

УДК 616.8-001:615.217.34
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11369

ОЦЕНКА АНТИАМНЕСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В УСЛОВИЯХ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ

Т.Ф. Слободенюк

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Россия

e-mail: slobod08@mail.ru

Цель. Оценить особенности влияния ноотропных средств на когнитивные процессы у животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой в условиях нормобарической гипоксической тренировки.

Материалы и методы. Исследования выполнены на белых лабораторных мышах массой 20–30 г. Контактную черепно-мозговую травму (ЧМТ) наносили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг внутривентрикулярно) путем свободного падения груза массой 1,5 г на голову животного с фиксированной высоты 1 м. Применяемая в работе модель экспериментальной ЧМТ соответствует сотрясению головного мозга. Нормобарическую гипоксическую тренировку осуществляли со 2-го по 12-й день посттравматического периода по 9 циклов подряд, используя гермокамеру объемом 250 мл. Один цикл состоял из дыхания нормобарической гипоксической смесью в гермокамере в течение 15 мин с последующим пятиминутным дыханием атмосферным воздухом. Ноотропные средства вводили за 30 мин до проведения нормобарической гипоксической тренировки. Исследовали антиамнестические свойства пирацетама, нооглютила, пантогамы, изонитрозина. Для оценки состояния когнитивных функций у экспериментальных животных использовали методику условной реакции активного избегания.

Результаты. Нооглютил и изонитрозин нормализуют функционирование механизмов становления и упрочения адаптивного навыка активного избегания у животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой, пирацетам и пантогам оказывают слабое протективное влияние. Пантогам и изонитрозин восстанавливают воспроизведение выработанных навыков из краткосрочной памяти, нооглютил – из краткосрочной и долгосрочной памяти. Изолированная нормобарическая гипоксическая тренировка не нормализует когнитивные функции у травмированных животных. У животных с ЧМТ гипоксическая тренировка, применяемая совместно с нооглютилом и изонитрозином, усиливает ноостимулирующие свойства этих средств.

Заключение. Совместное применение нормобарической гипоксической тренировки с нооглютилом и изонитрозином создает дополнительные возможности для ликвидации нарушений мнестических функций в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: экспериментальная черепно-мозговая травма, пирацетам, нооглютил, пантогам, изонитрозин, нормобарическая гипоксическая тренировка, условная реакция активного избегания.

Введение. Одной из важнейших проблем медицины как в нашей стране, так и во всем мире является травматизм. Ведущее место в структуре травматизма по тяжести медико-социальных последствий в настоящее время принадлежит черепно-мозговой травме (ЧМТ). Это обусловлено частотой ее распространения до 2–4 случаев на 1000 чел. населения [1], летальностью от тяжелой ЧМТ до 60–80 % и более [2], стойкой утратой трудо-

способности, экономическим ущербом для семьи, общества и государства в целом.

Согласно современным представлениям, тяжесть и объем повреждений мозга при нейротравме определяются не только первичным травматическим ударом, но и в большей степени влиянием на нервную ткань факторов вторичного повреждения мозга (ВПМ), от степени развития которых зависят клинический прогноз и отдаленные исходы ЧМТ.

К факторам ВМП относят артериальную гипотензию, внутричерепную гипертензию, гипоксию тканей мозга, церебральный вазоспазм с развитием ишемии, судороги, гипертермию и др. [3]. Повреждающие факторы способствуют развитию посттравматического синдрома, который проявляется расстройством сна, головной болью, головокружением, апатией, депрессией, тревогой, а также нарушением когнитивных функций [4]. Вместе с тем развитие адаптивных реакций является главным индикатором восстановления нервно-психического гомеостаза при черепно-мозговой травме. Поэтому изменения когнитивного поведения в посттравматическом периоде могут указывать как на возникновение когнитивных дефектов, так и на состояние адаптивных процессов в ЦНС.

