УДК 616.8-001 : 615.217.34

Слободенюк Т.Ф., Сафронова Е.С., Белозерцев Ф.Ю.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672000 г.Чита, ул. Горького, 39А

Цель исследования. *Выявить спектр нейропротекторного действия активаторов гамкергической передачи с различным механизмом действия при экспериментальной контактной черепно-мозговой травме и экспериментальном диффузном аксональном повреждении мозга.*

Материалы и методы. *Исследования выполнены на белых лабораторных мышах массой 20-30 г. 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. Диффузно-аксональное повреждение мозга проводили путем инерционного ускорения у животных под эфирным наркозом. В настоящей работе были исследованы нейропротекторные свойства ацедипрола (100 мг/кг), мезапама (20 мг/кг), зопиклона (7,5 мг/кг), баклофена (75 мг/кг). Нейропротекторную активность препаратов оценивали по показателям устойчивости мозга к полной глобальной ишемии, гипоксической гипоксии с гиперкапнией и судорожным явлениям при максимальном электрошоке.*

Результаты. *Выявлено, что на модели контактной черепно-мозговой травмы наибольшей антиишемической активностью при глобальной ишемии головного мозга обладает ацедипрол, мезапам; антигипоксической активностью при гипоксии с гиперкапнией – зопиклон, баклофен, ацедипрол, противосудорожной активностью на модели максимального электрошока – зопиклон, ацедипрол. Назначение ГАМК-миметиков после экспериментального диффузно-аксонального повреждения мозга выявило иной спектр нейропротекторного действия препаратов. Умеренный антигипоксичекий эффект проявлял лишь баклофен, слабый антигипоксический эффект был обнаружен только у мезапама. Продолжительность тонических экстензий снижали ацедипрол, зопиклон, баклофен.*

Заключение. *С современных позиций необходим отбор средств с многофакторным действием в отношении ключевых механизмов патогенеза травматических повреждений мозга, которые могут обеспечить эффективное восстановление метаболического и ионного гомеостаза нервной ткани, пластичности нейронов и нервно-психического статуса больных. Согласно проведенным исследованиям, при контактной ЧМТ этими средствами являются зопиклон, взаимодействующий с небензодиазепиновым аллостерическим участком ГАМКа-рецептора нейронов, и ацедипрол, неспецифично активирующий гамкергическую передачу. При диффузном аксональном повреждении мозга многофакторное действие было выявлено у баклофена, активирующего ГАМКв-рецепторы.*

Ключевые слова: *контактная черепно-мозговая травма, диффузное аксональное повреждение мозга, ацедипрол, мезапам, баклофен, зопиклон.*

Slobodenyuk T.F., Safronova E.S., Belozertsev F.Yu.

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROPROTECTIVE PROPETIES OF THE GABA-ERGIC PREPARATIONS AT VARIOUS EXPERIMENTAL MODELS OF THE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Chita State Medical Academy, 39A, Gorky street, Chita, 672000, Russia

Aim of the research. *To reveal the spectrum of a neuroprotective effect of activators of GABA-ergic transmission with a different mechanism of action in experimental contact traumatic brain injury and experimental diffuse axonal brain damage.*

Materials and methods. *Experiments were performed on white laboratory mice weighing 20-30 g. A contact traumatic brain injury was made under Nembutal anesthesia by free falling of weight (1.5 g) on the head of an animal from a fixed height of 1 m. The diffuse axonal brain damage was performed by inertial acceleration in animals under ether anesthesia. In the given research the neuroprotective properties of acediprol (100 mg/kg), mezapam (20 mg/kg), zopiclone (7.5 mg/kg), and baclofen (75 mg/kg) were studied. The neuroprotective activity of the drugs was estimated by brain resistance data to complete global ischemia, hypoxic hypoxia with hypercapnia and convulsive effects at maximum electroshock.*

