonvulsant, hypnotic-sedatives drugs and inhibitors of angiotensin dipeptidylpeptidase during global ischemia, hypoxia with hypercapnia and convulsions after diffuse axonal brain injury (DAI)

**Materials and methods.** The experiments were performed on white mice. DAI was applied to animals under ether anesthesia by inertial acceleration using the Meythaler method. Neuroprotective effect of drugs was determined by brain resistance to ischemia, hypoxia and convulsive phenomena in conventional experimental models. For pathomorphological studies, the brain of animals was stained with toluidine blue by Nissl. For determine the degree of damage to the structures of the brain was performed a morphometric analysis of the cell composition of the V layer of the cerebral cortex. Drugs were administered to animals in doses: anti-convulsants (sodium valproate – 100 mg/kg, lamotrigine - 25 mg/kg); hypnotic-sedative (zopiclone – 7.5 mg/kg, zolpidem 10 mg/kg, medazepam 20 mg/kg baclofen – 7.5 mg/kg); inhibitors of angiotensin peptidylpeptidase (trandolapril 2 mg/kg, enalapril 20 mg/kg, lisinopril -10 mg/kg).

**Results.** It was established anticonvulsant lamotrigine, hypnotic-sedative baclofen and zolpidem, and the inhibitors of angiotensin dipeptidylpeptidase trandolapril have the most extensive and pronounced neuroprotective effect in the acute period of DAI.

**Conclusion.** The ability of the studied drugs to limit the occurrence of secondary ischemic, hypoxic and convulsive disorders creates high potential therapeutic opportunities in the treatment of inertial craniocerebral injuries in the clinic.

**Keywords:** diffuse axonal injury, neuroprotection, drugs

Проблема эффективного лечения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является одной из важнейших в современной медицинской науке. В последние десятилетия наблюдается пандемическое распространение ЧМТ в связи с увеличением количества скоростных транспортных средств и индустриализацией. Смертность от ЧМТ составляет 9% от всех причин смерти, а стойкая утрата трудоспособности 12% от всех причин инвалидизации [1,2]. Согласно существующей классификации, ЧМТ подразделяется на контактную и диффузную аксональную травму (инерционную) [3]. В последние годы выработана эффективная стратегия фармакотерапии контактной травмы, способствующая восстановлению когнитивных, регулирующих и двигательных функций [4,5]. В то же время, нет убедительных доказательств, что нейропротекторы с тем или иным механизмом действия улучшают неврологические исходы у пострадавших с диффузной аксональной травмой мозга. Следовательно, актуальной задачей является поиск новых средств и подходов к нейропротекторной терапии диффузной аксональной травмы мозга. Очевидно, могут быть перспективны препараты, обладающие многоуровневым воздействием на патогенетические процессы диффузного аксонального повреждения (ДАП).

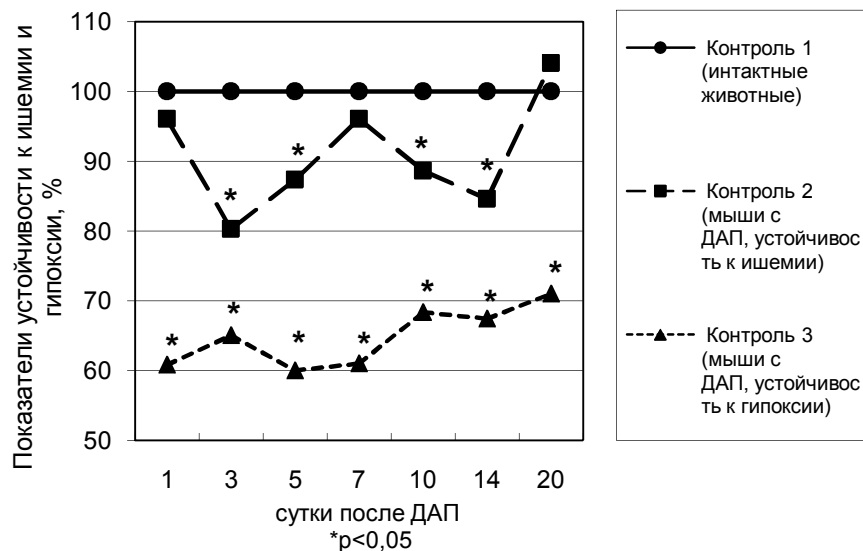
**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 350 белых мышах массой 20-30 г в соответствии с «Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ» (ГОСТ 3 51000.3 – 96 и 51000ю4 – 96) и Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. ЧМТ животным наносили под эфирным наркозом путем инерционного ускорения по методу Meythaler [6]. Данная модель основана на создании быстрых возвратно-поступательных движений. При этом голове животного придается значительное ускорение с последующим резким замедлением без прямого удара, что обуславливает возникновение ДАП. Нейропротекторный эффект препаратов определяли по устойчивости мозга к ишемии, гипоксии и судорожным явлениям, т.е. основным факторам вторичного повреждения мозга. Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной ишемии головного мозга. Антигипоксический эффект исследовали в условиях гермокамеры на модели гиперкапнической гипоксии. Противосудорожную активность препаратов оценивали на модели генерализованных тонико-клонических электрошоковых судорог [7].