При травмах мозга не выработано эффективной стратегии фармакотерапии, способствующей восстановлению регулирующих функций. Трудности в решении этой задачи связаны с многообразием патогенетических факторов, приводящих к развитию гипоксии, ишемии, прогрессирующего отека мозга, грубых нарушений обмена нейромедиаторов, липопероксидации, ионного гомеостаза и других процессов. В остром периоде травмы применяют нейропротекторы с нейрометаболическим, вазоактивным, противовоспалительным и антиконвульсивным действием. По мнению ряда авторов, нет убедительных доказательств, что нейропротекторы с тем или иным механизмом действия улучшают неврологические исходы у пострадавших с травмой мозга [3, 5]. Следовательно, актуальной задачей является поиск новых подходов к нейропротекторной терапии травмы мозга. В этом плане может быть перспективно применение нормобарической гипоксической тренировки (ГТ), способной положительно влиять на адаптивные реакции организма. Известно, что ГТ повышает резистентность организма при различных заболеваниях [6–11]. Одним из механизмов этого может быть активация эндогенных регуляторов саногенетических процессов.

Цель исследования. Оценить особенности влияния ноотропных средств на когнитивные процессы у животных с эксперимен-

тальной черепно-мозговой травмой в условиях нормобарической гипоксической тренировки.

Материалы и методы. Исследования выполнены на половозрелых белых лабораторных мышах массой 20–30 г. Эксперименты проводились 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 Минздрава России № 267 от 19.06.2003.

Лабораторные животные были распределены по группам: интактная, контрольная (животные после черепно-мозговой травмы), опытная (животные, которым со 2-х по 12-е сут от момента нанесения черепно-мозгового повреждения либо вводили ноотропные средства, либо проводили гипоксическую тренировку, либо применяли ноотропные средства совместно с гипоксической тренировкой).

В настоящей работе были исследованы антиамнестические свойства ноотропных средств с разными нейрохимическими механизмами действия: пирацетам (200 мг/кг) и нооглютил (100 мг/кг) – позитивные модуляторы АМРА-рецепторов; пантогам (100 мг/кг) – стимулятор ГАМК_B-рецепторов; изонитрозин (40 мг/кг) – ноотроп с холинергическим механизмом действия [12].

Травматическое повреждение головного мозга в эксперименте проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг внутривенно) с использованием модифицированного метода Аллена [3]. Контактную ЧМТ наносили путем падения на «ударник» груза массой 1,5 г в вертикальной трубке с высоты 1,0 м. Повреждения костей черепа и сенсомоторной области мозга осуществляли симметрично с обеих сторон. Применяемая в работе модель экспериментальной ЧМТ соответствует сотрясению головного мозга (обычно в чистом виде встречается у 70 % пострадавших с ЧМТ), когда патоморфологические изменения обычно отмечаются на клеточно-субклеточном уровне и макроанатомическая патология отсутствует.

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

Ноотропные средства вводили за 30 мин до проведения ГТ.

Для оценки состояния когнитивных функций у экспериментальных животных использовали стандартную методику условной реакции активного избегания (УРАИ). Эффекты ноотропов и гипоксической тренировки оценивали по времени обучения и количеству проб, затраченных на выработку первой правильно выполненной реакции, а также числу проб, затраченных на достижение критерия обучения.

Состояние кратковременной и долговременной памяти оценивали по показателям отсроченного воспроизведения выработанных

реакций через 1 ч (кратковременная память) и 7 сут (долговременная память), предъявляя животным по 10 условных стимулов [13].

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

Результаты и обсуждение. Первоначально была проведена оценка влияния черепно-мозговой травмы на выработку условной реакции активного избегания в интактной и контрольной группах животных. В посттравматическом периоде наблюдалось значимое изменение динамики обучения УРАИ у мышей (табл. 1).

Становление адаптивного навыка у животных, которое оценивали по числу попыток, необходимых для выработки первого правильного условного ответа, происходило позже на 84 % ($p < 0,05$). Для упрочения рефлекса, т.е. достижения критерия обучения УРАИ, требовалось на 89 % попыток больше, чем в интактной группе. Время поиска безопасного отсека в трех первых пробах сеанса обучения достоверно не отличалось от показателей интактных животных.

