

На правах рукописи

ЛИТВИНОВ АНДРЕЙ АНДРЕЕВИЧ

**ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА СОЛЕЙ ГАММА-
ОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА
ИХ ДЕЙСТВИЯ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

ВОЛГОГРАД-2015

Работа выполнена на кафедре фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель: **Тюренков Иван Николаевич**
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Официальные оппоненты: **Яворский Александр Николаевич**
Ученый секретарь ФГБУ «Научный центр
экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ,
профессор, доктор медицинских наук.

Каленикова Елена Игоревна
заведующая кафедрой фармации факультета
фундаментальной медицины ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет им.
М.В. Ломоносова», доцент, доктор
фармацевтических наук

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Защита состоится «__» _____ 201__ г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Актуальность поиска новых фармакологических средств коррекции нарушений мозгового кровообращения предопределена наличием критически высоким удельным весом сосудистых заболеваний мозга в структуре общей заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временной утраты трудоспособности и первичной инвалидизации (отчет Федеральной службы государственной статистики за 2013 год). По данным ВОЗ в 2013 году инсульт унес свыше 7,5 млн. жизней людей планеты, что составило 12% от всех смертей. Инсульт по-прежнему занимает 2 место среди основных причин гибели людей в мире (Информационный бюллетень ВОЗ, 2013). Так, смертность от нарушений мозгового кровообращения (НМК) в России занимает 2-е место, уступая лишь кардиоваскулярной патологии и составляя в острой стадии инсульта около 35% случаев (Котова О. В, 2012). Наиболее распространенным и тяжелым по течению и своим последствиям сосудистым поражением мозга является инсульт, летальность при котором выше, чем при инфаркте миокарда, а перспективы восстановления трудоспособности весьма ограничены.

Существующий на сегодняшний день спектр лекарственных препаратов, применяемый в клинической практике, не способен в полной мере обеспечить решение проблемы терапии нарушений мозгового кровообращения, поэтому представляется очевидной потребность в новых эффективных церебропротекторных средствах, которые могли бы улучшить прогноз заболевания, предупреждать развитие нейродегенеративных процессов мозга, улучшать качество жизни пациентов. В то же время такие препараты должны обладать низкой токсичностью, хорошим профилем переносимости и являться безопасными для пациентов при длительном применении.

С этой точки зрения представляют интерес соединения, производные гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК), магниевая и литиевая соли которой по предварительным прогнозам являются перспективными для создания на их основе средств коррекции нарушений мозгового кровообращения. Установлено, что натрия оксibuтират проявляет нейропротекторные свойства на различных моделях ишемии (Ottani A. и др., 2003; Gao B. и др., 2008; Sadasivan S. и др., 2010; Bay T. и др., 2014). Помимо этого исследования последних десяти лет показали, что соединения лития хлорид и магния сульфат обладают нейропротекторными свойствами на некоторых моделях хронического и острого ишемического повреждения головного мозга (Izumi Y., 1991, Westermaier T., 2005; Chiu C-T. и др., 2010; Tetsuya Takahashi и др., 2012). Это позволяет считать целесообразным сравнительное изучение терапевтического потенциала солей ГОМК при различных нарушениях мозгового кровообращения и травматическом повреждении головного мозга в сравнении с уже существующими препаратами, широко применяемыми в клинической практике.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время для лечения НМК и травмы головного мозга применяется значительное количество лекарственных средств воздействующих на

различные патогенетические звенья этих процессов, однако их эффективность не в полной степени удовлетворяет потребности клиницистов. Пристальное внимание специалистов привлекают вещества, воздействующие на тормозные механизмы, ослабляющие эффекты глутаматно-кальциевого каскада, а также улучшающие мозговое кровообращение, оказывающие антигипоксическое и антиоксидантное действие. К таким веществам можно отнести производные ГАМК и ГОМК. Несмотря на большое количество работ по изучению нейропротекторных свойств оксибутиратов натрия и лития, имеются лишь единичные работы по изучению фармакологического эффекта оксибутирата магния при нарушениях мозгового кровообращения. Поэтому терапевтический потенциал магния оксибутирата при профилактике и лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, а также возможные механизмы действия мало изучены.

Все вышеизложенное определило цели и задачи данного исследования.

Цель исследования

Экспериментально обосновать применение магния оксибутирата для лечения острого нарушения мозгового кровообращения при ишемическом и травматическом повреждении мозга.

Задачи исследования:

1. Изучить сравнительное влияние магния, натрия и лития оксибутиратов в различных дозах на выживаемость животных и степень неврологического, когнитивного, поведенческого дефицита, при неполной и преходящей ишемии головного мозга.
2. Оценить влияние исследуемых соединений ГОМК на уровень мозгового кровообращения и степень гидратации мозговой ткани при неполной и преходящей церебральной ишемии.
3. Изучить влияние соединений ГОМК на вазодилатирующую функцию эндотелия при неполной и преходящей ишемии головного мозга.
4. Изучить антигипоксические свойства соединений ГОМК на моделях нормобарической и гемической гипоксии.
5. Изучить влияние соединений ГОМК на степень неврологического, когнитивного, поведенческого дефицита, при фокальной ишемии головного мозга у овариоэктомированных крыс.
6. Изучить влияние соединений ГОМК на выживаемость животных и степень неврологического, когнитивного, сенсомоторного и поведенческого дефицита с травматическим отеком головного мозга.
7. Изучить возможный механизм церебропротективного действия исследуемых соединений при травматическом повреждении головного мозга: влияние на мозговой кровоток, вазодилатирующую функцию эндотелия, процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы, гемореологические показатели, развитие постишемического отека мозга.

Научная новизна исследования.

Впервые выполнено сравнительное изучение церебропротективного действия солей ГОМК - магния, натрия и лития в различных дозах на моделях

неполной, преходящей и фокальной ишемии головного мозга, черепно-мозговой в эксперименте.

Определена наиболее эффективная доза для церебропротективной активности соединения магния оксибутирата.

Впервые изучено влияние курсового лечебного введения магния, натрия и лития оксибутиратов в наиболее эффективных дозах при фокальной ишемии головного мозга на фоне недостаточности половых гормонов у самок крыс.

Впервые изучено лечебное применение магния оксибутирата в наиболее эффективной дозе при травме головного мозга. Оценено его влияние на уровень мозгового кровотока, вазодилатирующую функцию эндотелия, неврологический, мнестический и сенсомоторный статус животных, состояние процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы, гемореологические показатели, антигипоксические свойства. Впервые показано, что магния оксибутират в условиях неполной, преходящей, фокальной ишемии, а также травмы головного мозга по церебропротекторной активности превосходит натрия оксибутират, пикамилон, магния сульфат, пирацетам и кавитон.

Научно-практическая ценность и реализация результатов работы

В ходе диссертационного исследования проведена сравнительная оценка церебропротективного действия различных доз солей ГОМК - магния, натрия и лития. Определены наиболее перспективные для дальнейшего изучения соединения. Полученные результаты по изучению церебропротективной активности указанных солей ГОМК обосновывают целесообразность их дальнейшего углубленного доклинического исследования с целью разработки на основе магния оксибутирата лекарственного средства для лечения НМК ишемического и травматического генеза.

Результаты проведенного исследования включены в материалы лекций и практических занятий для студентов на кафедре фармакологии ВолгГМУ, Пятигорского медико-фармацевтического института, и для интернов и слушателей факультета усовершенствования врачей и провизоров на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ. Методические подходы к поиску и доклиническому фармакологическому изучению веществ с церебропротекторными свойствами используются в научно-исследовательской работе кафедр фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ, НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, кафедре фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института.

Методология исследования

В исследовании использован комплексный подход по изучению влияния веществ на развитие нарушений мозгового кровообращения, при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга животных. В качестве объектов исследования выступали белые беспородные крысы и мыши. Изучение влияния производных гамма-оксимасляной кислоты на нарушение мозгового кровообращения головного мозга проводилось с использованием методических рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств (Миронов

А.Н., Бунатян Н.Д., 2012) с применением соответствующих методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Оксibuтират магния обладает церебропротективной активностью при неполной, проходящей и фокальной ишемии, а также травматическом повреждении головного мозга крыс превосходя таковое у магния сульфата, натрия оксibuтирата, пикамилона, пирacetама и кавинтона.

2. Магния оксibuтират улучшает мозговой кровоток и вазодилатирующую функцию эндотелия, снижает выраженность психоневрологических, мнестических и сенсомоторных нарушений, проявляет антигипоксические свойства, препятствует нарушению гемореологических показателей, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты при различных нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы.

Личный вклад

Автором самостоятельно обобщены и проанализированы данные литературы по проблеме, выполнена экспериментальная часть работы, проведены статистическая обработка и описание результатов исследования. Автор принимал участие в формулировке задач, выводов и научно-практических рекомендаций. При его участии проведен подбор методов исследования, разработаны протоколы экспериментов, дизайн исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов исследования подтверждается значительным объемом экспериментальных данных, применением современного, высокотехнологичного оборудования, адекватных общепринятых методов и критериев статистической обработки данных. Материалы работы докладывались и обсуждались на 3-м Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии» (Волгоград, 2011), 69-ой открытой научно-практической конференция молодых учёных и студентов с международным участием (Волгоград, 2011), IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012), 4-м Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств» (Волгоград, 2012), V Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств» (Волгоград, 2014). По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками и 36 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», экспериментальной части (главы 3-7), обсуждения результатов, выводов, списка литературы, включающего 82 отечественных и 161 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе приведены данные о распространенности цереброваскулярных заболеваний по всему миру и в РФ. Описаны этапы патогенеза острых нарушений мозгового кровообращения, показано, что ключевые роли в его развитии играют глутамат-кальциевый каскад, метаболический лактат-ацидоз, оксидативный стресс, отек мозговой ткани и эндотелиальная дисфункция. Приведена физиологическая роль макроэлемента магния и гамма-оксимасляной кислоты как одного из нейромедиаторов центральной нервной системы. Показано, что оксибутираты магния и лития проявляют поливалентное нейропротекторное действие на различных моделях патологии, что позволяет считать перспективным изучение их эффективности применения при различных нарушениях мозгового кровообращения и при черепно-мозговой травме.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Исследование выполнено на 528 среднеактивных беспородных крысах массой 180-220 г. и 300 беспородных мышях массой 12-20 г.