Морфометрическое исследование нейронов головного мозга. Для патоморфологических исследований головной мозг животных фиксировали в 10% нейтральном формалине и 96% спирте. Парафиновые срезы окрашивали толуидиновым синим по Нисслю. Для определения степени повреждения структур головного мозга проводили морфометрический анализ клеточного состава V слоя коры больших полушарий головного мозга (КБПГМ). Подсчитывали количество разных по структуре нейронов: нормохромные, гиперхромные, гипохромные, гиперхромные сморщенные, «клетки-тени» [8, 9].

У животных с ДАП проведена оценка спектра нейропротекторной активности следующих препаратов: противосудорожных средств (вальпроат натрия – 100 мг/кг, ламотриджин - 25 мг/кг); снотворно-седативных (зопиклон – 7,5 мг/кг, золпидем – 10 мг/кг, мезапам – 20 мг/кг, баклофен – 7,5 мг/кг); ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина (трандолаприл - 2 мг/кг, эналаприл – 20 мг/кг, лизиноприл -10 мг/кг). Дозы рассчитаны с учетом межвидового перерасчета [7].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета анализа «Microsoft Excel» и программы «Биостат». Оценка статистической значимости различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Первоначально изучена динамика устойчивости мозга к ишемическим, гипоксическим, судорожным факторам вторичного повреждения и состояния мнестических функций у травмированных животных. В целом наблюдалось неравномерное снижение устойчивости животных к глобальной ишемии. Максимальное снижение времени гаспинга отмечалось на 3 и 14 сутки посттравматического периода (соответственно на 19,6% и 14,0%;  $p < 0,05$ ). К 20 суткам устойчивость к ишемии восстанавливалась до уровня интактных животных (рис.1).



**Рис. 1.** Динамика изменений устойчивости мозга к ишемии и гипоксии в остром периоде диффузного аксонального повреждения

Одновременно на протяжении всего посттравматического периода наблюдалось достоверное снижение устойчивости травмированных животных к гиперкапнической гипоксии (рис.1). Отмечалось снижение продолжительности резервного времени жизни (РВЖ) с 28,9% до 41,4% ( $p < 0,05$ ) без восстановления до уровня интактных животных. Максимальное снижение РВЖ наблюдалось на 5 и 7 день после травмы. Устойчивость к электросудорогам травмированных животных на всем протяжении тестирования увеличивалась незначительно. Оценка динамики изменения защитного индекса показала, что число защищенных животных на протяжении всего посттравматического периода увеличивалось, но эти изменения были не достоверны. Одновременно существенно снижалась продолжительность электросудорог на 42,0%- 63,5% ( $p < 0,05$ ).

Проведенное морфометрическое исследование состояния нейронов коры полушарий головного мозга показало, что ДАП характеризуется достоверным снижением содержания нормохромных нейронов (на 52,7%;  $p < 0,05$ ) и увеличением содержания реактивно измененных нервных клеток (гиперхромных и гипохромных). Одновременно резко (в 12 раз,  $p < 0,05$ ) возрастало число деструктивных нейронов с необратимыми изменениями (гиперхромных сморщенных нейронов и «клетки-тени»).

