

УДК615.21/.26



## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛТИАДИАЗОЛА

Р.Ф. Череватенко<sup>1</sup>, О.В. Анциферов<sup>1</sup>, С.Я. Скачилова<sup>3</sup>, М.В. Покровский<sup>1</sup>, В.В. Гуреев<sup>1</sup>, И.И. Банчук<sup>1</sup>,  
А.Ю. Банчук<sup>1</sup>, М.И. Голубинская<sup>2</sup>, А.А. Сыромятникова<sup>1</sup>, И.С. Рожков<sup>1</sup>, А.А. Мостовых<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода

308036, Россия, г. Белгород, ул. Губкина, 46

<sup>3</sup> АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»

142450, Московская обл, Ногинский р-н, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23

E-mail: ectomia@list.ru

Получено 20.09.2020

Рецензия (1) 15.10.2020

Рецензия (2) 30.10.2020

Принята к печати 02.11.2020

**Цель:** Поиск нейропротекторов в ряду новых производных этилтиадиазола в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 78 белых крысах-самцах 270±20 г линии «Wistar» 5–6-месячного возраста и 120 аутбредных половозрелых мышах массой 20±2 грамма. Исследована острая токсичность соединений. Произведен фармакологический скрининг производных этилтиадиазола с изучением поведенческого статуса и неврологических реакций. Тяжесть черепно-мозговой травмы оценивалась по шкале неврологического дефицита McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной и шкале mNSS. Для оценки поведенческого статуса животных использовали тесты «Открытое поле» и «Rota-rod».

**Результаты.** Выявлено соединение-лидер – ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг. При фармакологической коррекции черепно-мозговой, данное соединение имело самый низкий процент летальности среди исследуемых соединений (8%), статистически значимо снижалась тяжесть неврологического дефицита, регистрировали самые низкие баллы и более высокий уровень моторной деятельности конечностей. Количество стоек в группе животных, получавших соединение ЛХТ 12–18, увеличивалось в 1,5 раза статистически значимо (p<0,05), относительно группы контроля. Исходя из результатов теста «Rota-rod», суммарное время удержания животных на стержне за 3 попытки статистически значимо отличалось в группах с применением производных ЛХТ 12–18 (в 1,5 раза дольше) в сравнение с контролем (p<0,05). Заключение. Экспериментальным путем было доказано наличие нейропротективных свойств у производного этилтиадиазола ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг у крыс.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, производные этилтиадиазола, нейропротекция

**Список сокращений:** ЧМТ – черепно-мозговая травма; ЛХТ – шифр производного этилтиадиазола (4–15, 10–18, 11–18, 12–18); АТФ – аденозинтрифосфат; ДАТ – диффузная аксональная травма; тСАК – травматическое субарахноидальное кровоизлияние; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЛП – латентный период

## THE SEARCH FOR NEUROPROTECTIVE COMPOUNDS AMONG NEW ETHYLTHIADIAZOLE DERIVATIVES

R.F. Cherevatenko<sup>1</sup>, O.V. Antsiferov<sup>1</sup>, S.Y. Skachilova<sup>3</sup>, M.V. Pokrovsky<sup>1</sup>, V.V. Gureev<sup>1</sup>,  
I.I. Banchuk<sup>1</sup>, A.Y. Banchuk<sup>1</sup>, M.I. Golubinskaya<sup>2</sup>, A.A. Syromyatnikova<sup>1</sup>, I.S. Rozhkov<sup>1</sup>, A.A. Mostovykh<sup>1</sup>