Results. *It was revealed that acediprol and mezapam had the highest antiischemic activity in global cerebral ischemia on the model of contact traumatic brain injury; zopiclone, baclofen and acediprol had an antihypoxic activity in hypoxia with hypercapnia; zopiclone and acediprol had an anticonvulsant activity on the maximum electroshock model. After experimental diffuse axonal brain damage GABA mimetics showed a different spectrum of neuroprotective drug effects. Only baclofen had a moderate antihypoxic effect. A slight antihypoxic effect was found only in mesapam. The duration of tonic extensions was reduced by acediprol, zopiclone, baclofen.*

Conclusion. *From modern points of view it is necessary to select preparations with a multifactorial effect according to the key mechanisms of pathogenesis of traumatic brain damage which can ensure the effective restoration of the metabolic and ionic homeostasis of the nervous tissue, plasticity of neurons and the neuropsychological status of patients. According to the conducted research in contact traumatic brain injury such drugs as zopiclone interacting with the non benzodiazepine allosteric part of GABAa receptor of neurons and acediprol activating GABA-ergic transmission nonspecifically must be used. In diffuse axonal brain damage a multifactorial effect was found in baclofen activating* $GABA_B$ *receptors.*

Key words: *contact traumatic brain injury, diffuse axonal damage of the brain, acediprol, mezapam, zopiclone, baclofen.*

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 пациентов 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, 2].

Общепринято рассматривать травму мозга как первичное повреждение, включающее гибель нейронов и глиальных клеток, синаптические повреждения и нарушения целостности сосудов. Корковые или подкорковые очаги размозжения вещества мозга с кровоизлияниями небольшого объема в субдуральное пространство являются наиболее частой формой повреждения мозга с прогрессирующим или застойным типом клинического течения. По периферии очагов размозжения вследствие расстройства кровообращения и метаболизма возникает перифокальная «полутень», в которой зафиксировано постепенное нарастание числа погибших клеток [3, 4].

Диффузно-аксональное повреждение головного мозга (ДАП) характеризуется полным или частичным распространенным разрывом аксонов в сочетании с мелкоочаговыми геморрагиями. Наиболее характерной локализацией аксональных и сосудистых нарушений является ствол мозга, мозолистое тело, белое вещество полушарий, а также паравентрикулярные зоны. При проведении многочисленных исследований было показано преобладание ДАП при автомобильных травмах [5, 6, 7].

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 [4, 8, 9]. К факторам вторичного повреждения мозга относят артериальную гипотензию, внутричерепную гипертензию, гипоксию и ишемию тканей мозга, судороги, гипертермию, гипергликемию и др. [3]. Коррекция действия факторов вторичного повреждения мозга является актуальной задачей восстановления функций мозга после травмы. В этом плане может быть перспективно применение ГАМК-ергических препаратов.

Важную роль в защите мозга от ишемии, гипоксии и судорог играет ГАМК-ергическая система [10, 11]. На долю ГАМК-рецепторов приходится до 30-50% всех синаптических контактов, а концентрация ГАМК в несколько раз превосходит содержание в мозге биогенных аминов и ацетилхолина. Система ГАМК-ергических нейронов вовлекается в процессы саногенеза при ишемической гипоксии. При ишемических и травматических поражениях мозга возрастает содержание ГАМК, а метаболиты ГАМК, активируя ГАМКа-