В условиях ДАП ламотриджин оказывал выраженное антиишемическое действие на протяжении всего посттравматического периода, увеличивая время гаспинга на 33,5%-74,4% ( $p < 0,05$ ), при этом максимум антиишемического действия наблюдался на 7 сутки после травмы мозга (табл. 1). Частота агональных дыхательных движений также повышалась в течение всего посттравматического периода с 15,1% до 86,6% ( $p < 0,05$ ). На фоне введения вальпроата натрия установлено достоверное увеличение времени гаспинга на 3 и 14 сутки после травмы мозга (33,3% и 11,6% соответственно,  $p < 0,05$ ) при этом частота агональных дыхательных движений на 3 сутки находилась на одном уровне с контролем, а спустя 7 и 14 суток после ДАП повышалась на 29,6% и 20,0% соответственно ( $p < 0,05$ ).

На фоне курсового введения ламотриджина выявлено увеличение РВЖ от 14,1% до 80,3% ( $p < 0,05$ ) на протяжении всего посттравматического периода (табл. 1). При этом максимум антигипоксического эффекта наблюдался на 3 сутки после травмы мозга. Введение вальпроата натрия достоверно увеличивало устойчивость животных к гипоксии на 7 и 14 сутки после ДАП. РВЖ возрастало соответственно на 24,0% и 17,0% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Нейропротекторные действия противосудорожных средств  
после диффузного аксонального повреждения

Группа животных, препарат и число наблюдений	Сутки после ДАП	Анти- ишемическое действие	Анти- гипоскическое действие	Противо- судорожное действие
		Время гаспинга (сек)	РВЖ (в минутах)	Защитный индекс
Контроль 1 Интактные животные (n=10)	-	18,3±1,1	30,4±2,3	0/10
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=9)	3	14,7±1,0*	19,8±2,1*	0/9
Опытная 1 Вальпроат натрия (n=7)		19,6±1,4*	21,4±1,6	3/7
Опытная 2 Ламотриджин (n=7)		24,2±1,4*	35,7±3,5*	2/7
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=8)	7	18,4±0,9	18,3±2,0*	1/8
Опытная 1 Вальпроат натрия (n=7)		18,1±1,9	22,7±1,2*	1/7
Опытная 2 Ламотриджин (n=7)		32,1±2,4*	29,5±2,8*	4/7*
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=8)	14	15,5±0,8*	20,5±1,2*	1/8
Опытная 1 Вальпроат натрия (n=16)		17,3±1,1*	24,0±0,9*	8/16*
Опытная 2 Ламотриджин (n=7)		20,7±0,7*	23,4±1,3*	3/7

*Примечание:* статистическая значимость различий: контроль 1 (интактные животные) – контроль 2 (мыши после ДАП); контроль 2 (мыши после ДАП) – опыт (ДАП+препарат):  
при \* $p < 0,05$ . n – количество мышей

После курсового введения вальпроата натрия установлено уменьшение продолжительности судорог на 3 сутки (вальпроат натрия 3,7±1,4; контроль 9,2±1,1;  $p < 0,05$ ) и 14 сутки посттравматического периода (вальпроат натрия 2,4±0,6; контроль 8,1±0,63;  $p < 0,05$ ). Также, зарегистрировано значительное (в 2,5 раза) повышение защитного индекса на 14 сутки после ЧМТ в сравнении с контрольной группой животных ( $p < 0,05$ ). Ламотриджин в первые сутки после ДАП незначительно влиял на устойчивость животных к электросудорогам. В последующем на 7 и 14 сутки посттравматического периода ламотриджин оказывал выраженное противосудорожное действие, существенно уменьшая продолжительность тонической экстензии (в 2,1 и 2,3 раза соответственно,  $p < 0,05$ ). Одновременно на 7 сутки после травмы мозга на фоне введения ламотриджина отмечалось достоверное увеличение количества животных, защищенных от судорог (на 57,1%;  $p < 0,05$ ).