1 Belgorod State National University

85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

2 City Hospital No.2

46, Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia

3 Russian Scientific Center for the Safety of Biologically Active Substances

23, Kirov St., Old Kupavna, Moscow region, 142450

E-mail: ectomia@list.ru

Received 20 September 2020

Review (1) 15 October 2020

Review (2) 30 October 2020

Accepted 02 November 2020

**Для цитирования:** Р.Ф. Череватенко, О.В. Анциферов, С.Я. Скачилова, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, И.И. Банчук, А.Ю. Банчук, М.И. Голубинская, А.А. Сыромятникова, И.С. Рожков, А.А. Мостовых. Исследование нейропротективных соединений в ряду новых производных этилтиадиазола. *Фармация и фармакология*. 2020;8(4):263-272. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-263-272

© Р.Ф. Череватенко, О.В. Анциферов, С.Я. Скачилова, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, И.И. Банчук, А.Ю. Банчук, М.И. Голубинская, А.А. Сыромятникова, И.С. Рожков, А.А. Мостовых, 2020

**For citation:** R.F. Cherevatenko, O.V. Antsiferov, S.Y. Skachilova, M.V. Pokrovsky, V.V. Gureev, I.I. Banchuk, A.Y. Banchuk, M.I. Golubinskaya, A.A. Syromyatnikova, I.S. Rozhkov, A.A. Mostovykh. The search for neuroprotective compounds among new ethylthiadiazole derivatives. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(4):263-272. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-263-272

**The aim** of the study is to search compounds with neuroprotective properties among new ethylthiadiazole derivatives in simulated traumatic brain injury.

**Materials and methods.** The experiment was carried out on 78 white male rats 270±20 g line "Wistar" 5–6 months of age and 120 outbred sexually mature mice weighing 20±2 grams. The article describes the search for compounds with neuroprotective properties among new ethylthiadiazole derivatives under the codes LKHT 4–15, LKHT 10–18, LKHT 11–18, and LKHT 12–18 in experimental traumatic brain injury in rats. Acute toxicity of the compounds was studied. Pharmacological screening was performed using behavioral and neurological research methods. The McGraw stroke score scale modified by I.V. Gannushkina and the mNSS psychometric scale were used in the study. The open field and Rota-rod tests were used to assess the behavioral status of the animals.

**Results.** The compound-LKHT 12–18 at a dose of 50 mg/kg was detected as a leader. In pharmacological correction of pathology, this compound had the lowest percentage of fatality among the studied compounds (8%), the severity of neurological deficit was significantly reduced, the lowest scores and a higher level of motor activity of the limbs were registered. The number of rearing in the group of animals receiving the compound LKHT 12–18 at the dose of 50 mg/kg increased by 1.5 times, statistically significant ( $p<0.05$ ) in comparison with the control group. Based on the results of the "Rota-rod" test, the total time of holding animals on the rod for 3 attempts was statistically significantly different in the groups administered with LKHT 12–18 derivatives (1.5 times longer) at the dose of 50 mg/kg compared with the control ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Based on the results obtained in this study, it is planned to study in more detail the compound LKHT 12–18 at the dose of 50 mg/kg

**Keywords:** traumatic brain injury, ethylthiadiazole derivatives, neuroprotection

**Abbreviations:** TBI – traumatic brain injury; ATP – adenosine triphosphate; DAI – diffuse axonal injury; tSAH – traumatic subarachnoid hemorrhage; BBB – blood-brain barrier; LP – latency period

## ВВЕДЕНИЕ

Бытовой и производственный травматизм, в том числе и черепно-мозговая травма (ЧМТ) – заболевания, которые являются основной проблемой общественного здравоохранения во всех промышленно развитых странах и ведут к стойкой потере трудоспособности, а также высокой смертности, инвалидизации и приводят к высоким затратам на лечение [1].

Разработка эффективных путей фармакологической коррекции последствий черепно-мозговой травмы является одной из основных локусов экспериментальных исследований, на которые высокоразвитые страны ежегодно тратят миллиарды долларов [2]. К сожалению, многие вещества дают великолепные результаты лишь на этапе исследования в лаборатории. Причина тому – сложный патогенез ЧМТ, который включает в себя комплекс взаимосвязанных факторов, которые влияют на первичную и вторичную «волну» повреждающих процессов головного мозга [3]. Поэтому тема поиска инновационных нейропротекторов стоит достаточно актуально в современном мире науки.