Крысы получены из питомника лабораторных животных «Столбовая» РАМН (Московская обл.) и ФГПУ «Рапполово» РАМН (Ленинградская обл.). Содержание и уход за ними осуществлялся согласно рекомендациям ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986).

В работе изучена церебропротективная активность солей гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК): натрия оксибутират (NaГОМК), лития оксибутират (LiГОМК) и магния оксибутират (MgГОМК). В качестве препаратов позитивного контроля использовались кавинтон (Gedeon Richter, Венгрия), магния сульфат (MgSO₄) (Эском НПК ОАО, Россия), пирацетам (Хант-Холдинг, Россия), мексидол (Фармасофт, Россия), пикамилон (Верофарм ОАО, Россия). В каждом блоке исследований формировалась контрольная (с патологией) и ложнооперированная (интактная) группа животных.

В первом блоке была проведена оценка влияния на выживаемость и неврологический дефицит магния, натрия и лития оксибутиратов в дозах 100, 150 и 200 мг/кг при окклюзии общих сонных артерий и гравитационной ишемии. В каждую группу включалось по 10 животных, в контрольную группу животных и 20 животных в контрольную группу.

Во втором блоке изучалось церебропротекторное действие исследуемых соединений в наиболее эффективных дозах на модели травматического повреждения головного мозга и окклюзии среднемозговой артерии на фоне недостаточности половых гормонов. На этом этапе численность животных во всех группах равнялась 12.

Режим введения исследуемых соединений и препаратов позитивного контроля: при моделировании окклюзии общих сонных артерий и гравитационной ишемии - однократно за 30 минут до воспроизведения патологии;

при моделировании травматического повреждения - однократно сразу после моделирования, а при моделировании ОСМА на фоне недостаточности половых гормонов - ежедневное двухкратное лечебное введение в течение 7 дней.

Диапазон для доз исследуемых соединений был выбран исходя из того, что ГОМК обладает выраженным седативным действием в дозах превышающих 300 мг/кг, а также теряет свое терапевтическое действие ниже 100 мг/кг (Carter L.P. и др., 2005, Carter L.P. и др., 2009). Также для определения исследуемых доз был произведен расчёт эквивалента средней терапевтической дозы для натрия оксibuтирата (Волчегорский И.А., 2000). Введение препаратов позитивного контроля осуществлялось в следующих дозах: пирацетам - 800 мг/кг (Яснецов В. В., 2012), пикамилон - 100 мг/кг (Буров Ю.В., 1985), кавинтон - 3,2 мг/кг (Крохотина Л.В., 1994), магния сульфат - 300 мг/кг (Chi O.Z. и др., 1990), мексидол - 20 мг/кг (Костычев Н.А., 2010).

Для воспроизведения нарушений мозгового кровообращения были использованы 3 модели: гравитационное воздействие на животных в продольном краниокаудальном векторе на специальной центрифуге в течение 5 минут (Гаевый М.Д., 2000), необратимая одномоментная билатеральная окклюзия общих сонных артерий (Yamamoto M., 1983) и необратимая окклюзия средней мозговой артерии (Топчян А.В. и др., 1996, Tamura A. и др., 1981). Травматическое повреждение моделировали путем нанесения укола 8-ю иглами в мозговую ткань на глубину 5 мм (Яснецов В.В., 1994). Учитывая важную роль недостаточности половых гормонов у женских особей в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений мозгового кровообращения, нами выполнена серия с моделированием недостаточности половых гормонов, которая воспроизводилась путем овариоэктомии (Liu X.L., 2014). Антигипоксическое действие изучалось на моделях нормобарической гипоксии с гиперкапнией (Миронов А.Н., Бунатян Н.Д., 2012) и гемической гипоксии (Рощина Л.Ф., Островская Р.У., 1981).

После моделирования ишемии и травмы головного мозга проводилась оценка выживаемости животных, неврологического дефицита по шкале McGraw в модификации (Ганнушкина, И. В., 2000, McGraw C.P., 1976), а нарушение моторики и координации по шкалам Combs (Combs D. J., D'Alecy L. G., 1987) и Garcia (Garcia J.H. и др., 1995). Оценка моторных асимметрических нарушений проводили в тестах «сужающаяся дорожка» («Balance-beam») (Schallert T. и др., 2002) и «лестница» («Staircase test») (Montoya C.P. и др., 1991).

Изучение психического состояния оценивали по выраженности и динамике двигательной (ДА) и ориентировочно-исследовательской активности (ОИА) в тесте «Открытое поле» (Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л., 2012) (ОП), когнитивных функций, способности к обучению и сохранению памятного следа проводили в тестах «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) (Воронина Т.А., 1989) и «Экстраполяционное избавление» (ТЭИ) (Бондаренко Н.А., 1990).

Оценку уровня мозгового кровотока животных проводили с помощью ультразвуковой флоуметрии на доплерографе «Минимакс-Допплер-К» (ООО «СП-Минимакс», г. Санкт-Петербург).

Уровень утилизации глюкозы головным мозгом определялся глюкозооксидазным методом (Колб В.Г. Камышников В.С., 1982) с помощью набора «Глюкоза-ФКД» (ООО «Фармацевтика и клиническая диагностика», Россия). Концентрацию ТБК-активных продуктов определяли по образованию окрашенного комплекса при взаимодействии продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с тиобарбитуровой кислотой, с помощью стандартного набора фирмы Агат-Мед (Россия). Определение активности супероксиддисмутазы проводили по методу В.А. Костюк (1990), каталазы - по методу М.А. Королюк (1988). Устойчивость эритроцитов изучали по методике кислотного гемолиза (Чернецкий Г.А., 2002). Агрегацию тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов научно-производственной фирмы «БИОЛА» (г. Москва) по методу Vogt G. в модификации Габбасова З.А. (1989). Определение показателей гемостаза осуществлялось на прогаммируемом оптико-механическом коагулометре - Минилаб 701 с использованием наборов для определения протромбинового времени, тромбин-теста, фибриноген - теста, активированного частичного тромбопластинового времени (производство НПО РЕНАМ, Россия). Исследование системы функционального состояния гемостаза также проводилось с помощью нового инструментального метода с использованием анализатора реологических свойств крови АРП-01 «МЕДНОРД» (Тютрин И.И., 1994).

Выраженность постишемического отека головного мозга оценивали по степени гидратации тканей головного мозга (Hayashi T. и др., 2001).

Статистическая обработка результатов исследования в зависимости от характера данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$. В качестве переменных для оценки выживаемости в различных группах выбраны показатель «относительный шанс» (Мамаев А.Н., 2011, Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В., 2011), который показывает, во сколько раз шанс выживания в исследуемой группе больше (или меньше) шанса выживания в группе «Контроль-ишемия».

Показатели бальной оценки неврологического дефицита животных были отражены как «медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)». Все остальные количественные показатели каждой группы животных были отражены в таблицах и тексте как выборочное среднее значение \pm ошибка выборочной средней. Сравнение количественных данных проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Множественные сравнения количественных данных проводились с помощью критерия Крускала-Уоллиса, критерия Ньюмена-Кейлса и критерия Данна (Гланц С., 1999, Реброва О.Ю., 2006). Обработка данных производилась с помощью пакетов программ Microsoft Excel и BioStat 2008.

В **третьей главе** представлены результаты изучения церебропротекторной активности солей ГОМК в сравнении с препаратами сравнения на модели окклюзии общих сонных артерий.

Через 72 часа после моделирования ишемии наибольший шанс выжить по сравнению с группой контрольных животных был у животных, получавших магния и лития оксибутираты в дозе 150 и 200 мг/кг соответственно, а также кавинтон в дозе 3,2 мг/кг. Относительный шанс для этих групп равен $9,3 \pm 1,3$, это означает, что шанс выживания в указанных группах статистически значимо в 9 раз выше, чем у контрольных животных (Таб. 1). В группе животных, получавших натрия оксибутират, фиксировалась более высокая летальность, поэтому относительный шанс у животных выжить составлял менее 6.

Таблица 1 - Летальность животных в условиях окклюзии сонных артерий на фоне однократного профилактического введения исследуемых соединений

Показатель	Контроль-ишемия	Mg ГОМК 150 мг/кг	Na ГОМК 150 мг/кг	Li ГОМК 200 мг/кг	Кавинтон 3,2 мг/кг
Число выживших	6	8	7	8	8
Число погибших	14	2	3	2	2
Шанс выживания	0,43	4,00	2,33	4,00	4,00
Отношение шансов	1	9,3	5,4	9,3	9,3
ОШ ($\pm 95\%$ ДИ)		$9,3 \pm 1,3^*$	$5,4 \pm 1,2$	$9,3 \pm 1,3^*$	$9,3 \pm 1,3^*$

Через 6 часов после ОСА неврологический дефицит во всех группах животных был примерно одинаков, медианы баллов по шкале McGraw находились в интервале 7,0 – 8,0 (Рис.1А). У животных, профилактически получавших соединения магния, натрия и лития оксибутираты, а также препарат кавинтон неврологический дефицит через 72 часа от момента моделирования патологии был значительно ниже, чем у животных контрольной группы (Рис. 1Б). Однако в группах животных, получавших магния оксибутират в дозе 150 мг/кг и лития оксибутират в дозе 200 мг/кг, у большинства животных баллы неврологического дефицита по шкале McGraw были наименьшими и составляли от 5,0 до 5,25 (Рис. 1Б).