рецепторы сосудов, улучшают церебральное кровоснабжение [12]. Как установлено, через 6-30 суток после необратимой окклюзии мозговой артерии усиление ГАМК-ергической функции повышает выживаемость животных и уменьшает морфологические изменения в стриапаллидарной системе, которая более всего страдает при этом. При ишемических поражениях различного характера (глобальных, локальных или преходящих) в сосудистой и нервной ткани мозга возрастает содержание ГАМК, что указывает на усиление ГАМК-ергической функции. Увеличение активности ГАМКа-рецепторов сосудов мозга угнетает рефлекторные спазмы адренергической природы, восстанавливает ауторегуляцию церебрального кровотока и непосредственно расширяет сосуды. Развитие постсинаптической гиперполяризации, вследствие повышения активности ГАМК-рецепторов, подавляет судорожные разряды нейронов, что уменьшает их потребность в кислороде. Повышение уровня ГАМК в ткани мозга сопровождается блокадой высвобождения глутамата, запускающего глутамат-кальциевое поражение нейронов при ЧМТ [8, 13, 14, 15]. Собранные факты указывают, что недостаточность ГАМКа- и/или ГАМКв-рецепторной активности может пролонгировать стойкую деполяризацию нейронов и препятствовать ауторегуляции мозговых сосудов, поддерживая существование «порочного метаболического круга». В связи с этим целью исследования явилось изучение спектра нейропротекторного действия активаторов гамкергической передачи с различным механизмом действия при экспериментальной контактной черепно-мозговой травме и экспериментальном диффузно-аксональном повреждении мозга.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на половозрелых белых лабораторных мышах массой 20-30 г. Эксперименты проводили с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведению лабораторных опытов с животными, 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 контактной черепно-мозговой травмы или после диффузно-аксонального повреждения мозга), опытные (животные, которым со 2 по 15 сутки от момента нанесения повреждения вводили ГАМК-ергические средства). В настоящей работе были исследованы нейропротекторные свойства следующих препаратов: ацедипрол (100мг/кг) – блокатор ГАМК-трансаминазы, мезапам (20 мг/кг) - активатор бензодиазепиновых субъединиц ГАМКа-рецепторного комплекса, зопиклон (7,5 мг/кг) – активатор небензодиазепиновых субъединиц ГАМКа-рецепторного комплекса, баклофен (75 мг/кг) – агонист ГАМКв-рецепторов.

Контактное повреждение головного мозга в эксперименте проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг внутрибрюшинно) с использованием модифицированного метода Аллена [16]. Контактную ЧМТ наносили путем падения на «ударник» груза массой 1,5 г в вертикальной трубке с высоты 1,0 метр. Повреждения костей черепа и сенсомоторной области мозга осуществляли симметрично с обеих сторон.

Диффузно-аксональное повреждение мозга проводили путем инерционного ускорения у животных в модификации J. Meythaler под эфирным наркозом [17]. Повреждение мозга производили в течение 60 секунд при скорости движения животного 60 см/с.

Нейропротекторную активность препаратов 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 °С) [18]. Антигипоксическую активность веществ определяли по продолжительности резервного времени жизни мышей в условиях нормобарической гермокамеры. Объем гермокамеры составлял 250 мл. Резервное время жизни оценивали по продолжительности дыхания и сердечной деятельности у животных, помещенных в экспериментальную гермокамеру [13]. Максимальные

электрошоковые судороги (МЭШ) воспроизводили в соответствии с международным стандартом через глазничные электроды с помощью электростимулятора (50 имп/сек). У животных регистрировали продолжительность тонической экстензии, оценивали защитный индекс (количество животных, у которых отсутствовали тонические судороги) [16].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ “Microsoft Office 2000”. Соответствие данных гауссовскому распределению исследовали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Оценку статистической значимости различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе эксперимента у животных, перенесших контактную ЧМТ и диффузно-аксональное повреждение мозга, определяли продолжительность агонального дыхания (гаспинг), указывающую на функциональное состояние нейронов ствола мозга после декапитации и развития полной ишемии, и оценивали динамику выносливости мышей к прогрессирующей нормобарической гиперкапнической гипоксии. Исследования проводили на 1, 3, 6, 10 и 15 сутки посттравматического периода.