Полученные данные морфометрического исследования свидетельствуют о том, что курсовое применение антагониста рецепторов ВАК ламотриджина и гамкмитетика вальпроата натрия замедляет деструктивные процессы в нейронах и увеличивает количество нормально функционирующих нейронов после ДАП. Наиболее отчетливо это демонстрируется возрастанием соотношения между функционирующими и необратимо дистрофически измененными нейронами, которое на фоне применения ламотриджина и вальпроата натрия возросло в 5,5 и 4,3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Применение ламотриджина достоверно увеличивало (в 1,4 раза в сравнении с контрольной группой животных,  $p < 0,05$ ) содержание мохромных нейронов. Также значительно на 47,4% ( $p < 0,05$ ), в сравнении с контролем сни-

жалось число деструктивных клеток с необратимыми изменениями. На фоне применения вальпроата натрия у животных с ДАП отмечалось возрастание количества нормохромных нейронов на 13,9% ( $p < 0,05$ ), а также достоверное снижение (на 34,9%;  $p < 0,05$ ) гиперхромных сморщенных клеток и «клетки-тени» в сравнении с контрольной группой.

В условиях ДАП золпидем оказывал выраженное антиишемическое действие на протяжении всего посттравматического периода. Время гаспинга увеличивалось на 14,6%-57,1% ( $p < 0,05$ ), при этом максимум антиишемического действия наблюдался на 3 сутки после травмы мозга (табл. 2). Зопиклон не обладал антиишемической активностью, т.к. существенно не изменял время гаспинга после ДАП. Мезапам проявлял антиишемическую активность на 3 и 14 день после травмы, увеличивая время гаспинга на 19,0% и 19,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время, на 7 день после травмы отмечалось уменьшение времени гаспинга на 18,4% ( $p < 0,05$ ). Баклофен оказывал выраженное антиишемическое действие только на 3 сутки, увеличивая время гаспинга на 18,9% ( $p < 0,05$ ).

Оценка антигипоксического действия снотворно-седативных средств показала, что золпидем на 3 сутки увеличивал РВЖ на 28,7% ( $p < 0,05$ ). Зопиклон на 7 день после травмы увеличивал РВЖ на 24,0% ( $p < 0,05$ ). Мезапам проявлял антигипоксические свойства на 3 и 7 сутки посттравматического периода, увеличивая РВЖ на 89,3% и 44,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 2). Баклофен оказывал антигипоксическое действие в поздний период травмы (7-14 день), повышая РВЖ на 55,1% и 58,0% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Нейропротекторное действие снотворно-седативных средств  
после диффузного аксонального повреждения

Группа животных, препарат и число наблюдений	Сутки после ДАП	Анти-ишемическое действие	Анти-гипоксическое действие	Противо-судорожное действие
		Время гаспинга (сек)	РВЖ (в минутах)	Защитный индекс
Контроль 1 Интактные животные (n=10)	-	18,3±1,1	30,4±2,3	0/10
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=9)	3	14,7±1,0*	19,8±2,1*	0/9
Опытная 1 Баклофен (n=7)		18,5±0,8*	18,1±0,9	4/7*
Опытная 2 Мезапам (n=7)		17,5±1,0*	37,5±4,2*	3/7
Опытная 3 Зопиклон (n=7)		15,4±1,0	21,4±1,6	4/7*
Опытная 4 Золпидем (n=7)		23,1±2,4*	25,5±2,4*	2/7
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=8)	7	18,4±0,9	18,3±2,0*	1/8
Опытная 1 Баклофен (n=7)		19,5±1,9	28,4±1,6*	4/7*
Опытная 2 Мезапам (n=7)		15,0±1,3*	26,4±1,9*	3/7
Опытная 3 Зопиклон (n=7)		18,4±0,8	22,7±1,2*	3/7
Опытная 4 Золпидем (n=7)		21,1±1,0*	18,0±1,2	1/7
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=8)	14	15,5±0,8*	20,5±1,2*	1/8
Опытная 1 Баклофен (n=8)		16,4±0,6	32,4±1,8*	4/8*

Опытная 2 Мезапам (n=7)		18,4±0,7*	22,1±1,6	2/7
Опытная 3 Зопиклон (n=17)		15,6±0,5	21,7±2,4	10/17*
Опытная 4 Золпидем(n=9)		20,5±0,3*	22,5±2,9	5/9*

*Примечание:* Статистическая значимость различий: контроль 1 (интактные животные) – контроль 2 (мыши после ДАП); контроль 2 (мыши после ДАП) – опыт (ДАП+препарат): при \* $p < 0,05$ . n – количество мышей