При оценке неврологического дефицита по шкале Combs и D'Alecy было также отмечено, что через 6 часов после ОСА неврологический дефицит во всех группах животных был примерно одинаков и находился в интервале (1,0 – 4,0) баллов (Рис. 2А). Через 72 часа после моделирования максимального значения (медиана равная 7 баллам) достигают показатели в двух группах животных, которые получали магния и лития оксибутираты в дозах 150 мг/кг и 200 мг/кг, что говорит и минимальной выраженности моторных нарушений у этих животных среди всех групп (Рис. 2Б). При этом в группе животных, получавших натрия оксибутират и кавинтон, медиана баллов неврологического дефицита составляла 5,0, при этом животные из этой группы обладали более выраженным моторным дефицитом.

В группах животных, которым вводили магния и натрия оксибутираты в дозе 150 мг/кг, лития оксибутират в дозе 150 и 200 мг/кг, а также кавинтон отмечались статистически значимые более высокие параметры ДА в ОП по сравнению с группой животных, получавших пирарцетам, пикамилон, магния сульфат и физиологический раствор при $p < 0,05$ (Таб.2).

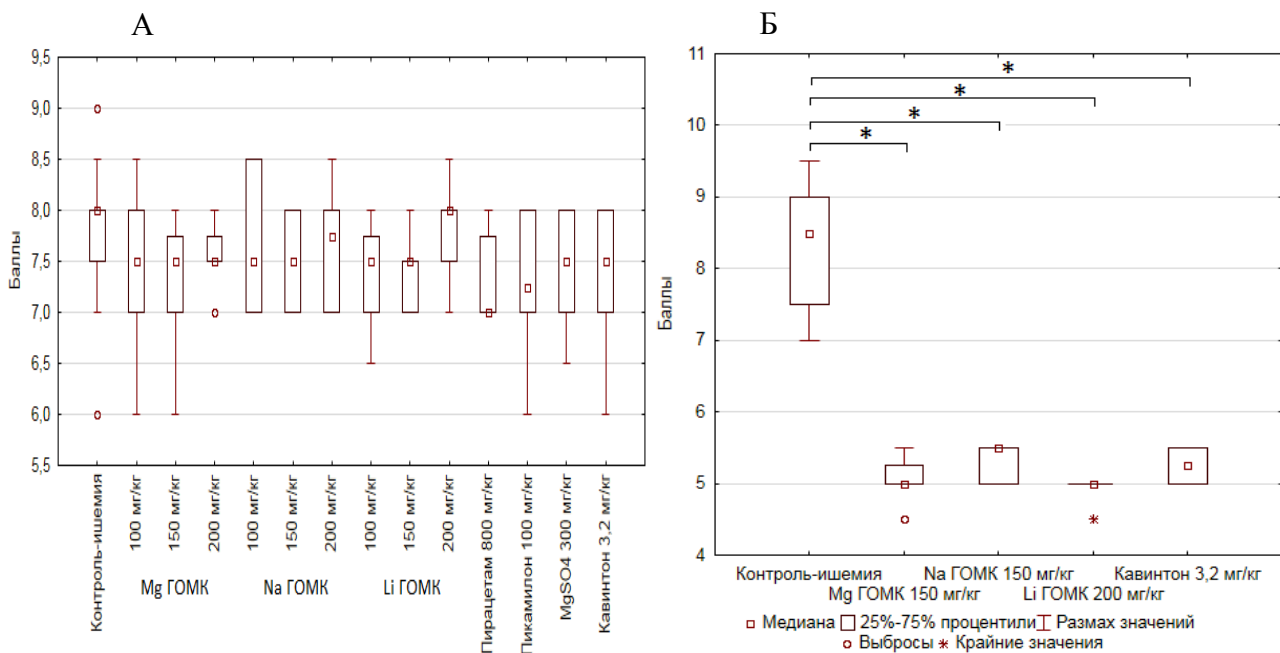


Рис. 1 Выраженность неврологического дефицита по шкале McGraw у животных через 6 (А) и 72 часа (Б) после ОСА, * - $p < 0,05$

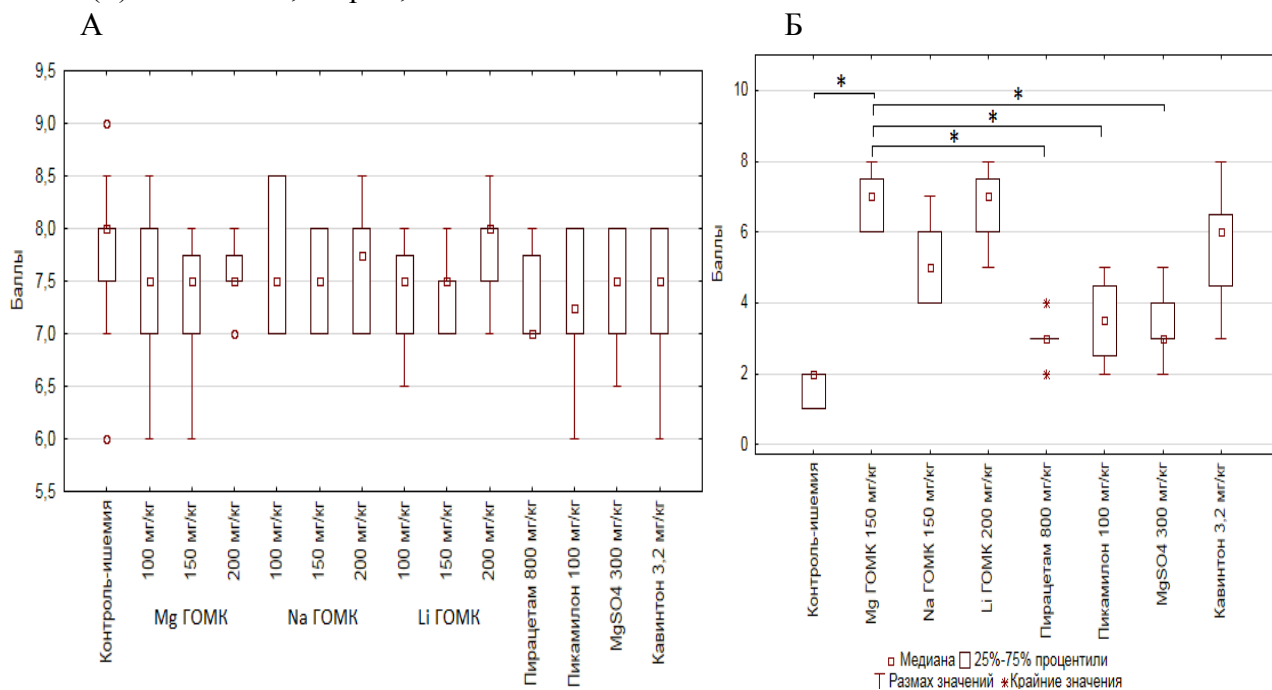


Рис. 2 Выраженность неврологического дефицита по шкале Combs и D`Алесу у животных через 6 (А) и 72 часа (Б) после ОСА, * - $p < 0,05$

Однако, при воспроизведении ТЭИ через 3 суток после моделирования ОСА статистически значимое сохранение памятного следа относительно показателей контрольной группы отмечалось в группах животных, получавших оксибутират магния, и кавинтон, так как животным требовалось меньшее время для решения задачи экстраполяционного избавления по сравнению с животными контрольной группы, а также получавших пикамилон, пирацетам, магния сульфат и натрия оксибутират при $p < 0,05$ (Таб.2), а показатель животных, получавших магния

оксибутират, был также статистически значимо ниже, чем время животных, получавших лития оксибутират в дозе 200 мг/кг.

Таблица 2 - Двигательная и ориентировочно-исследовательская активность в тесте ОП, время решения задачи в ТЭИ при обучении и после необратимой окклюзии общих сонных артерий у крыс

Группы	ОП		ТЭИ	
	Количество пересеченных квадратов животными	Сумма обследованных норок и стоек животных	72 часа, с	7 дней, с
Ложнооперированные	27,4±2,5*	13,1±0,8*	12,2±1,7**	39,4±2,9
Контроль-ишемия	6,0±0,9	3,2±0,5	64,3±6,4#	123,0±11,7#
Mg-ГОМК	100 мг/кг	10,2±1,5	25,4±2,4*#^	82,2±6,9
	150 мг/кг	20,6±1,3*#^	19,1±1,3*#^ %	43,0±3,2*#^
	200 мг/кг	11,2±1,0	21,2±1,9*#^ %	86,3±5,8
Na-ГОМК	100 мг/кг	13,2±1,0	48,2±4,7	59,2±2,7*
	150 мг/кг	17,1±1,3*#^	56,4±2,6	61,4±2,4
	200 мг/кг	12,2±1,2	62,2±2,6	90,0±6,1
Li-ГОМК	100 мг/кг	9,2±1,3	60,8±5,8	94,2±7,4
	150 мг/кг	18,8±2,0*#^	56,2±6,7	94,6±7,3
	200 мг/кг	17,1±2,3*#^	39,0±3,9	52,3±2,1*#^
Пирацетам 800 мг/кг	8,4±1,77	4,6±0,4	55,4±4,5	74,6±2,5
Пикамилон 100 мг/кг	9,3±0,5	4,0±0,4	62,0±2,9	63,5±4,5
Магния сульфат 300мг/кг	7,3±0,7	3,2±0,5	65,5±2,6	71,0±2,3
Кавинтон 3,2 мг/кг	20,1±1,4*#^	9,9±0,9*#	23,8±2,5*#^	48,1±3,4*#^

Обозначения: * - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с ишемизированной группой контрольных животных; & - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей пирацетам и пикамилон; # - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей натрия оксибутират в дозе 150 мг/кг; ^ - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей магния сульфат; % - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей лития оксибутират в дозе 200 мг/кг (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала-Уоллиса, критерий, Данна)

Таким образом, профилактическое введение магния и лития оксибутиратов в дозах 150 и 200 мг/кг соответственно, а также кавинтона статистически значимо уменьшало летальность экспериментальных животных после ишемии головного мозга к 72 часу наблюдения по сравнению с животными контрольной группы. У животных этих групп отмечались менее выраженный неврологический, поведенческий и когнитивный дефицит. Однако, среди солей ГОМК наиболее выраженными антиамнестическими свойствами обладал магния сульфат в дозе 150 мг/кг, статистически значимо превосходя показатели групп животных получавших натрия и лития оксибутираты.