Таблица 1

Динамика устойчивости животных к гипоксии, глобальной ишемии головного мозга, электрошоковым судорогам после контактной черепно-мозговой травмы (M±SD)

Группа животных (n – число животных)	**Дни посттравматического периода**	**Резервное время (мин)**	**Время гаспинга (сек)**	**Длительность тонической экстензии (сек)**
Интактная группа (n=12)	-	23,3±1,6	13,7±0,7	14,5±0,8
Контрольная группа (животные после ЧМТ) (n=10)	1	29,1±2,1*	19,4±0,9*	10,6±0,6*
Контрольная группа (животные после ЧМТ) (n=10)	3	23,25±2,5	14,7±0,7	9,1±0,8*
Контрольная группа (животные после ЧМТ) (n=10)	6	26,6±1,9	13,7±1,7	11,9±1,7
Контрольная группа (животные после ЧМТ) (n=10)	10	22,9±0,7	15,2±1,6	14,1±0,6
Контрольная группа (животные после ЧМТ) (n=10)	15	23,3±1,4	14,3±0,7	18,9±0,8*

Примечание: * – значимость различий интактная группа – контрольная группа при $P<0,05$; ** – $P<0,01$

Как видно из таблицы 1, продолжительность гаспинга в первые 24 часа после контактной черепно-мозговой травмы увеличилась на 41,6% по отношению к данным интактных мышей и составила 19,4±0,9 сек ($P<0,05$). К 3-му дню анализируемый показатель восстановился до уровня контроля. В последующие дни не отмечено значительных сдвигов продолжительности агонального дыхания.

Резервное время пребывания в гермокамере у интактных мышей в среднем составило 23,3±1,6 мин. В 1-е сутки после травматического повреждения продолжительность жизни животных возросла на 24,9% ($P<0,05$). Определение выживаемости животных, помещенных в условия гипоксической гипоксии с гиперкапнией на 3, 6, 10 и 15 сутки посттравматического периода, не выявило достоверных различий по сравнению с интактной группой. Таким образом, в 1-е сутки после контактной ЧМТ зафиксирован кратковременный характер активации компенсаторных механизмов, повышающих устойчивость мозга к гипоксии и ишемии.

Продолжительность гаспинга и резервное время после диффузно-аксонального повреждения мозга на протяжении всего посттравматического периода достоверно не изменялись в сравнении с интактными животными (Табл. 2).

Таблица 2

Динамика устойчивости животных к гипоксии, глобальной ишемии головного мозга, электрошоковым судорогам после диффузно-аксонального повреждения мозга (M±SD)

Группа животных (n – число животных)	**Дни пост-травматиче-ского периода**	**Резервное время (мин)**	**Время гас-пинга (сек)**	**Длительность тонической экстензии (сек)**
Интактная группа (n=12)	-	23,3±1,6	13,7±0,7	14,5±0,8
Контрольная группа (животные после ДАПМ) (n=9)	3	19,8±2,1	14,7±1,0	9,2±0,7*
Контрольная группа (животные после ДАПМ) (n=8)	6	18,3±2,0	16,4±0,9	6,8±1,4*
Контрольная группа (животные после ДАПМ) (n=8)	15	20,5±1,2	15,5±0,8	8,1±0,6*

Примечание: * – значимость различий интактная группа – контрольная группа при P<0,05; ** – P<0,01

Динамика судорожной готовности мозга была исследована на модели электрошоковых судорог в различные сроки травмы мозга. Как видно из таблицы 1, после контактной ЧМТ в 1-е сутки продолжительность тонической экстензии составила 10,6±0,6 сек., что было на 26,9% меньше, чем в контроле (P<0,05). На 3 сутки посттравматического периода продолжительность тонической экстензии была меньше, чем в контроле на 37,2%. К 10 дню отмечалось восстановление показателей судорожной готовности до уровня интактных животных, но к 15 суткам продолжительность тонической экстензии увеличилась на 30,3% (P<0,05).

На 3-6-15 сутки после диффузно-аксонального повреждения мозга продолжительность тонической экстензии достоверно уменьшалась в сравнении с интактными животными на 36,6%, 54,1% и 44,1% соответственно. При этом защитный индекс существенно не менялся, т. е. практически у всех животных были зафиксированы тонико-клонические судороги (Табл. 2).

На следующем этапе эксперимента исследовали влияние ГАМК-ергических препаратов на основные факторы вторичного повреждения мозга при ЧМТ.