Таблица 1

**Влияние ноотропов на выработку УРАИ
у мышей с черепно-мозговой травмой ($M \pm m$)**

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/кг	Время поиска в трех первых пробах, с	Число попыток до первой правильной	Число попыток до критерия обучения
Интактная группа, n=13	-	59,80±2,51	6,60±0,64	13,20±1,35
Контрольная группа (мыши с ЧМТ), n=11	-	64,50±1,31	12,20±0,24 [#]	25,00±0,19 [#]
ЧМТ+пирацетам, n=10	200	65,60±1,35	11,30±0,68	20,90±0,62*
ЧМТ+нооглютил, n=10	100	68,90±0,49	8,20±0,89*	16,50±1,65*
ЧМТ+пантогам, n=10	100	109,40±1,46*	9,00±0,79*	20,20±0,75*
ЧМТ+изонитрозин, n=11	40	60,40±1,15	8,10±0,43*	16,90±0,58*

Примечание. # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при $p < 0,05$;
* – значимость различий показателей контрольной и опытной (мыши после ЧМТ+ноотропы) групп при $p < 0,05$.

В следующей серии опытов проведен анализ действия ноотропных средств на выработку условной реакции активного избегания. Эталонный препарат пиррацетам проявлял слабый стимулирующий эффект (табл. 1). Препарат не изменял скорость приобретения первого правильного ответа. Вместе с тем пиррацетам уменьшал на 16,4 % количество проб, необходимых для упрочения адаптивных ответов до критерия обучения у животных с ЧМТ ($p < 0,05$). Экспериментально показано, что курсовое введение нооглютила и изонитрозина оказывало более выраженное действие. Этим группам животных требовалось примерно на 33 % меньше проб, чтобы выполнить первое избегание в ответ на звуковой сигнал в лабиринте. Кроме того, наблюдалось сокращение на 34 и 32,4 % ($p < 0,05$) соответственно числа проб, необходимых для достижения критерия обучения.

Пантогам увеличивал по отношению к контролю время поисковых действий в пер-

вых трех пробах почти в 2 раза, а скорость обучения адаптивной реакции до критерия под действием пантогама у травмированных мышей уменьшалась всего на 19,2 % ($p < 0,05$).

В следующей серии экспериментов прослежена динамика воспроизведения условной реакции активного избегания в различные сроки после обучения (табл. 2). Полученные результаты показали, что в группе животных с черепно-мозговой травмой показатель воспроизведения через 1 ч составил $60,90 \pm 0,49$ %, через 7 сут – $37,90 \pm 1,06$ %, что на 30,4 и 32,3 % меньше, чем у интактных животных. При этом относительное количество мышей, достигших критерия припоминания (не менее семи правильных реакций в десяти пробах), через 1 ч после обучения составило 72,7 %, к 7-м сут уменьшилось до 18,3 %. В интактной группе данный показатель был равен 100 и 80 % соответственно.

Таблица 2

Влияние ноотропов на воспроизведение УРАИ у мышей с черепно-мозговой травмой ($M \pm m$)

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/кг	Показатели воспроизведения условной реакции активного избегания, %	
		1-й ч	7-е сут
Интактная группа, n=13	-	91,30 \pm 1,92	70,20 \pm 1,91
Контрольная группа (мышь с ЧМТ), n=11	-	60,90 \pm 0,49 [#]	37,90 \pm 1,06 [#]
ЧМТ+пиррацетам, n=10	200	72,30 \pm 1,33	58,80 \pm 1,20*
ЧМТ+нооглютил, n=10	100	80,00 \pm 0,48*	61,90 \pm 0,56*
ЧМТ+пантогам, n=10	100	83,30 \pm 1,53*	42,20 \pm 1,09
ЧМТ+изонитрозин, n=11	40	81,80 \pm 1,07*	38,90 \pm 0,62

Примечание. # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при $p < 0,05$; * – значимость различий показателей контрольной и опытной (мышь после ЧМТ+ноотропы) групп при $p < 0,05$.

Сравнительная оценка динамики отсроченного воспроизведения УРАИ выявила различный фармакологический профиль препаратов (табл. 2). Согласно данным, полученным при тестировании сохранения памятного следа УРАИ через 1 ч от момента обучения, показатель воспроизведения на фоне

пиррацетама достоверно не отличался от контрольной группы, через 7 сут превышал контрольные результаты на 20,9 % ($p < 0,05$). Нооглютил проявлял значимое протекторное действие на процессы памяти у животных в посттравматическом периоде. Так, нооглютил устранял амнезию УРАИ у мышей и че-

рез 1 ч, и через неделю, достоверно увеличивая показатели отсроченного воспроизведения на 19,1 и 24 % соответственно.