Черепно-мозговую травму можно классифицировать по степени тяжести: легкой, средней и тяжелой. В дополнении выделяют особые формы ушиба: диффузное аксональное повреждение и травматическое субарахноидальное кровоизлияние. Самым распространенным является ушиб мозга средней тяжести.

У подавляющей части пострадавших с ЧМТ диагностируют отклонения различной степени выраженности – от незначительных расстройств до ярко выраженной неврологической симптоматики. ЧМТ в отдаленном периоде может являться пусковым механизмом развития таких болезней, как Паркинсона и Альцгеймера. В первые 10–12 месяцев после перенесенной травмы очень высок риск возникновения эпилептического приступа (в 12 раз). Посттравматическая эпилепсия выявляется более чем у 10% пострадавших с патологией средней степени тяжести [5].

Повреждения головного мозга при ЧМТ классифицируют на первичные и вторичные. Первичные повреждения возникают в результате воздействия травмирующего фактора на кости черепа, а также его структуры и сосуды [6]. Эти поражения возникают по причине различного рода воздействия, что характеризует большой спектр реакций повреждения.

Травма головного мозга вызывает поражение клеток нервной системы, составных структур сосудов, элементов белого вещества. Это влечет начало второй волны повреждений – стресс для обменных процессов, а также нарушения в ионном обмене, биохимическом и молекулярном уровнях регуляции нейронов [7–9].

После ЧМТ увеличивается обмен веществ в нервных клетках: опустошаются запасы аденозинтрифосфата (АТФ), нарушаются функции  $Ca^{2+}$  – насоса. Из-за увеличения проницаемости клеточных мембран для  $Ca^{2+}$ , процесс провоцирует выброс кальция из внутриклеточного депо. Далее наступает деполяризация нервных окончаний и отток из них глутамата, что влечет за собой нарушение целостности мембран нервных клеток и эндотелия сосудов [6, 10, 11]. Нейромедиатор (глутамат) провоцирует активацию постсинаптических комплексов. Происходит приток в клетку ионов  $Na^{+}$ , что вызывает еще большую деполяризацию. В клетку начинает поступать еще большее количество  $Ca^{2+}$  через ионные каналы. Следствием перегрузки клетки кальцием является ее повреждение по причине активации фосфолипаз, протеаз и нуклеаз, что приводит к утрате целостности мембран, экспрессии генома и разрушению структурных компонентов клетки [12, 13].

К первичным повреждениям при ЧМТ относят локальные ушибы мозга, первичные ушибы ствола, аксональные и сосудистые повреждения мозга. При первичной травме возникают поражения тела нейронов и астроцитов, образуются синаптические разрывы, образуются тромбы в сосудах и нарушается це-

лостность стенки у сосудов. В конце патологического процесса первичной травмы происходит снижение поступления аденозинтрифосфата (АТФ) в связи с нарушением проницаемости мембран клеток, что на следующем этапе приводит к цитотоксическому отеку и гибели клеток [14, 15].

По периферии первичного места травмы образуется зона пенумбры. Все клетки внутри этого очага остаются жизнеспособными. Повышается только их чувствительность даже к незначительным отклонениям в нормальной работе доставки кислорода и питательных веществ [16, 17].

Механическое разрушение мембран нейронов является пусковым фактором, приводящим к истощению ионных запасов клетки, образованию свободных радикалов, перекисному окислению липидов из мембран нейрона. Следующий патологический этап – увеличение содержания  $Ca^{2+}$  в клетке, запуск фосфолипидов и кальпаина. Все эти патологические факторы активизируют вторичное повреждение мембраны и цитоскелета нейронов. Перемещение плазмы аксона замедляется, что приводит к отсроченной гибели клетки [18].