В четвертой главе представлены результаты изучения церебропротекторной активности солей ГОМК в сравнении с препаратами сравнения на модели гравитационной ишемии.

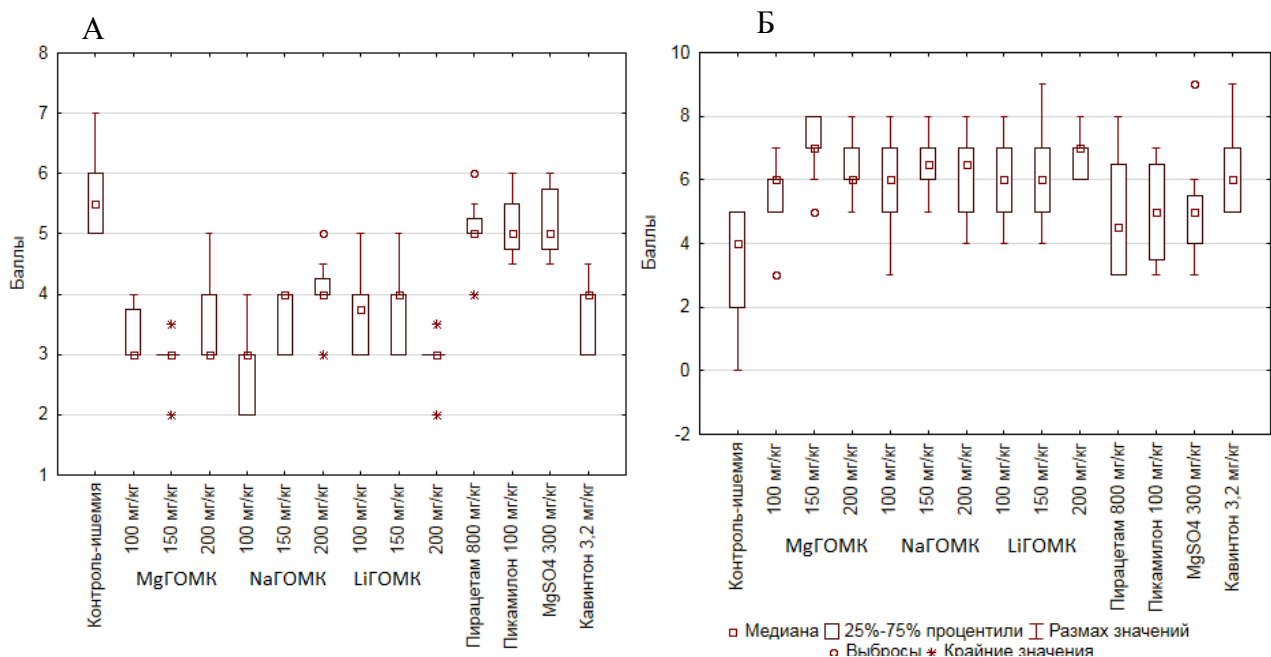


Рис. 3. Выраженность неврологического дефицита по шкале McGraw (А) и Combs (Б) у животных после гравитационных перегрузок.

В группах животных, получавших магния, натрия и лития оксибутираты в дозах 150, 100 и 200 мг/кг соответственно через час после моделирования гравитационных перегрузок были зафиксированы наименьшие баллы по шкале McGraw, 50% значений которых лежали в диапазоне от 2 до 3, что говорит о наличии у животных более легкой неврологической симптоматики (Рис. 3А).

При оценке неврологического дефицита по шкале Combs отмечено, что в группах животных, получавших магния в дозе 150 мг/кг, наблюдались самые высокие значения диапазона баллов, который составлял от 7 до 8 баллов (Рис. 3Б). Таким образом, животные этой группы обладали более выраженными моторными навыками, чем животные контрольной группы.

У животных, профилактически получавших перед моделированием гравитационного воздействия соли оксибутиратов, затем отмечались более высокие показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в ОП. Более высокие показатели были зафиксированы у животных, получавших магния оксибутират в дозе 150 мг/кг и лития оксибутират в дозе 200 мг/кг при $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы, животных, получавших пирацетам, пикамилон и магния сульфат, однако у животных, которым вводили магния оксибутират, отмечались более высокие статистически значимые показатели по сравнению с кавинтоном.

Далее, только у животных, получавших магния оксибутират в дозе 150 мг/кг, отмечалось статистически значимое уменьшение времени решения экстраполяционной задачи избавления в ТЭИ как через 3, так и через 7 суток после моделирования гравитационных перегрузок у животных, по сравнению с контрольной группой, а также пикамилоном, пирацетамом, магния сульфатом, натрия оксибутиратом и кавинтоном.

Таблица 3 - Двигательная и ориентировочно-исследовательская активность в тесте ОП, время решения задачи в ТЭИ при обучении и после гравитационных перегрузок у крыс

Группы	ОП		ТЭИ	
	Количество пересеченных квадратов животными	Сумма обследованных норок и стоек животных	72 часа, с	7 дней, с
Интактные	19,7±1,4*	8,4±0,7*	11,1±1,1*	48,8±3,1*
Контроль-ишемия	3,8±0,3	1,1±0,3	67,5±6,2	129,7±13,4
Mg-ГОМК	100 мг/кг	7,9±1,0	29,4±3,2	87,6±4,4
	150 мг/кг	12,6±1,4* ^{&^%}	20,1±1,4* ^{&^#}	48,1±2,5* ^{&^#%}
	200 мг/кг	7,5±0,8	22,7±2,0* ^{&^#}	96,2±4,1
Na-ГОМК	100 мг/кг	9,9±1,0*	49,9±4,2	68,5±2,4
	150 мг/кг	7,1±0,6	54,9±2,8	71,8±3,8
	200 мг/кг	6,2±0,4	62,0±1,9	95,0±5,8
Li-ГОМК	100 мг/кг	8,0±1,0	61,5±4,1	99,7±5,2
	150 мг/кг	7,1±0,5	59,6±4,4	95,2±4,2
	200 мг/кг	10,6±1,3* ^{&^}	41,9±3,2	49,4±2,2* ^{&^#%}
Пирацетам 800 мг/кг	4,9±0,6	2,6±0,4	52,8±3,6	74,8±1,7
Пикамилон 100 мг/кг	5,2±0,2	2,7±0,4	60,6±2,7	71,8±3,0
Магния сульфат 300мг/кг	4,1±0,8	1,4±0,3	65,7±3,1	72,9±2,2
Кавинтон 3,2 мг/кг	8,0±1,0	3,1±0,4	26,2±2,5* [^]	73,1±2,2

Обозначения: * - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с ишемизированной группой контрольных животных; & - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей пирацетам и пикамилон; # - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей натрия оксибутират в дозе 150 мг/кг; ^ - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей магния сульфат; % - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей кавинтон (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала-Уоллиса, критерий, Данна)

В пятой главе представлены результаты изучения церебропротекторной активности солей ГОМК в сравнении с препаратами сравнения на модели травматического повреждения головного мозга.

На рис. 4А видно, что при оценке неврологического дефицита по шкале Combs и D`Alesu через сутки после моделирования все группы животных, кроме ложнооперированных животных, имеют приблизительно равное значение совокупного показателя от 4 до 5. При оценке моторного дефицита через 7 суток после моделирования травмы мозга у животных, получавших магния оксибутират, отмечались самые высокие значения медианы по шкале Combs, которые были выше, чем у животных, получавших другие исследуемые вещества, и составляли 6 баллов, что говорит о наличии более легких нарушений моторной деятельности (Рис.4Б).

Через 1 сутки после моделирования травмы значения медиан баллов по шкале Garcia у всех групп животных были статистически значимо ниже, чем аналогичный показатель у группы ложнооперированных животных, что связано с нарушением симметрии движений и осязания у животных (Рис. 5А). Через 7 суток после воспроизведения травматического повреждения мозга у животных,

получавших оксидутираты магния и лития, отмечались более высокие показатели по шкале Garcia (диапазон значений составлял 13-15 баллов), чем у животных, получавших натрия оксидутират и кавинтон, что говорит о более выраженном снижении моторной и рецептивной асимметрии у животных этих групп (Рис.5Б).