Анализ противосудорожного действия снотворно-седативных средств показал (табл. 2), что баклофен на 7 и 14 сутки существенно снижал продолжительность судорог (83,8% и 75,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). На протяжении всего острого периода травмы баклофен увеличивал количество животных, защищенных от судорог от 50,0% до 57,1% ( $p < 0,05$ ). Применение мезапама показало, что на 3 сутки после травмы уменьшалась длительность электро-судорог (мезапам 3,1±1,3; контроль 9,2±1,1;  $p < 0,05$ ), защитный индекс при этом существенно не менялся. На фоне введения зопиклона выявлено снижение продолжительности тонической экстензии на 3 и 14 сутки после ДАП на 63,0% и 56,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно, в этот же период отмечалось увеличение количества животных, защищенных от судорог на 57,1% и 58,8% ( $p < 0,05$ ). Золпидем на 3 и 7 сутки увеличивал длительность тонической экстензии, не меняя защитный индекс. На 14 день число животных, защищенных от судорог, на фоне применения золпидема увеличивалось на 55,5% ( $p < 0,05$ ).

В условиях ДАП лизиноприл оказывал выраженное антиишемическое действие на протяжении всего посттравматического периода, увеличивая время гаспинга на 38,0%-76,6% ( $p < 0,05$ ), при этом максимум антиишемического эффекта наблюдался на 7 сутки (табл. 3). Эналаприл проявлял антиишемические свойства на 3 сутки, увеличивая время гаспинга на 27,8% ( $p < 0,05$ ) и на 7 сутки, увеличивая данный показатель на 15,2% ( $p < 0,05$ ). Трандолаприл был максимально эффективен на 3 сутки, увеличивая время гаспинга на 29,9% ( $p < 0,05$ ).

Оценка антигипоксической эффективности ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина показала, что эналаприл и лизиноприл обладали выраженными эффектами на протяжении всего посттравматического периода, при этом максимум эффекта обоих препаратов наблюдался на 7 сутки (табл. 3). РВЖ повышалось на 91,2% и 67,7% ( $p < 0,05$ ). Трандолаприл оказывал антигипоксическое действие на 3 и 14 сутки, достоверно увеличивая РВЖ на 16,1% и 25,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Анализ противосудорожной активности препаратов продемонстрировал, что на 7 и 14 сутки посттравматического периода трандолаприл существенно уменьшал продолжительность судорог (в 6,1 и 16,2 раза соответственно,  $p < 0,05$ ). Одновременно отмечалось достоверное увеличение количества животных, защищенных от судорог (в 5,7 и 5,5 раза,  $p < 0,05$ ). Курсовое введение эналаприла уменьшало продолжительность судорог на 3 сутки (эналаприл 7,1±1,5; контроль 9,2±1,1;  $p < 0,05$ ) и 14 сутки после ДАП (эналаприл 3,1±1,2; контроль 8,1±0,63;  $p < 0,05$ ). При этом количество животных, защищенных от судорог, не увеличивалось на протяжении всего острого периода травмы. Лизиноприл в ранний посттравматический период увеличивал, а на 14 сутки после травмы уменьшал продолжительность судорог в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), при этом защитный индекс не менялся в сравнении с контрольной группой животных.

Таблица 3

Нейропротекторное действие ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина  
после диффузного аксонального повреждения

Группа животных, препарат и число наблюдений	Сутки после ДАП	Анти- ишемическое действие	Анти- гипоскическое действие	Противо- судорожное действие
		Время гаспинга (сек)	РВЖ (в минутах)	Защитный индекс
Контроль 1 Интактные животные (n=10)	-	18,3±1,1	30,4±2,3	0/10
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=9)	3	14,7±1,0*	19,8±2,1*	0/9
Опытная 1 Трандолаприл (n=7)		19,1±0,7*	23,0±1,9*	0/7
Опытная 2 Эналаприл (n=7)		18,8±0,5*	33,5±4,2*	2/7*
Опытная 3 Лизиноприл (n=7)		23,8±1,0*	22,7±1,0*	1/7
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=8)	7	18,4±0,9	18,3±2,0*	1/8
Опытная 1 Трандолаприл (n=7)		18,1±0,3	19,3±1,5	5/7*
Опытная 2 Эналаприл (n=7)		21,2±1,1*	35,0±1,1*	1/7
Опытная 3 Лизиноприл (n=7)		32,5±2,7*	30,7±2,2*	0/7
Контроль 2 (мыши с ДАП, n=8)	14	15,5±0,8*	20,5±1,2*	1/8
Опытная 1 Трандолаприл (n=8)		16,3±1,0	25,7±1,9*	6/8*
Опытная 2 Эналаприл (n=7)		16,2±1,9	25,0±1,7*	3/7
Опытная 3 Лизиноприл (n=7)		21,4±1,2*	29,8±1,4*	2/7