Вследствие черепно-мозговой травмы запускается апоптоз нервных клеток. Этот процесс начинается с вызывающего повреждения агента на геном клетки или с разрушающего действия медиаторов воспаления. По причине воздействия факторов вторичной травмы мозга нарушается транспорт  $O_2$  и питательных веществ к нейронам, а также начинается их уничтожение не в нужном объеме [19, 20]. Зона пренумбры в большей степени подвержена патологическим изменениям из-за ЧМТ [21].

Вследствие первичной травмы при ЧМТ запускается воспалительная реакция. Эти реакции обладают как повреждающим воздействием, так и носят нейропротективный характер. При черепно-мозговой травме первичные патологические процессы запускаются из-за какого-либо механического повреждения ткани головного мозга. Ученые в эксперименте на животных большое значение отдают вторичной травме. Поэтому, фармакологические подходы лечения последствий ЧМТ, воздействующие на вторичные механизмы патологии с дальнейшим апоптозом клеток мозга требуют глубокого изучения [9].

По причине развития вторичных нарушений после ЧМТ наблюдаются такие явления, как угнетение церебральной микроциркуляции, нарушения оксигенации и обменных процессов в нервных клетках, возникает отек и ишемия головного мозга. Такого рода повреждения появляются в среднем у 40% людей, перенесших ЧМТ средней степени тяжести и у 85% тяжелой степени [22].

У людей, перенесших ЧМТ, значительно возрастает риск неблагоприятного исхода при возникновении вторичной травмы мозга, так как это в значительной мере ухудшает тяжесть их состояния и восстановление когнитивных составляющих. По-

этому своевременная профилактика и правильно выбранная тактика лечения вторичной травмы мозга является основной задачей терапии пострадавших от тяжелой черепно-мозговой травмы [9].

Воспалительный ответ при данной патологии занимает одно из важнейших мест – это эволюционно выработанный процесс тканевой реакции. На уровне клетки это разрушающий мембрану процесс, вследствие как механического повреждения, так и аутолитических процессов. Финалом таких патологических явлений может стать некроз и апоптоз или регенерация и репарация [23]. Перестройка на уровне клеток влечет все факторы воспалительной реакции. К таковым относят: отек, угнетение кровообращения и белкового, углеводного, жирового обмена. Все это ведет к тому, что саногенные патологические реакции в качестве отека и гиперемии, в случае генерализации, могут носить патогенный или даже танатогенный окрас.

При первичном повреждении головного мозга начинается активация и выброс больших объемов цитокинов во всем организме человека. Эти цитокины могут носить как воспалительный, так и противовоспалительный характер. Так же происходит активация резидентных макрофагов в головном мозге из астроцитов с микроглией, движение нейтрофилов из всего организма к месту повреждения и в ближайшие зоны из-за нарушений проницаемости ГЭБ. Семейство цитокинов состоит из: ростовых факторов, интерлейкинов, нейротрофинов, хемокинов, интерферонов, факторов некроза опухолей, нейротропинов. Все эти составляющие принимают участие в воспалительной реакции [24].

Несмотря на стремительное развитие экспериментальной фармакологии [4, 25–28], совершенствование методов направленного синтеза, позволяющих создавать высокоселективные препараты, остаётся высокоактуальным поиск новых соединений. Потенциальными кандидатами с нейропротективными свойствами могут быть производные этилтиадиазола. Среди них выделено большое количество соединений с противовоспалительным, антимикробным, противосудорожным, гипотензивным, антиоксидантным, противоопухолевым действием [29–34].

**ЦЕЛЬ** – исследование нейропротективных свойств в ряду новых производных этилтиадиазола в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемые вещества

Исследуемые соединения ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18 были синтезированы в ОАО «Всероссийский центр по изучению безопасности биологически активных веществ» (ВНЦ БАВ, Россия, Старая Купавна).