Таблица 3

Влияние ГАМК-ергических препаратов на устойчивость животных к гипоксии, глобальной ишемии головного мозга, электрошоковым судорогам после контактной черепно-мозговой травмы (M±SD)

Группа животных (n – число животных)	**Доза (мг/кг)**	**Резервное время (мин)**	**Время гас-пинга (сек)**	**Длительность тонической экстензии (сек)**	**Защитный индекс**
Интактная группа (n=12)	-	23,3±1,6	13,7±0,7	14,5±0,8	0/12
Контрольная группа, 15 сутки ЧМТ (n=10)		23,3±1,4	14,3±0,7	18,9±0,8*	0/10
Ацедипрол (n=10)	100	31,4±1,5*	33,4±2,6**	2,0±0,7**	7/10*
Мезапам (n=10)	20	26,6±1,9	35,8±2,8**	5,1±0,5**	2/10
Зопиклон (n=11)	7,5	46,3±1,7**	24,7±1,6**	3,5±0,6**	8/11*
Баклофен (n=10)	75	38,4±1,4**	20,3±0,7*	6,1±0,8**	4/10

Примечание: * – значимость различий интактная группа – контрольная группа при P<0,05; **–- P<0,01

Курсовое введение препаратов, позитивно влияющих на гамкергическую передачу в ЦНС, значительно изменяло устойчивость головного мозга к ишемии, гипоксии с гиперкапнией и судорогам при контактной ЧМТ. Курсовое введение препаратов, начиная со 2 дня, неодинаково изменяло устойчивость головного мозга к ишемии (Табл 3).

Ацедипрол, оказывающий неизбирательное ГАМК-миметическое действие, мезапам и зопиклон, активирующие соответственно бензодиазепиновы и небензодиазепиновы модулирующие участки ГАМКа-рецептора, достоверно увеличивали выносливость к полной глобальной ишемии головного мозга после контактной ЧМТ на 133,6%, 150% и 72% соответственно. ГАМКв-миметик баклофен увеличивал продолжительность агонального дыхания после декапитации животных на 41% (P<0,05).

Сравнительная оценка антигипоксических свойств гамкергических веществ выявила повышение устойчивости к гипоксии в условиях гермокамеры после введения зопиклона, баклофена, ацедипрола. Увеличение продолжительности резервного времени у травмированных животных составило соответственно 98,7%, 64,8%, 34,8% (P<0,05). Вместе с тем, мезапам не оказывал антигипоксического действия при используемой модели гипоксии с гиперкапнией.

Таблица 4

Влияние ГАМК-ергических препаратов на устойчивость животных к гипоксии, глобальной ишемии головного мозга, электрошоковым судорогам после диффузно-аксонального повреждения мозга (M±SD)

Группа животных (n – число животных)	**Доза (мг/кг)**	**Резервное время (мин)**	**Время гаспинга (сек)**	**Длительность тонической экстензии (сек)**	**Защитный индекс**
Интактная группа (n=12)	-	23,3±1,6	13,7±0,7	14,5±0,8	0/12
Контрольная группа, 15 сутки ДАПМ (n=8)		20,5±1,2	15,5±0,8	8,1±0,6*	3/8
Ацедипрол (n=16)	100	24,0±0,9	17,3±1,1	2,4±0,6*	8/16*
Мезапам (n=10)	20	22,1±1,6	18,4±0,7*	8,8±3,0	2/10
Зопиклон (n=19)	7,5	21,7±2,4	15,6±0,5	2,8±0,8*	10/19*
Баклофен (n=8)	75	32,4±1,8*	16,4±0,6	2,0±0,8*	4/8*

Примечание. * – значимость различий интактная группа – контрольная группа при P<0,05; ** – P<0,01

После диффузно-аксонального повреждения мозга лишь мезапам достоверно увеличивал устойчивость животных к полной глобальной ишемии головного мозга. Продолжительность гаспинга достоверно возрастала на 18,7% (Табл. 4). Остальные ГАМК-ергические препараты не повлияли на этот показатель.