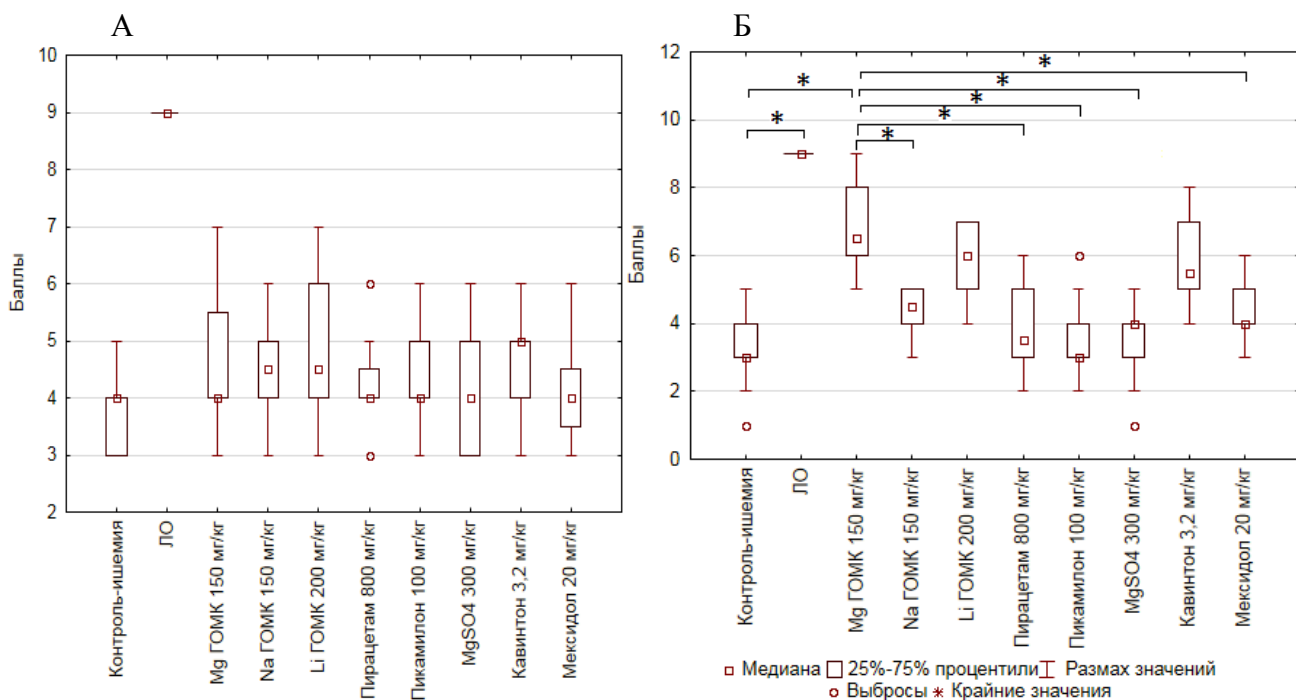


Рис. 4. Выраженность неврологического дефицита по шкале Combs у животных через 1 (А) и 7 (Б) суток после моделирования травмы головного мозга, * - $p < 0,05$

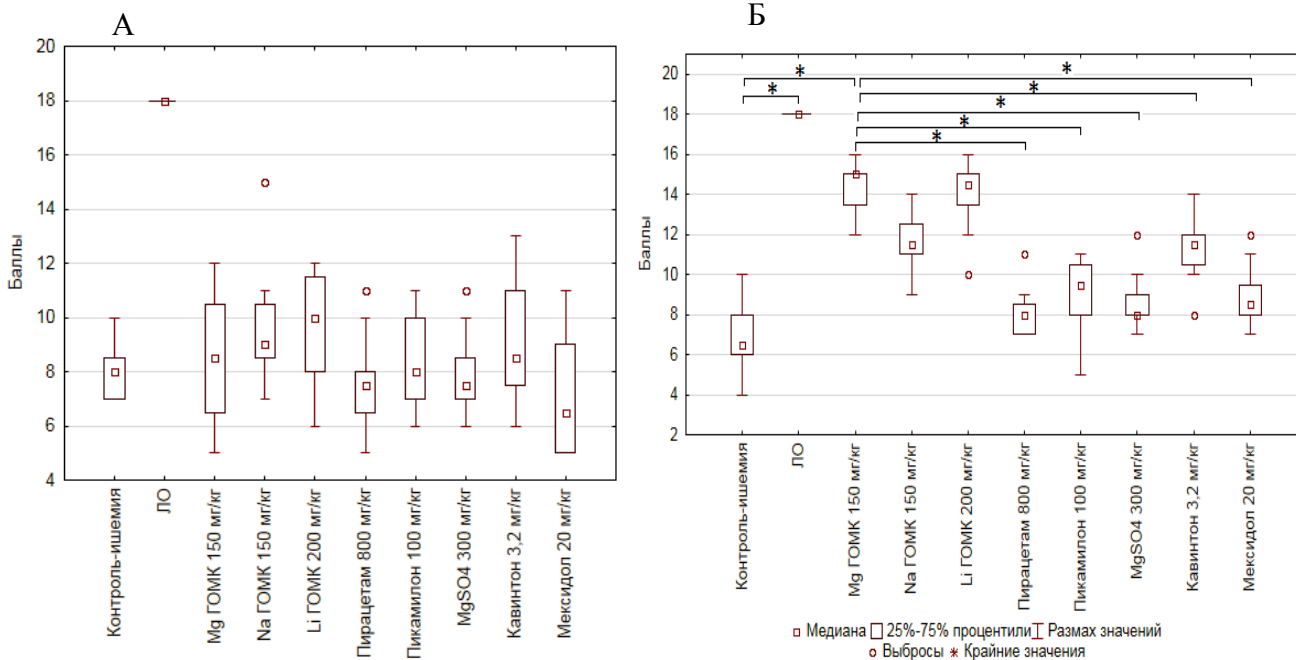


Рис. 5. Выраженность неврологического дефицита по шкале Garcia у животных через 1 (А) и 7 (Б) суток после моделирования травмы головного мозга, * - $p < 0,05$

Через 7 суток после моделирования травмы статистически значимое снижение асимметрии на всех участках дорожки в тесте «сужающаяся дорожка» фиксировалось в группах животных, которым вводили магния, натрия и лития оксидутираты. Препараты сравнения кавинтон и мексидол статистически значимо

снижали моторную асимметрию только при воспроизведении навыка на более простом участке дорожки (Рис. 6).

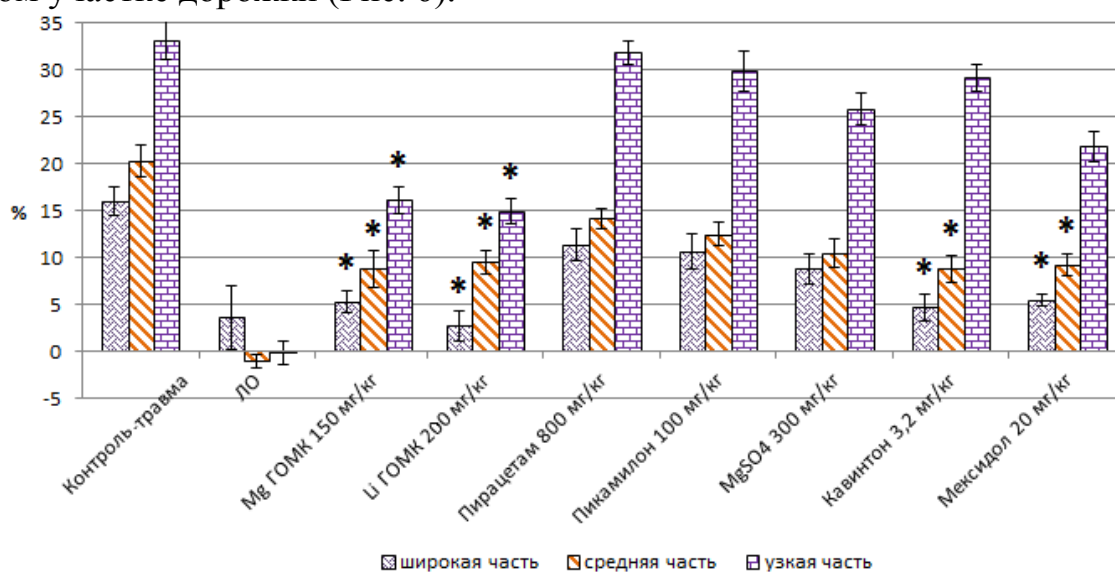


Рис. 6. Показатель моторной асимметрии у животных в тесте «сужающаяся дорожка» на различных участках сужающейся дорожки через 7 суток после моделирования травмы головного мозга, %, * - $p < 0,05$ - различия достоверны по сравнению с ишемизированной группой контрольных животных; (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна)

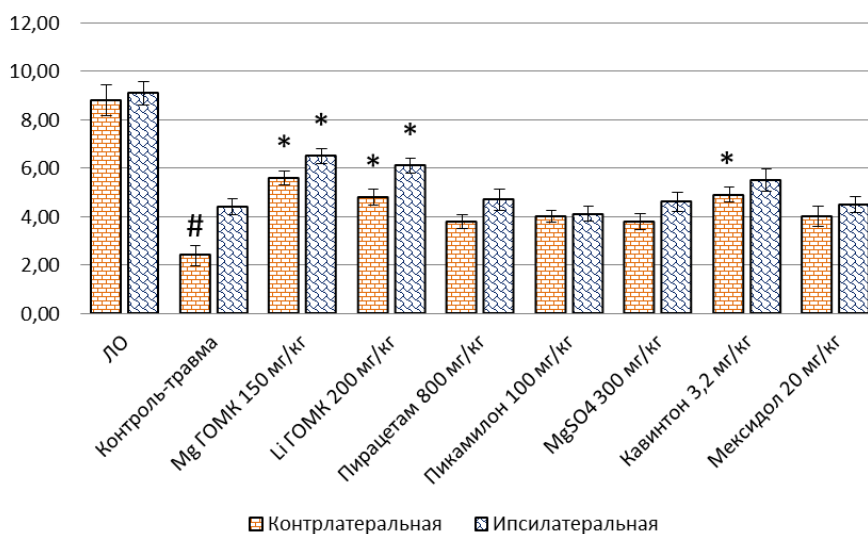


Рис. 7. Количество зерен, собранных животными контралатеральной и ипсилатеральной конечностью через 7 суток после моделирования травмы головного мозга.