### Животные

Эксперимент проведен на 78 белых крысах-самцах  $270 \pm 20$  г линии «Wistar» 5–6-месячного возраста

та и 120 аутобредных половозрелых мышах массой  $20 \pm 2$  грамма. Животные получены из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА. Условия содержания: в стандартных условиях в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и ГОСТ 33044-2014.

### Дизайн исследования

Определение острой токсичности исследуемых соединений ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛТХ 11–18 и ЛХТ 12–18 проводили на мышах-самцах. Исследовали следующий диапазон доз: 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 2500 мг/кг, 5000 мг/кг. Подбор доз осуществляли экспериментальным путем. Введение грызунам соединений производили дробно. После введения экспериментальных веществ выполняли наблюдение за каждой мышью в течение первых 60 минут после введения соединения. Далее наблюдение выполняли 1 раз в сутки.

Оперативные манипуляции на крысах осуществляли в состоянии общего наркоза путем внутрибрюшинного введения водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг. В работе была воспроизведена техника моделирования черепно-мозговой травмы у крыс с применением метода свободного падения груза массой 155 грамм с высоты 0,6 м [33]. Установка содержит стойку, которая состоит из полой трубы длиной 1,1 м, зажатой в штативе в вертикальном положении. У нижнего края трубы располагался боек со стопором. Площадь ударной поверхности бойка составляла  $0,5 \text{ см}^2$ . Движение бойка было ограничено в любых условиях не более 5 мм. С помощью возвратной пружинки по совершению удара боек возвращается в исходную точку. Ограничение в движении бойка позволяет уйти от вдавленных переломов свода черепа. В полость трубы на заданную высоту размещали груз. С помощью данной функции в эксперименте исключалось смещение бойка в точке удара. Перед моделированием патологии в обязательном порядке осуществлялась проверка положения трубы (устанавливалась вертикально) и стола (горизонтально). Локализацию удара осуществляли согласно анатомии головного мозга у крыс. Удар моделировали в зону поля Fr1, Fr3, FL, HL, Par1, Par2. Место осуществления удара локализовалось в лобно-теменно-височной области левого полушария ГМ. Голову грызуна жестко не закрепляли. Данная модель позволяла воспроизвести модель ЧМТ максимально приближенную к аналогичной у человека [33].

На этапе фармакологического скрининга для оценки тяжести неврологического дефицита использовали балльную шкалу McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной [35] и шкалу mNSS [36].

Данная шкала McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (табл. 1) представлена перечнем проявлений неврологических нарушений. Анализируемые показатели суммируются. В зависимости от итоговой суммы, неврологический дефицит можно обозначить по-разному: сумма баллов 0,5–2,0 соответствует легкой степени

дефицита; 2,5–5,0 – средней степени тяжести; 5,5–10 тяжелой степени неврологического дефицита. Оценка производится на 1, 3 и 7 сутки эксперимента.

Для оценки неврологического дефицита через 48 ч. после моделирования ЧМТ был проведен модифицированный тест оценки неврологического дефицита. Шкала mNSS – (modified neurological severity score) – это особая система интерпретации неврологического дефицита при имеющейся травме ГМ. Она используется для оценки моторного, сенсорного, балансового и рефлекторного поведения животных [36].

Согласно данной неврологической шкале (табл. 2), выполняли подвешивание грызунов за хвост (чтобы определить наличие парезов и параличей), оценивали двигательную активность в домашней клетке (для регистрации нарушений походки и стереотипных движений) и особенности передвижения на горизонтальной балке (для проведения оценки координации движений), проверяли сохранность основных рефлексов (стартл-рефлекс, рефлекс наружного слухового прохода, роговичный рефлекс). Результаты исследования по определению неврологического дефицита формулировали исходя из суммы баллов, набранных в каждом тесте. Более высокий балл указывает на более тяжелую травму. Суммарное количество баллов в диапазоне от 1–6 указывает на наличие ЧМТ легкой степени тяжести, от 7 до 12 – средней, а сумма баллов 13–18 показывает наличие тяжелой ЧМТ.