Курсовое введение изонитрозина и пантогама восстанавливало воспроизведение УРАИ через 1 ч после обучения до $81,80 \pm 1,07$ и $83,30 \pm 1,53$ % соответственно. При этом все животные из анализируемых экспериментальных групп достигали критерия воспроизведения – не менее 7 правильно выполненных

реакций. При тестировании через неделю не зафиксировано протекторного действия этих препаратов.

В следующей серии опытов было установлено, что изолированная нормобарическая гипоксическая тренировка, применяемая у мышей в посттравматическом периоде, не оказала стимулирующего эффекта на процессы памяти (табл. 3, 4).

Таблица 3

Влияние гипоксической тренировки и ноотропов на выработку УРАИ у мышей после черепно-мозговой травмы ($M \pm m$)

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/ кг	Время поиска в трех первых пробах, с	Число попыток до первой правильной	Число попыток до критерия обучения
Интактная группа, n=13	-	$59,80 \pm 2,51$	$6,60 \pm 0,64$	$13,20 \pm 1,35$
Контрольная группа (ЧМТ), n=11	-	$64,50 \pm 1,31$	$12,20 \pm 0,24^{\#}$	$25,00 \pm 0,19^{\#}$
ЧМТ+ГТ, n=11	-	$72,80 \pm 1,48$	$11,40 \pm 1,97$	$22,40 \pm 1,44$
ЧМТ+ГТ+пирацетам, n=10	200	$72,40 \pm 1,60$	$10,10 \pm 1,07$	$20,00 \pm 1,01^*$
ЧМТ+ГТ+нооглютил, n=10	100	$73,30 \pm 2,01$	$6,80 \pm 0,83^*$	$12,90 \pm 0,98^*$
ЧМТ+ГТ+пантогам, n=13	100	$110,30 \pm 1,30^*$	$9,40 \pm 0,84$	$20,40 \pm 0,96^*$
ЧМТ+ГТ+изонитрозин, n=12	40	$58,90 \pm 1,77$	$5,90 \pm 0,29^*$	$11,20 \pm 0,39^*$

Примечание. # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при $p < 0,05$; * – значимость различий показателей контрольной и опытных (мыши после ЧМТ+ГТ либо мыши после ЧМТ+ГТ+ноотропы) групп при $p < 0,05$.

Задача следующего этапа экспериментов состояла в исследовании особенностей действия нормобарической ГТ в комбинации с ноотропными средствами на процесс приобретения адаптивных навыков у животных в посттравматический период.

В отношении коррекции когнитивных функций, нарушенных черепно-мозговой травмой, представляют интерес результаты комбинированного применения нормобарической ГТ с изонитрозином и нооглютилом. В этих экспериментальных группах животные быстрее достигали критерия обучения УРАИ, затрачивая на 55,2 и 48,4 % соответственно меньше проб, чем в группе контроля, и на 51,6 и 44,3 % меньше проб, чтобы выполнить первую правильную реакцию в ответ на звуковой сигнал (табл. 3).

Комбинированное применение изонитрозина с ГТ улучшало процесс сохранения памятного следа в кратковременной памяти, а нооглютила – в кратковременной и долговременной, восстанавливая показатели воспроизведения УРАИ до уровня интактных животных (табл. 4). Вместе с тем после курсового применения пирацетама и пантогама в условиях гипоксической тренировки показатели выработки и воспроизведения оборонительного навыка не отличались от показателей изолированного использования этих препаратов.

Таким образом, экспериментально была выявлена возможность стимуляции процесса обучения поведенческим реакциям у животных с ЧМТ под влиянием психометаболических стимуляторов и нормобарической ги-

поксической тренировки. При обучении УРАИ определены четкие различия в действии препаратов. Применение нооглютила и изонитрозина совместно с нормобарической ГТ в наибольшей степени повлияло на выработку навыка активного избегания на основе дифференцировки звуковых стимулов. На фоне введения этих препаратов в условиях

ГТ количество проб, необходимых для достижения критерия обучения, и время обучения восстанавливались до уровня интактных животных. По способности восстанавливать выработку условно-рефлекторных навыков, нарушенную ЧМТ, нооглютил и изонитрозин превосходили эффекты препарата сравнения пираретама.