Антигипоксические свойства были выявлены у баклофена. Продолжительность резервного времени возрастала в сравнении с контрольной группой на 58% (P<0,05).

При исследовании противосудорожного эффекта препаратов с ГАМК-позитивными свойствами установлена высокая противосудорожная активность у ацедипрола и зопиклона на модели контактной ЧМТ. На фоне действия этих средств защитный индекс был выше, чем у мезапама и ГАМКв-миметика баклофена (Табл. 3). В тех случаях, когда у животных наблюдались судороги, ацедипрол уменьшал продолжительность тонических экстензий на 89,4%, зопиклон – на 81%. Под влиянием баклофена и мезапама длительность тонических экстензий у животных с контактной ЧМТ была меньше на 67,7% и 73% соответственно (P<0,01).

При диффузно-аксональном повреждении мозга противосудорожные свойства были выявлены у баклофена, ацедипрола и зопиклона. Защитный индекс этих препаратов составил около 50%. Продолжительность тонической экстензии достоверно уменьшалась на 75,3%, 70,4% и 65,4% соответственно.

Таким образом, в наших исследованиях было выявлено, что в 1-е сутки после контактной черепно-мозговой травмы отмечается повышение устойчивости головного мозга к основным факторам ВПМ – полной ишемии головного мозга, гипоксии с гиперкапнией и судорожной активности нейронов, что свидетельствует об активации эндогенных компенсаторных механизмов. К 15-м суткам показатели резервного времени и гаспинга снижаются относительно показателей первых суток, а продолжительность тонических экстензий достоверно возрастает в сравнении с интактной группой. После экспериментального диффузно-аксонального повреждения мозга достоверных изменений устойчивости животных к гипоксии с гиперкапнией и к глобальной ишемии в течение 2-х недельного периода наблюдения не было выявлено. Напротив, продолжительность тонических экстензий у животных была достоверно меньше, чем в интактной группе. При этом у всех животных в контрольных группах были зафиксированы тонические экстензии.

Полученные факты свидетельствуют, что важным направлением стратегии лечения последствий ЧМТ, связанных с факторами вторичного повреждения, может быть лекарственная потенциация эндогенных антиишемических, антигипоксических и противосудорожных механизмов травмированного мозга.

Сравнение нейропротекторных свойств препаратов при контактной ЧМТ выявило у ГАМК-позитивных средств широкий спектр действия. Ряд позитивных модуляторов ГАМК-ергической передачи – ацедипрол, баклофен, зопиклон обладают антигипоксическим эффектом. У мезапама этого свойства не обнаружено. Очевидно, при введении препаратов, активирующих ГАМКв и небензодиазепиновые ГАМКа-рецепторы, в ЦНС повышается активность антигипоксических саногенетических механизмов травмированного мозга.

Высокую антиишемическую активность проявляли ацедипрол и мезапам. Зопиклон и баклофен оказывали умеренное защитное действие. Курсовое применение ацедипрола и зопиклона защищало животных с контактной ЧМТ от судорог и уменьшало продолжительность судорожной реакции, вызванной электростимуляцией через глазничные электроды. Мезапам и баклофен уменьшали продолжительность тонических экстензий, однако их защитные индексы были отчетливо ниже, чем у ацедипрола и зопиклона.

Назначение ГАМК-миметиков после экспериментального диффузно-аксонального повреждения мозга выявило иной спектр нейропротекторного действия препаратов. Умеренный антигипоксичекий эффект проявлял лишь баклофен, слабый антигипоксический эффект был обнаружен только у мезапама. Продолжительность тонических экстензий снижали ацедипрол, зопиклон, баклофен. Эти же препараты оказали защитное действие у половины травмированных экспериментальных животных.