Обозначения: * - $p < 0,05$ - различия достоверны по сравнению с ишемизированной группой контрольных животных; # - $p < 0,05$ - различия достоверны по сравнению с показателем для ипсилатеральной конечности (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала-Уоллиса).

При воспроизведении моторных навыков в «тесте-лестница» у животных, которым вводили магния и лития оксибутираты, приводило к статистически значимому повышению количества собранных зерен обеими конечностями в 2,5 раза, чем в контрольной группе животных (Рис. 7).

Таблица 4 - Двигательная и ориентировочно-исследовательская активность в тесте ОП, время решения задачи в ТЭИ при обучении и после травмы головного мозга у крыс

Группы	ОП		ТЭИ	
	Количество пересеченных квадратов животными	Сумма обследованных норок и стоек животных	4 суток	7 суток
Ложнооперированные	15,6±1,7*	6,1±0,4*^	26,7±3,4 *	45,6±4,6*
Контроль-травма	4,4±0,4	1,5±0,2	103,1±6,2	120,2±8,9
Mg-ГОМК 150 мг/кг	11,4±0,7 *^#	4,4±0,5 *	36,9±4,5 *^#	68,2±6,0*^#
Na-ГОМК 150 мг/кг	6,7±0,9	4,2±0,5*	58,0±4,1 *	89,3±5,9
Li-ГОМК 200 мг/кг	10,2±0,8 *^#	5,5±0,3 *	60,2±6,6 *	84,2±6,4
Пирацетам 800 мг/кг	5,3±0,6	2,4±0,3	89,5±7,6	110,9±9,1
Пикамилон 100 мг/кг	5,6±0,7	3,5±0,4	81,5±8,4	110,4±6,7
Магния сульфат 300мг/кг	7,2±0,7	2,6±0,3	86,3±6,9	104,9±6,5
Кавинтон 3,2 мг/кг	10,1±0,7*^#	5,0±0,5 *	65,2±6,5 *	90,2±6,4
Мексидол 20мг/кг	6,7±0,8	3,0±0,4	65,0±8,6 *	102,4±8,0

Обозначения: * - $p < 0,05$ - различия достоверны по сравнению с ишемизированной группой контрольных животных; & - $p < 0,05$ - различия достоверны по сравнению с животными, получавшими кавинтон; # - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей натрия оксibuтират в дозе 150 мг/кг, ^ - $p < 0,05$ - различия достоверны по сравнению с животными, получавшими мексидол (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна)

В тесте ОП в группах животных получавших магния и лития оксibuтираты, а также препарат сравнения кавинтон, показатель ДА животных статистически значимо превышал таковой в группе контрольных животных (Таб. 3). Также статистически значимое повышение ОИА отмечается в группах животных, получавших магния, натрия и лития оксibuтираты, а также препарат кавинтон при $p < 0,05$ (Таб.4).

При воспроизведении ТЭИ как через 4, так и через 7 суток после травмы мозга только в группе животных отмечался более низкий показатель времени решения экстраполяционной задачи избавления, чем у животных контрольной группы, а также получавших кавинтон, мексидол натрия и лития оксibuтират (Таб.4).

Таким образом, лечебное введение магния и лития оксibuтиратов в дозах 150 и 200 мг/кг соответственно уменьшает нарастание тяжелых моторных асимметричных нарушений через 4 и 7 суток после моделирования травматического повреждения головного мозга. Под влиянием указанных соединений снижались нарушения локомоторной, ориентировочно-исследовательской активности. Однако только введение магния оксibuтирата способствовало сохранению памятного следа в ТЭИ, что говорит о наличии у него более выраженного эффекта по сравнению с остальными солями ГОМК. При этом только магния оксibuтират превосходил по церебропротекторной активности

натрия оксibuтират и препараты позитивного контроля, такие как пирацетам, пикамилон, магния сульфат, кавинтон и мексидол.

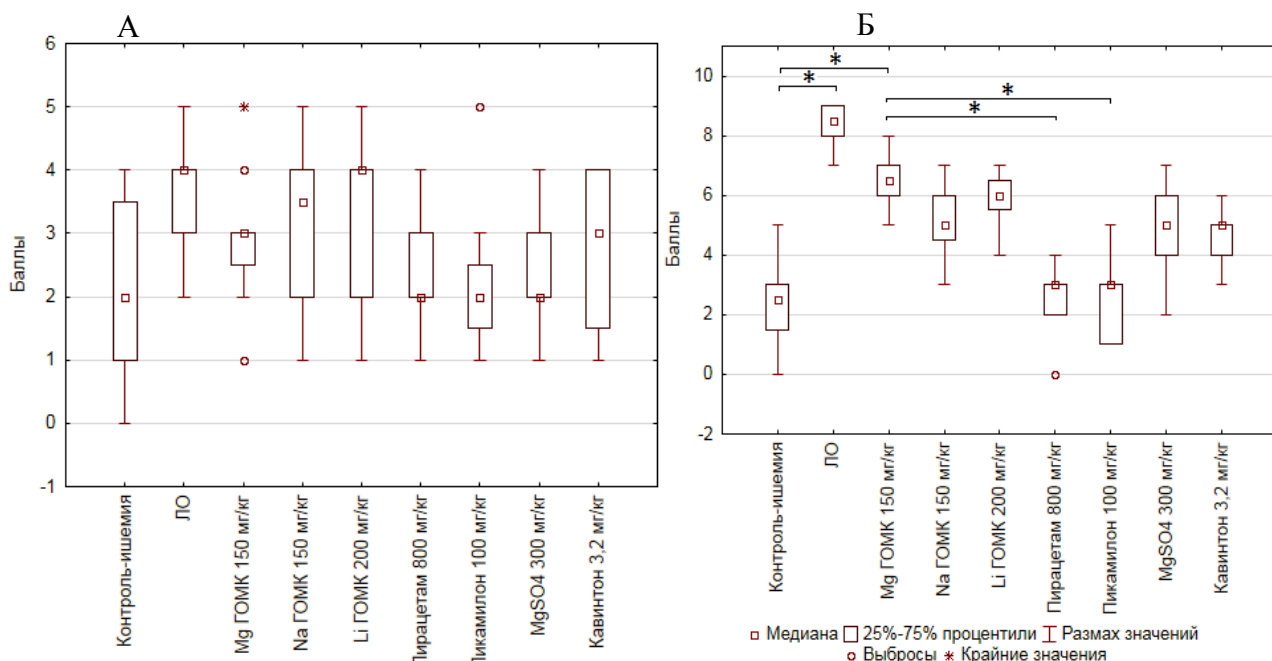


Рис. 8 Выраженность неврологического дефицита по шкале Combs и D'Alecy у животных через 1 (А) и 7 суток (Б) после моделирования ОСМА, * - $p < 0,05$

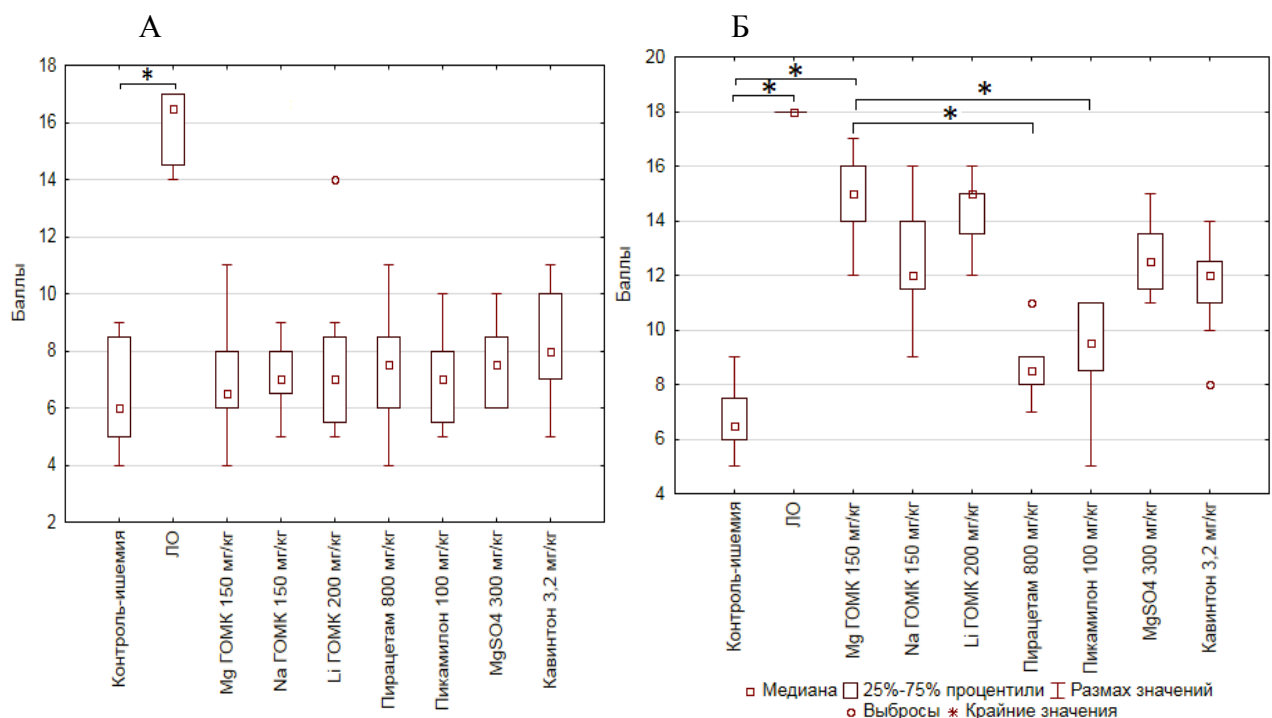


Рис. 9 Выраженность неврологического дефицита по шкале Garcia у животных через 1 (А) и 7 суток (Б) после моделирования ОСМА, * - $p < 0,05$

В **шестой главе** представлены результаты изучения церебропротекторной активности солей ГОМК в сравнении с препаратами сравнения на модели фокальной ишемии на фоне недостаточности половых гормонов.