Таблица 4

Влияние гипоксической тренировки и ноотропов на воспроизведение УРАИ у мышей с черепно-мозговой травмой (M±m)

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/кг	Показатели воспроизведения реакции активного избегания, %	
		1-й ч	7-е сут
Интактная группа, n=13	-	91,30±1,92	70,20±1,91
Контрольная группа (ЧМТ), n=11	-	60,90±0,49 [#]	37,90±1,06 [#]
ЧМТ+ГТ, n=11	-	65,30±2,05	43,10±1,07
ЧМТ+ГТ+пираретам, n=10	200	76,60±1,99	65,60±1,60*
ЧМТ+ГТ+нооглютил, n=10	100	92,00±0,16*	74,40±1,77*
ЧМТ+ГТ+пантогам, n=13	100	93,80±1,31*	41,70±1,14
ЧМТ+ГТ+изонитрозин, n=12	40	91,30±1,89*	42,80±1,38

Примечание. # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при $p < 0,05$; * – значимость различий показателей контрольной и опытных (мыши после ЧМТ+ГТ либо мыши после ЧМТ+ГТ+ноотропы) групп при $p < 0,05$.

Пантогам слабо повлиял на процесс приобретения УРАИ. Препарат существенно увеличивал время поисковых реакций и общее время обучения УРАИ. Это, вероятно, связано с тем, что пантогам, являясь ГАМК-миметическим средством, угнетает двигательную активность, реакции на боль и уменьшает чувство страха [3].

Фармакологическая стимуляция обучения сопровождается образованием новых функциональных систем на основе метаболических и нейрохимических изменений. Ноотропные средства, активируя биоэнергетику и пластический обмен нейронов, способны восстанавливать обучение независимо от характера повреждения интеллекта. Однако специфика действия препаратов зависит от механизмов их влияния на синаптическую передачу. Синаптические медиаторные механизмы обучения и памяти формируют ан-

самбли нейронов в различных структурах мозга с постоянной системой активированных синапсов, где информация перерабатывается и затем кодируется этой системой межнейронных связей.

Ионотропные глутаматергические рецепторы играют одну из ключевых ролей среди возбуждающих синаптических механизмов. Нооглютил является позитивным модулятором AMPA-рецепторов. Он вызывает усиление возбуждающего постсинаптического потенциала, генерируемого AMPA, и замедляет деактивацию AMPA-рецепторов мембран нейронов, что повышает скорость обучения адаптивным реакциям [14].

Большое значение в организации когнитивного поведения принадлежит холинергическим механизмам. Изонитрозин, угнетая на 10–12 % активность ацетилхолинэстеразы мозга, способствует холинергической пере-

даче и восстановлению информационной составляющей процесса обучения. Под действием изонитрозина увеличивается число синаптических пузырьков над активными зонами холинергических окончаний, содержание микротрубочек и митохондрий в холинергических нейронах [12].

Как известно, ноотропная активность препаратов реализуется через изменение активности мотивационных систем, внимания и бодрствования, за которые ответственны и дофаминергические нейроны. Нооглютил увеличивает *in vivo* и *in vitro* количество D₂-дофаминовых рецепторов в стриатуме и их сродство к дофамину [14].

Считается, что гипоксическая тренировка способствует нормализации интеллектуальных функций. По литературным данным, у интактных животных 40-дневная ГТ увеличивает степень фиксации и сохранения временных связей, что выражается в улучшении воспроизведения рефлексов активного и пассивного избегания на 10–40-е сут после их выработки. У человека повышается внимание, увеличивается объем оперативной памяти. У интактных животных позитивный эффект ГТ на когнитивные процессы может быть связан с активацией холинергических механизмов. Так, повышение уровня ацетилхолина в мозге отмечается уже к 4–6-му сеансу ГТ, но более существенно концентрация этого медиатора возрастает к 15–20-му сеансам [6].

По нашим данным, нарушения когнитивного поведения в условиях черепно-мозговой травмы не удалось устранить применением 10-дневного курса нормобарической ГТ.