Примечание. Статистическая значимость различий: контроль 1 (интактные животные) – контроль 2 (мыши после ДАП); контроль 2 (мыши после ДАП) – опыт (ДАП+препарат): при \* $p < 0,05$ . n – количество мышей

Полученные морфометрические данные свидетельствуют, что курсовое применение ингибитора тканевых РААС трандолаприла замедляет деструктивные процессы в нейронах и увеличивает количество нормально функционирующих нейронов коры после ДАП. Соотношение между функционирующими и необратимо дистрофически измененными нейронами на фоне применения препарата возросло в 6,2 раза ( $p < 0,05$ ). На фоне введения трандолаприла отмечалось увеличение содержания нормохромных нейронов в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). На 50,5% ( $p < 0,05$ ) уменьшалось число необратимо измененных клеток в сравнении с контрольной группой животных. Одновременно на 26,4% ( $p < 0,05$ ) снижалось число гиперхромных нейронов и увеличивалось на 16,5% количество гипохромных нейронов.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что антиконвульсант ламотриджин, снотворно-седативные средства баклофен и золпидем, а также ингибитор пептидилдипептидазы ангиотензина трандолаприл обладают наиболее широким и выраженным нейропротекторным эффектом в остром периоде диффузной аксональной травмы мозга. Изучение нейропротекторной активности препаратов в эксперименте позволяет определить возможные клинические мишени для применения антиконвульсантов, снотворно-седативных средств и ингибиторов РАС при ДАП. Сопоставление молекулярных механизмов действия

эффективных средств свидетельствует, что наибольшее значение для нейропротекции при ДАП мозга имеют блок натриевого тока с подавлением функции рецепторов ВАК, позитивное действие на W1 и W2 сайты  $\alpha$ -субъединицы ГАМКа рецептора, а также подавление активности тканевых РААС мозга.

#### **Выводы.**

1. Диффузная аксональная травма мозга вызывала достоверное снижение устойчивости животных к глобальной ишемии и гиперкапнической гипоксии, наиболее выраженное соответственно на 3, 14 и 5, 7 сутки посттравматического периода. Толерантность к электросудорогам при этом изменялась незначительно.
2. В условиях диффузной аксональной травмы мозга ламотриждин обладал высокой, а вальпроат натрия слабой антигипоксической и антиишемической активностью на протяжении всего посттравматического периода. Выраженная противосудорожная активность препаратов проявлялась в отдаленный период ДАП.
3. После диффузной аксональной травмы мозга золпидем оказывал выраженное, а мезапам и баклофен слабое антиишемическое действие на протяжении всего посттравматического периода. Одновременно, мезапам обладал высокой, баклофен умеренной, а золпидем и зопиклон слабой антигипоксической активностью. Баклофен и зопиклон на протяжении всего острого периода травмы обладали высокой противосудорожной активностью, а умеренное антиконвульсивное действие золпидема проявлялось только в поздний период.
4. На протяжении всего острого периода после диффузного аксонального повреждения мозга лизиноприл оказывал выраженное, трандолаприл умеренное, а эналаприл слабое антиишемическое действие. Одновременно, эналаприл и лизиноприл обладали высокой, а трандолаприл умеренной антигипоксической активностью. Выраженное противосудорожное действие трандолаприла проявлялось, преимущественно в поздний период травмы, при этом эналаприл и лизиноприл оказались неэффективны.
5. Высоким многофакторным нейропротекторным эффектом обладали ламотриждин, золпидем и трандолаприл, умеренным - вальпроат натрия, баклофен, зопиклон. Эти средства способны ограничивать возникновение вторичных ишемических, гипоксических, судорожных и мнестических расстройств, что создает высокие потенциально терапевтические возможности в лечении инерционных черепно-мозговых травм в клинике.