Заключение. С современных позиций необходим отбор средств с многофакторным действием в отношении ключевых механизмов патогенеза травматических повреждений мозга, которые могут обеспечить эффективное восстановление метаболического и ионного гомеостаза нервной ткани, пластичности нейронов и нервно-психического статуса больных. Согласно проведенным исследованиям, при контактной ЧМТ этими средствами являются зопиклон, взаимодействующий с небензодиазепиновым аллостерическим участком ГАМКа-рецептора нейронов, и ацедипрол, неспецифично активирующий гамкергическую передачу. При диффузном аксональном повреждении мозга многофакторное действие было выявлено у баклофена, активирующего ГАМКв-рецепторы.

Литература:

1. Есауленко И.Э., Будневский А.В., Куташов В.А., Ульянова О.В. Анализ внутренней картины болезни при медико-социальной экспертизе инвалидов молодого возраста, перенесших черепно-мозговую травму. Научно-практический журнал. 2016. 65. 176-82.

2. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашвили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор). Саратовскийнаучно-медицинскийжурнал. 2012. 8(3). 777-85.
3. David J. L., Bogdan A. S., Alan I. F. Neuroprotection for traumatic brain injury. Handb. Clin. Neurol. 2015. 127. 343–66. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00022-2.
4. Pavlovic D., Pekic S., Stojanovic M., Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae.Pituitary. 2019. 22(3). 270-82. doi: 10.1007/s11102-019-00957-9.
5. Сафронова Е.С. Диффузно-аксональное повреждение мозга – современные представления о патогенетических механизмах и перспективах фармакотерапии. Забайкальский медицинский вестник. 2013. 1 206-13. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http: // medacadem.chita.ru/zmv.
6. JohnsonV.E., Stewart W., Smith D.H. Axonalpathologyintraumaticbraininjury. Exp.Neurol. 2013. 246. 35-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.013.
7. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Пронин И.Н., Данилов Г.В., Александрова Е.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Баталов А.И., Горяйнов С.А. Изменения параметров диффузионно-куртозисной МРТ у пациентов с диффузным аксональным повреждением. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2019. 83(3). 5-16. doi:10.17116/neiro2019830315.
8. Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Ширшов Ю.А. Нейропротекторы и черепно-мозговая травма. Чита: НИЦ ЧГМА. 2007. 119 с.
9. McGinnM.J., PovlishockJ.T. Pathophysiology of traumatic brain injury. Neurosurg. Clin. N. Am. 2016. 27(4). 397-407. doi: 10.1016/j.nec.2016.06.002.
10. Сафронова Е.С., Белозерцев Ю.А., Юнцев С.В. Нейропротекторные свойства снотворных средств при диффузном аксональном повреждении мозга. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. 6. 19-22.
11. Слободенюк Т.Ф. Нейропротекторные свойства ноотропов при черепно-мозговой травме в условиях нормобарической гипоксической тренировки. Забайкальский медицинский вестник. 2017. 1. 128-36. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http: // medacadem.chita.ru/zmv.
12. Мирзоян Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. 66(2). 53-7.
13. Кулинский В.И., Михельсон Г.В. Взаимосвязь нейропротекторного и гипотермического эффектов гамкергических веществ при ишемии головного мозга. Нейрохимия. 2000. 17(2). 109-14.
14. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. Clin. Perinatol. 2014. 41(1). 119-31.
15. Sudhakar S.K.,Choi T.J.,Ahmed O.J. Biophysical modeling suggests optimal drug combinations for improving the efficacy of GABA agonists after traumatic brain injuries. J. Neurotrauma.2018.Nov 28. doi: 10.1089/neu.2018.6065. [Epubaheadofprint].
16. 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. 75(8). 31-3.
17. Meythaler J., Peduzzi J., Elftheriou E. Patent 4601572 USA, Int.ClA6 B1 19/00. Apparatusforsimulatingtraumatic brain injury and method for inducting spinal cord injury - №09/913, 017.-PCTFiled 08.02.2000; PCTPub. 10.08.2000. U. S.Cl 128/897. 11p.
18. Lowry O.H., Passoneau J.V., Hasselber-ger F.X., Schulz D.W. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolitic pathway in brain. J. Biol. Chem. 1964. 239. 18-30.