Очевидно, при черепно-мозговой травме, когда присутствует множество факторов ВПМ, одного воздействия на холинергические системы недостаточно для восстановления обучения и отсроченного воспроизведения адаптивных ответов. Однако при совместном применении ГТ с нооглютилом и особенно с изонитрозином были получены факты, свидетельствующие о том, что протекторные эффекты гипоксической тренировки суммируются с протекторными и антиамнестическими эффектами этих препаратов, создавая дополнительные возможности для ликвидации нарушений мнестических функций в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Выводы:

1. Нооглютил и изонитрозин нормализуют функционирование механизмов становления и упрочения адаптивного навыка активного избегания у животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой, пиратам и пантогам оказывают слабое протективное влияние. Пантогам и изонитрозин восстанавливают воспроизведение выработанных навыков из краткосрочной памяти, нооглютил – из краткосрочной и долгосрочной памяти.

2. Изолированная нормобарическая гипоксическая тренировка не нормализует когнитивные функции у травмированных животных.

3. У животных с черепно-мозговой травмой гипоксическая тренировка, применяемая совместно с нооглютилом и изонитрозином, усиливает ноостимулирующие свойства этих средств.

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: 176–182.
2. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашивили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (3): 777–785.
3. Белоzerцев Ю.А., Щелканова О.А., Белоzerцев Ф.Ю., Юнцев С.В. Сравнительная оценка терапевтического эффекта ряда препаратов при травме мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75 (8): 31–33.
4. Даминов В.Д., Германович В.В. Применение глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. Неврология. 2013; 438: 9–12.

5. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin. Perinatol.* 2014; 41 (1): 119–131.
6. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб.: ЭЛ-БИ-СПб; 2003. 535.
7. Кислин М.С., Строев С.А., Глуценко Т.С., Тюлькова Е.И. Гипоксическое preconditioning модифицирует активность про- и антиоксидантных систем гиппокампа крыс. *Биомедицинская химия.* 2013; 59 (6): 673–681.
8. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., Прут Д.А., Колар Ф. Гипоксическое preconditioning как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011; 17 (3): 27–36.
9. Rybnikova E.A., Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and post-conditioning using hypobaric hypoxia. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 388–397.
10. Sun H.S. Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Exp. Neurol.* 2015; 263: 161–171.
11. Verges S. Hypoxic Conditioning as a new therapeutic modality. *Front Pediatr.* 2015; 3: 58–68.
12. Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Вощенко А.В., Юнцев С.В. Ноотропные свойства изонитрозина и неоселена. *Фундаментальные проблемы фармакологии: сб. тезисов 2-го съезда РНОФ.* 6–8 апреля 2003. Москва; 2003: 64.
13. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991. 399.
14. Арушанян Э.Б. Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга. Ставрополь: Изд-во СтГМА; 2004. 401.

EVALUATION OF ANTIAMINETIC ACTION OF NOOTROPES IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY UNDER NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING

T.F. Slobodenyuk

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

e-mail: slobod08@mail.ru

The objective of the paper is to evaluate the influence of nootropic agents on cognitive processes in animals with experimental traumatic brain injury under normobaric hypoxic training.

Materials and Methods. White laboratory mice weighing 20–30 g were enrolled in the trial. To cause contact traumatic brain injury (TBI) the animal's head was exposed to a free falling weight (1.5 g), fixed height 1 m. The animal was injected intraperitoneally with Nembutal (50 mg/kg). The model of experimental TBI described in the paper corresponds to brain concussion. Normobaric hypoxic training was carried out during post-traumatic period (2nd–12th days, 9 consecutive cycles) in a 250-ml hermetic chamber. One cycle included breathing a normobaric hypoxic gas mixture (15 min.) in a hermetic chamber, alternated by a 5-min. episode of breathing with atmospheric air. Nootropic drugs were injected 30 min. before the normobaric hypoxic training. The anti-amnesic properties of piracetam, nooglutil, pantogam, and isonitrosine were studied. To assess the cognitive functions in experimental animals, the authors used the method of the conditioned reaction of active avoidance.