На рис 8 показана сравнительная картина показателей по шкале Combs через 1 и 7 суток после ОСМА на фоне недостаточности половых гормонов у

животных. Показатели по шкале Combs у всех животных через 1 сутки после моделирования имеют приблизительно одно значение от 2 до 4, при этом происходит перекрытие значений медиан в пределах межквартильного размаха в каждой группе (Рис. 8А). Наибольшее значение диапазона баллов от 6 до 7 через 7 суток после ОСМА были выявлены только в группе животных, получавших магния оксибутират, что говорит о способности этих животных выполнять моторные тесты с улучшением показателей к 7 суткам от момента моделирования. Статистически значимое снижение показателя асимметрии относительно показателей контрольной группы животных на всех участках планки в тесте «сужающаяся дорожка» было зафиксировано в группах животных, получавших магния, и лития оксибутираты при $p < 0,05$ (рис. 10). Так через 7 суток магния оксибутират в дозе 150 мг/кг статистически значимо снижал показатель асимметрии на широком участке до $12,9 \pm 1,6$, на среднем до $26,5 \pm 1,4$, на узком до $32,4 \pm 3,3$ при $p < 0,05$, относительно неконтрольной группы животных.

Курсовое введение соединений магния, лития оксибутиратов приводило к статистически значимому повышению количества зерен, собранных как ипси- так и контрлатеральной стороне повреждения конечностями в «тесте-лесница» относительно животных контрольной группы при $p < 0,05$.

Курсовое лечебное введение соединений магния, натрия, лития оксибутиратов, а также препарата позитивного контроля кавинтона приводило к повышению двигательной ориентировочно-исследовательской активности животных в ОП при $p < 0,05$.

Животные контрольной группы через 7 дней после нанесения повреждения при воспроизведении ТЭИ смогли решить экстраполяционную задачу в среднем через $148,2 \pm 9,2$ секунд, что статистически значимо отличалось от показателей ложнооперированной группы животных ($28,2 \pm 1,6$) при $p < 0,05$. Показатели латентного периода подныривания животных, которым вводили исследуемые соединения составили для магния оксибутирата - $60,3 \pm 4,8$, лития оксибутирата - $69,1 \pm 5,5$, статистически значимо отличались от показателей оперированной контрольной группы при $p < 0,05$. животными через 7 дней после моделирования фокальной ишемии.

В седьмой главе представлены результаты изучения вероятных механизмов церебропротекторной активности солей ГОМК.

Введение солей ГОМК во всех исследуемых дозах приводило к статистически значимому увеличению времени до наступления смерти при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных на моделях нормобарической и гемической гипоксии. Более выраженная, чем у других соединений, противогипоксическая активность была отмечена у магния оксибутирата в дозе 150 мг/кг, так как он увеличивал время при нормобарической гипоксии на 51%, а на модели гемической - на 31%.

При оценке уровня локального мозгового кровотока через 72 часа после ОСА в группе животных, получавших соли ГОМК, интенсивность локального мозгового кровотока была значительно выше относительно наблюдаемого в группах контрольных животных, однако наибольшее среднее значение

интенсивности мозгового кровотока наблюдалось у животных, получавших магния оксидутират. (Рис.11).

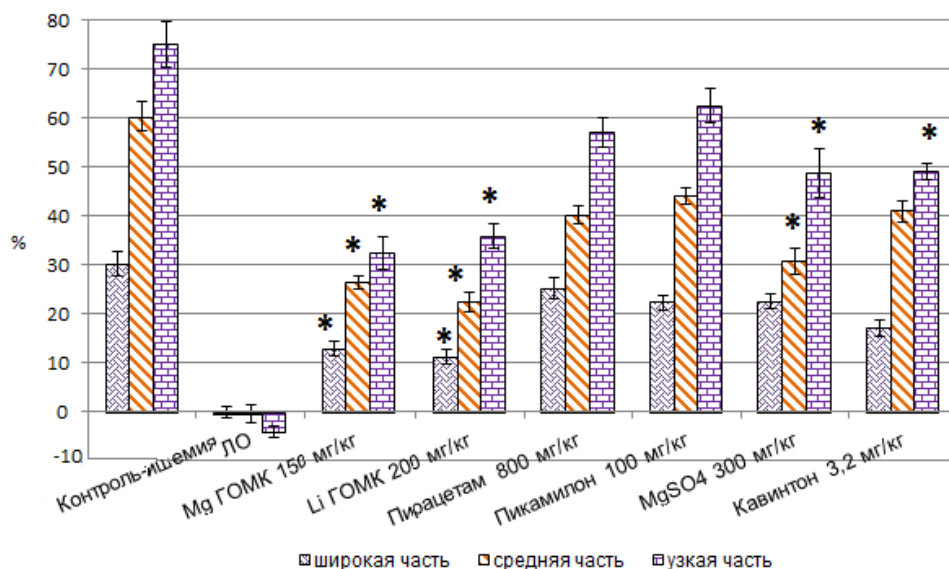


Рис. 10. Процент асимметрии у животных в тесте «сужающаяся дорожка» на различных участках дорожки через 7 суток (Б) после моделирования фокальной ишемии головного мозга на фоне недостаточности половых гормонов у крыс, %. * - $p < 0,05$ - различия достоверны по сравнению с группой ОЭ+ОСМА животных; (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна)

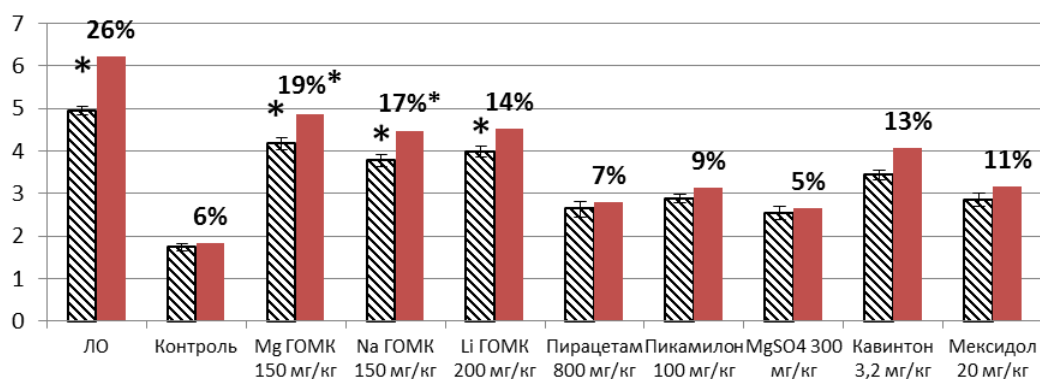


Рис.11. Выраженность прироста локального мозгового кровотока животных после моделирования ОСА головного мозга в ответ на введение ацетилхолина, %

При оценке ЭЗВД после моделирования ОСА статистически значимое более высокое повышение мозгового кровотока фиксировалось в группах, получавших магния и натрия оксидутират, что говорит о снижении выраженности ЭД у этих животных (Рис. 11). На модели травмы мозга было также показано сохранение более выраженной ЭЗВД у животных, получавших курсовое введение оксидутиратов магния, натрия и лития, что говорит о менее выраженной ЭД у этих животных (Рис.12).

Далее была проведена оценка влияния исследуемых соединений на биохимические показатели у животных после моделирования травмы мозга. В

группе животных, получавших магния оксибутират, концентрация ТБК- активных продуктов была статистически значимо ниже на 40% ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. При этом в этой группе животных отмечались статистически значимая относительно контрольных животных повышенная активность каталазы и СОД при $p < 0,05$.

В группе животных, получавших магния оксибутират, отмечались статистически значимо повышенный на 23% уровень утилизация глюкозы мозгом, статистически значимое удлинение активированного-частично тромбопластинового времени на 54,9%, протромбинового времени на 38,5%, и тромбинового времени - на 18,4%.

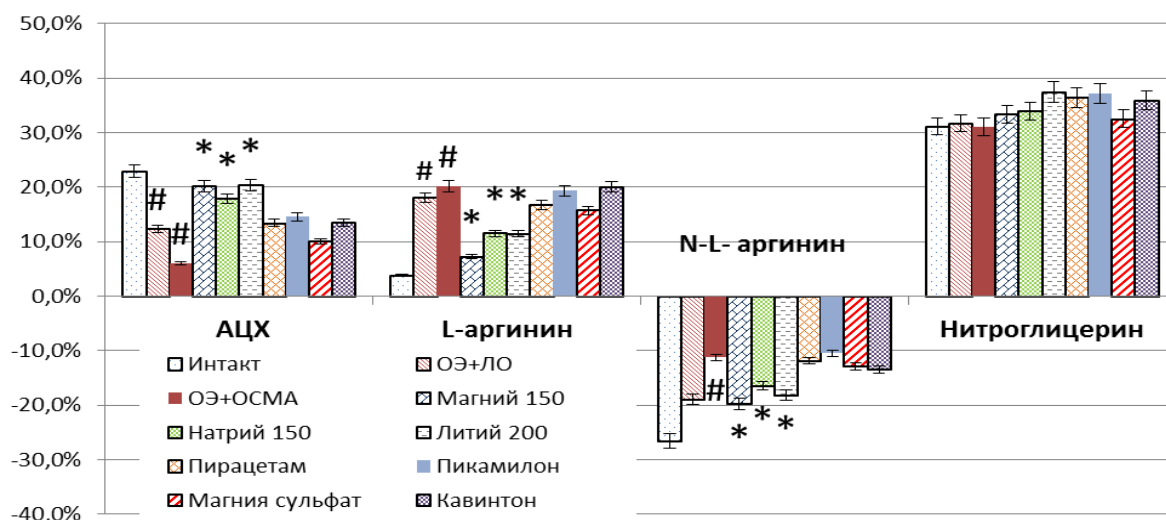


Рис. 12. Изменение уровня мозгового кровотока при введении модификаторов синтеза оксида азота животным с травмой головного мозга * - $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с ишемизированной группой контрольных животных; (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала-Уоллиса, критерий, Данна).