References:

1. Esaulenko I.E., Budnevskiy A.V., Kutashov V.A., Ul'yanova O.V. Analysis of the internal picture of the disease in medical and social expertise of young people with disabilities who underwent traumatic brain injury. Nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2016. 65. 176-82. in Russian.

2. Ovsyannikov D.M., Chekhonatskiy A.A., Kolesov V.N., Bubashvili A.I. Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury (review). Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2012. 8(3). 777-85. in Russian.
3. David J.L., Bogdan A.S., Alan I.F. Neuroprotection for traumatic brain injury. Handb. Clin. Neurol. 2015. 127. 343–66. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00022-2.
4. Pavlovic D., Pekic S., Stojanovic M., Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae.Pituitary. 2019. 22(3). 270-82. doi: 10.1007/s11102-019-00957-9.
5. Safronova E.S. Diffuse axonal injury of brain-current view on pathogenesis mechanisms and prospects of pharmacotherapy. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2013. 1. 206-13. [Electronic resource: http: // medacadem.chita.ru/zmv]. in Russian.
6. Johnson V.E., Stewart W., Smith D.H. Axonal pathology in traumatic brain injury. Exp. Neurol. 2013. 246. 35-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.013.
7. Zakharova N.E., Potapov A.A., Pronin I.N., Danilov G.V., Aleksandrova E.V., Fadeeva L.M., Pogosbekyan E.L., Batalov A.I., Goryaynov S.A. Diffusion kurtosis imaging in diffuse axonal injury. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko. 2019. 83(3). 5-16. doi:10.17116/neiro2019830315. in Russian.
8. Belozertsev F.Yu., Belozertsev Yu.A. Shirshov Yu.A. Neuroprotectors and traumatic brain injury. Chita. 2007.inRussian.
9. McGinn M.J., Povlishock J.T. Pathophysiology of traumatic brain injury. Neurosurg. Clin. N. Am. 2016. 27(4). 397-407. doi: 10.1016/j.nec.2016.06.002.
10. Safronova E.S., Belozertsev Yu.A., Yuntsev S.V. Neuroprotective properties of hypnotics in diffuse axonal brain damage. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2016. 6. 19-22. in Russian.
11. Slobodenyuk T.F. Neuroprotective properties nootropic medicines in traumatic brain injury under conditions of normobaric hypoxia training. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2017. 1. 128-36. Available at: http: // medacadem.chita.ru/zmv]. in Russian.
12. Mirzoyan R.S. Neuroprotective and cerebrovascular effects of GABA-mimetics. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2003. 66(2). 53-7. in Russian.
13. Kulinskiy V.I., Mikhel'son G.V. Interrelation of neuroprotective and hypothermic effects of gamkergic substances during cerebral ischemia. Neyrokhimiya. 2000. 17(2). 109-14.inRussian.
14. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. Clin. Perinatol. 2014. 41(1). 119-31.
15. Sudhakar S.K., Choi T.J., Ahmed O.J. Biophysical modeling suggests optimal drug combinations for improving the efficacy of GABA agonists aftertraumatic brain injuries. J. Neurotrauma. 2018. Nov 28. doi: 10.1089/neu. 2018.6065.
16. 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. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. 75(8). 31-3. in Russian.
17. Meythaler J., Peduzzi J., Elftheriou E. Patent 4601572 USA, Int.Cl A6 B1 19/00. Apparatus for simulating traumatic brain injury and method for inducting spinal cord injury - № 09/913, 017.- PCT Filed 08.02.2000; PCT Pub. 10.08.2000. U. S.Cl 128/897. 11p.
18. Lowry O.H., Passoneau J.V., Hasselber-ger F.X., Schulz D.W. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolitic pathway in brain. J. Biol. Chem. 1964. 239. 18-30.