Results. Nooglutil and isonitrosine normalize the mechanisms for formation and strengthening of adaptive habit of active avoidance in animals with experimental traumatic brain injury. Piracetam and pantogam have a weak protective effect. Pantogam and isonitrosine refresh the developed skills from the short-term memory, and nooglutil – both from short-term and long-term memory. Isolated normobaric hypoxic training does not normalize cognitive functions in traumatized animals. In animals with TBI, hypoxic training with nooglutil and isonitrosin intensifies the noostimulating effects of these agents.

Conclusion. Application of normobaric hypoxic training with nooglutil and isonitrosin creates additional opportunities to eliminate the impairment of mnesic functions in the acute traumatic brain injury.

Keywords: *experimental traumatic brain injury, piracetam, nooglutil, pantogam, isonitrosine, normobaric hypoxic training, conditioned reaction of active avoidance.*

References

1. Esaulenko I.E., Budnevskiy A.V., Kutashov V.A., Ul'yanova O.V. Analiz vnutrenney kartiny bolezni pri mediko-sotsial'noy ekspertize invalidov molodogo vozrasta, perenesshikh cherepno-mozgovuyu travmu [Analysis of the internal picture of the disease during medical and social expertise of disabled young people with craniocerebral trauma]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2016; 65: 176–182 (in Russian).
2. Ovsyannikov D.M., Chekhonatskiy A.A., Kolesov V.N., Bubashvili A.I. Sotsial'nye i epidemiologicheskie aspekty cherepno-mozgovoy travmy (obzor). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 8 (3): 777–785 (in Russian).
3. Belozertsev Yu.A., Shchelkanova O.A., Belozertsev F.Yu., Yuntsev S.V. Sravnitel'naya otsenka terapevticheskogo effekta ryada preparatov pri travme mozga [Comparative evaluation of various drug therapeutic effect in patients with traumatic brain injury]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (8): 31–33 (in Russian).
4. Daminov V.D., Germanovich V.V. Primenenie gliatilina v kompleksnom lechenii bol'nykh, perenesshikh cherepno-mozgovuyu travmu [Use of gliatilin in complex treatment of patients with craniocerebral trauma]. *Nevrologiya*. 2013; 438: 9–12 (in Russian).
5. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin. Perinatol*. 2014; 41 (1): 119–131.
6. Gornchuk V.V., Sapova N.I., Ivanov A.O. *Gipoksiterapiya* [Hypoxic therapy]. St. Petersburg: EL-BI-SPb; 2003. 535 (in Russian).
7. Kislin M.S., Stroev S.A., Glushchenko T.S., Tyul'kova E.I. Gipoksicheskoe prekontsionirovanie modifitsiruet aktivnost' pro- i antioksidantnykh sistem gippokampa krysa [Hypoxic preconditioning modifies the activity of pro- and antioxidant systems of the rat hippocampus]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2013; 59 (6): 673–681 (in Russian).
8. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Emel'yanova T.V., Prut D.A., Kolar F. Gipoksicheskoe prekontsionirovanie kak novyy podkhod k profilaktike ishemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdeniy golovnogo mozga i serdtsa [Hypoxic preconditioning as a new approach to prevent ischemic and reperfusion brain and heart injuries]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2011; 17 (3): 27–36 (in Russian).
9. Rybnikova E.A., Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front. Neurosci*. 2015; 9: 388–397.
10. Sun H.S. Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Exp. Neurol*. 2015; 263: 161–171.
11. Verges S. Hypoxic Conditioning as a new therapeutic modality. *Front Pediatr*. 2015; 3: 58–68.
12. Belozertsev F.Yu., Belozertsev Yu.A., Voshchenko A.V., Yuntsev S.V. Nootropnye svoystva izonitrozina i neoselena [Nootropic properties of isonitrosine and neoselenium]. *Fundamental'nye problemy farmakologii: sb. tezisov 2-go s"ezda RNOF* [Fundamental problems of pharmacology: Proceedings of the 2nd congress of Russian Society of Pharmacology]. April 6–8, 2003. Moscow; 2003: 64 (in Russian).
13. Buresh Ya., Bureshova O., Houston J.P. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya* [Techniques and basic experiments on brain and behavior examination]. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 399 (in Russian).
14. Arushanyan E.B. *Lekarstvennoe uluchshenie poznavatel'noy deyatelnosti mozga* [Drug improvement of brain cognitive activity]. Stavropol': Izd-vo StGMA; 2004. 401 (in Russian).