После моделирования ОСА и травмы мозга магния оксибутират статистически значимо уменьшал отек мозга в 2 раза, чем в контрольной группе животных при $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моделирование ишемического и травматического повреждения головного мозга у животных приводило к формированию у животных выраженного неврологического, моторного, поведенческого и когнитивного дефицитов, эндотелиальной дисфункции, а также статистически значимых нарушений антиоксидантной, гемореологической систем и церебрального водного гомеостаза. Магния оксибутират в дозе 150 мг/кг оказывает наиболее выраженное церебропротективное действия при профилактическом и лечебном применении на экспериментальных моделях ишемии и травмы головного мозга, что, вероятно, связано с наличием в молекуле катиона магния, который может выступать в качестве конкурентного антагониста ионов кальция за соответствующие каналы, который, в свою очередь, является ключевым звеном патологических процессов при ишемических состояниях. Ведущим компонентом церебропротективного

действия магния оксибутирата является положительное модулирующее сосудистый тонус действие, противогипоксическая активность, противоотечное действие, способность улучшать ЭЗВД и антитромботическую функцию эндотелия, а также препятствовать нарушениям антиоксидантной системы. Данные полученные нами согласуются с данными исследований сотрудников кафедры фармакологии ВолгГМУ под руководством профессора А.А. Спасова, в которых была отмечена нормализация функции эндотелия, времени тромбообразования, ослабление воспалительных процессов и окислительного стресса у животных при применении магния оксибутирата на фоне гипомagneзиемии у животных.

ВЫВОДЫ

1. Оксибутират магния в дозе 150 мг/кг на моделях неполной, преходящей, фокальной ишемии и травматического повреждения головного мозга оказывал выраженное снижение неврологического, поведенческого, моторного, мнестического дефицита, а также эндотелиальной дисфункции, обладал более выраженным антигипоксическим, на фоне патологии противоотечным и антиоксидантным действием, повышением мозгового кровотока;

2. В группах животных, получавших однократно профилактически оксибутираты магния и лития в дозах 150 мг/кг и 200 мг/кг, а также препарат сравнения кавинтон, через 72 часа после окклюзии сонных артерий выживаемость была на 50% больше, а неврологический дефицит у животных, получавших магния и лития оксибутираты, по шкалам McGraw, а также Combs и D`Alecy был статистически значимо ниже на 3,5 и 5,5 баллов соответственно, чем в контрольной группе животных. При этом показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в группе животных, получавших магния оксибутират, были статистически значимо выше, а время решения задачи в ТЭИ статистически значимо ниже по сравнению с группой контрольных животных, а также получавших натрия оксибутират и другие препараты сравнения;

3. У животных, подвергшихся обратимой 5-минутной ишемии, создаваемой, путем гравитации в кранио-каудальном векторе и предварительно получавших магния оксибутират, неврологический, поведенческий и мнестический дефицит был статистически значимо ниже, чем у животных, получавших физиологический раствор и другие препараты сравнения.

4. У животных через 4 и 7 суток после травматического повреждения головного мозга только при лечебном применении магния и лития оксибутиратов отмечался более низкий моторный дефицит по шкалам Combs и Garcia на 4 и 8 баллов соответственно, а в тестах «сужающейся дорожки» и «лестнице» более низкий показатель асимметрии, чем в контрольной группе животных;

5. На 7 сутки после моделирования фокальной ишемии на фоне недостаточности половых гормонов у животных, получавших лечебное введение соединений магния и лития оксибутиратов, наблюдались статистически значимо более низкие баллы неврологического дефицита по шкалам Combs и Garcia по

сравнению с контрольной группой, а также с животными, получавшими все препараты сравнения.

6. Оксibuтират магния в дозе 150 мг/кг оказывал выраженные антигипоксическое действие при нормобарической и гемической гипоксии, статистически значимо увеличивая продолжительность жизни животных на 50%, и превосходил по этому виду активности препараты сравнения кавинтон, пирацетам, магния сульфат и пикамилон.

7. Лечебное введение оксibuтирата магния после моделирования травматического повреждения головного мозга отмечались более высокие показатели мозгового кровотока, эндотелийзависимой вазодилатации, утилизации глюкозы мозгом, активности СОД и каталазы, и более низкие показатели накопления ТБК-активных продуктов, чем у животных контрольной группы и получавших препараты сравнения.

8. На моделях ишемического и травматического повреждения головного мозга наблюдалось выраженное противоотечное действие оксibuтиратов магния. Его введение снижало выраженность отека в среднем в 2 раза по сравнению с показателями контрольной группы животных.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные свидетельствуют о выраженном нейропротективном действии оксibuтирата магния на моделях ишемического и травматического повреждения головного мозга при его профилактическом и лечебном применении, что говорит о перспективности разработки на его основе лекарственного средства для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и травм головного мозга;

2. Высокая церебропротективная активность солей гамма-оксимасляной кислоты позволяет рекомендовать химикам-синтетикам и фармакологам продолжить поиск среди ее производных новых веществ с высоким терапевтическим потенциалом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Куркин Д.В. Влияние фенибута и его нового производного - соединения РГПУ-189 на выживаемость и неврологический статус животных при ишемии головного мозга / Д.В. Куркин, **А.А. Литвинов**, М.Н. Багметов, Д.А. Бакулин // 2-ой Всероссийский научно-практический семинар для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии», Волгоград – 2010. – С.95-96.

2. Куркин Д. В. Изучение влияния нового производного ГАМК РГПУ-189 на выживаемость животных при экспериментальной ишемии головного мозга / Д. В. Куркин, **А. А. Литвинов**, Е. В. Волотова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 69-ой открытой научно-практической конференция молодых учёных и студентов с международным участием – Волгоград: Изд-во ВолГМУ. – 2011. – С.199.

3. Волотова Е.В. Церебропротективное действие производных ГАМК при острой ишемии головного мозга крыс / Е.В. Волотова, И.Н. Тюренков, Д.В. Куркин, **А.А.Литвинов** // Вестник ВолгГМУ – 2011. – №2. – С.72-75.

4. **Литвинов А.А.** Влияние производных гамма-амино- и оксимасляной кислот на когнитивные функции у животных, перенесших глобальную церебральную ишемию /А.А. Литвинов, Д.В. Куркин, Е.В.Волотова // 3-й Всероссийский научно-практический семинар для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии», Волгоград – 2011. – С. 46-47.
5. Тюренков И.Н. Влияния фенибута и его композиции с никотиновой кислотой на гемостаз крыс с ишемией головного мозга /И.Н. Тюренков, Е.В. Волотова, Д.В. Куркин, **А.А. Литвинов**, А.С. Тарасов// Эксперимент. и клин. фарм. – 2012. – №4. – С.10-12.
6. Куркин Д.В. Исследование церебропротекторной и противогипоксической активности производных γ -окси- и γ -аминомасляных кислот / Д.В. Куркин, Е.В. Волотова, **А.А. Литвинов**, Д.А. Бакулин, А.А.Озеров // Сибирского медицинского журнала (Иркутск). – 2012. – №4. – С.107-109.
7. Куркин Д.В. Церебропротекторная активность производных гамма-окси- и гамма-аминомасляной кислот при нарушениях мозгового кровообращения / Д.В. Куркин, **А.А.Литвинов** //Казань IV Съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» 18-21 сентября 2012. – Казань 2012. – С. 113-114.
8. **Литвинов А.А.** Изучение влияние производных гамма-амино и оксимасляной кислоты на выраженность отека мозговой ткани при острых нарушениях мозгового кровообращения у экспериментальных животных /А.А. Литвинов, Е.В. Волотова, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин //4-й Всероссийский научно-практический семинар для молодых ученых «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», Волгоград – 2012. – С.116-117.
9. Тюренков И.Н. Влияние различных композиций фенибута с органическими кислотами на неврологический, когнитивный и поведенческий дефицит у крыс при фокальной ишемии головного мозга /И.Н. Тюренков, Д.В. Куркин, Е.В. Волотова, **А.А. Литвинов**, Д.А. Бакулин//Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №8. – С. 61-63.
10. **Литвинов А.А.** Анализ последствий ишемического поражения головного мозга животных, вызванного воздействием центробежного ускорения в кранио-каудальном векторе на фоне однократного введения производных γ -амино- и γ -оксимасляной кислоты/ А.А.Литвинов, Д.В. Куркин, Е.В. Волотова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т.4. – С.179-183.
11. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., **Литвинов А.А.** Изучение нейропротективного действия производных ГАМК и ГОМК при острой черепно-мозговой травме у крыс// Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, Спецвыпуск. – С.141.
12. **Литвинов А.А.**, Куркин Д.В. Нейропротекторные свойства солей гамма-оксимасляной кислоты при ишемическом повреждении головного мозга у крыс// Вестник ВолГМУ: приложение (Материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств»). – 2014. – С. 68-69.

Список сокращений:

АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время

ГОМК - гамма-оксимасляная кислота

ЛО – ложноперированные животные

ОП – открытое поле

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – окклюзия общих сонных артерий

ОСМА – окклюзия средней мозговой артерий

ПВ – протромбиновое время

СОД - супероксиддисмутаза

ТБК - тиобарбитуровая кислота

ТВ – тромбиновое время

ТЭИ – тест экстраполяционного избавления

УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания

ЭЗВД - эндотелио-зависимая вазодилатация