#### **Литература**

1. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Коломенцев С.В. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции. Неврологии и Психиатрии. 2009. 10. 42-46.
2. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. Украинский неврологический журнал. 2008. 2. 10-12.
3. Неврология. Национальное руководство / под. ред Е.И Гусев. А.Н. Коновалов. В.И. Скворцова. А.Б. Гехт. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1040 с.
4. Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Запольская Ю.А., Колодий В.Л., Щелканова О.А., Белозерцев Ю.А. Сравнение антиишемической активности гамкергических препаратов в условиях локальной ишемии и травмы мозга. Забайкальский медицинский вестник. 2009. №2. [Электронный ресурс] Режим доступа: [http:// medacadem.chita.ru/zmv](http://medacadem.chita.ru/zmv).
5. Белозерцев Ю.А. Юнцев С.В. Щелканова О.А. Белозерцев Ф.Ю. Сравнительная оценка терапевтического эффекта ряда препаратов при травме. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. 75. (8). 31-33.
6. Meythaler M., Peduzzi J., Elftheriou E., Apparatus for simulating traumatic brain injury and method for inducing spinal cord injury. United States patent US 4601572. 08.02.2000.
7. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2 изд., перераб. и доп. Москва. Медицина. 2005. 832.



8. Данилова Т.Г. Морфология лобной коры больших полушарий крыс при пережатии общей сонной артерии. Вестник Новгородского государственного университета. 2013. 1. (1). 101-105.
9. Маслов Н.В. Структурно-функциональная характеристика нейронов средних слоев коры теменной доли головного мозга крыс при действии малых доз ионизирующего излучения [автореферат диссертации ... канд. мед. наук.]. М.: ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава России». 2012.

#### References.

1. Zhivolupov S.A., Samarcev I.N., Kolomencev S.V. Patogeneticheskie mekhanizmy travmaticheskoy bolezni golovnogogo mozga i osnovnye napravleniya ih korrekcii. Nevrologii i Psihiatrii. 2009. 10. 42-46.
2. Cymbalyuk V.I., Kochin O.V., EHksperimental'noe modelirovanie cherepno-mozgovoj travmy. Ukrainskij nevrologicheskij zhurnal. 2008. 2. 10-12.
3. Nevrologiya. Nacional'noe rukovodstvo / pod. red E.I Gusev. A.N. Konovalov. V.I. Skvorcova. A.B. Gekht. M. GEHOTAR-Media. 2009. 1040 s.
4. Belozercev F.YU., YUnceev S.V., Zapol'skaya YU.A. Kolodij V.L. SHCHelkanova O.A. Belozercev YU.A. Sravnenie antiishemicheskoy aktivnosti gamkergicheskikh preparatov v usloviyah lokal'noj ishemii i travmy mozga. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2009. №2. [Elektronnyj resurs] Rezhim dostupa: [http:// medacadem.chita.ru/zmv](http://medacadem.chita.ru/zmv).
5. Belozercev YU.A., YUnceev S.V., SHCHelkanova O.A., Belozercev F.YU. Sravnitel'naya ocenka terapevticheskogo ehffekta ryada preparatov pri travme. EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. 75. (8). 31-33.
6. Meythaler M., Peduzzi J., Elfttheriou E. Apparatus for simulating traumatic brain injury and method for inducing spinal cord injury. United States patent US 4601572. 08.02.2000.
7. Habriev R.U. Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv. 2 izd., pererab. i dop. Moskva. Medicina. 2005. 832.
8. Danilova T.G. Morfologiya lobnoj kory bol'shih polusharij kryis pri perezhatii obshchej sonnoj arterii. Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013. 1. (1). 101-105.
9. Maslov N.V. Stukturno-funkcional'naya harakteristika nejronov srednih sloev kory temennoj doli golovnogogo mozga kryis pri deistvii malyh doz ioniziruyushchego izlucheniya [avtoreferat dissertacii ... kand. med. nauk.]. M.: GBOU VPO «Voronezhskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya im. N.N. Burdenko Minzdrava Rossii». 2012.