Для оценки поведенческого статуса животных использовали тесты «Открытое поле» [37] и «Rotarod» [38].

### Тест «Открытое поле»

Данный поведенческий тест активно используется для регистрации особенностей поведенческих реакций в фармакологии, психогенетике. Основная задача этого тестирования заключается в изучении двигательного компонента ориентировочной реакции и эмоциональной реактивности грызунов. Установка для методики «открытого поля» имеет большое число модификаций, а параметры определения в данном тесте зависят от целей исследования. У грызунов без патологий исследовательское поведение преобладает над страхом, поэтому если посадить грызуна на арену, при нормальных показателях горизонтальной и вертикальной активности, исследовательское поведение доминирует над эмоцией страха (грумингом и уровнем дефекации). Анализ поведенческого статуса с оценкой ориентировочно-исследовательской активности крыс исследовали в установке «открытое поле» (Open Field LE800S, PanLab Harvard Apparatus, Испания) 10 минут. Освещение в помещении производили лампой мощностью 100 Вт, которая висела на высоте 1,5 м от низа арены. Грызунов помещали в «открытое поле» по периферии арены. После каждого животного арену протирали влажной тряпкой. Для анализа полученных данных использовалась программа Smart v.3.0.03. (Panlab Harvard Apparatus, Испания). Результаты полученных данных были обобщены.

Для статистических расчетов теста «Открытое поле» были взяты следующие показатели: горизонтальная активность в центре, горизонтальная активность на периферии, стойки, норковый рефлекс, количество актов дефекации, количество актов урикации, груминг.

#### Тест «Rota-rod»

Тест «Rota-rod» направлен на характеристику моторной координации движений [13]. В данном эксперименте использовали постоянную скорость вращения стержня – 20 об/мин. Регистрировали латентный период (ЛП) первого падения (время первого падения животного с вращающегося стержня) и суммарное время удержания на вращающемся стержне за 3 попытки [33, 39–42].

Исходя из поставленной цели все животные были распределены по следующим группам (n=13):

1. Интактная группа (животные с пероральным введением натрия хлорида в эквивалентных дозах)
2. Моделирование экспериментальной ЧМТ (контроль)
3. Моделирование экспериментальной ЧМТ+ЛХТ 4–15
4. Моделирование экспериментальной ЧМТ+ЛХТ 10–18
5. Моделирование экспериментальной ЧМТ+ЛХТ 11–18
6. Моделирование экспериментальной ЧМТ+ЛХТ 12–18

Все вещества вводили в дозе 50 мг/кг (подбор доз осуществлялся экспериментальным путем), за 30 мин до моделирования патологии. Соединения растворяли с помощью натрия хлорида и вводили внутривенно.

Спустя сутки запустили оценку показателей неврологического дефицита и поведенческого статуса [15].

#### Статистическая обработка результатов

Для всех данных была применена описательная статистика. Полученные данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Статистический анализ выполнен с помощью программ IBM SPSS Statistics 23 (США) и Microsoft Office Excel 2010.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения эксперимента было выявлено, что соединения ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18 в дозовом интервале 500–5000 мг/кг не приводили к изменениям обычного поведения грызунов. При введении ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18 в дозе 10000 мг/кг наблюдали снижение поведенческой активности и, визуально, фиксирова-

ли незначительное увеличение частоты дыхательных движений мышей. Животные локализовались преимущественно по периферии клетки. Не отмечалось изменение кожного и волосяного покровов, слизистых оболочек мышей. Количество и характер актов урикации и дефекаций были без изменений.

Исходя из полученных данных по определению «острой» токсичности ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18, не удалось определить LD50, так как в ходе данной части исследования не фиксировали летальных исходов у мышей. Максимальная введенная доза без фиксирования летальных исходов – 10000 мг/кг.

Исследуемые производные этилтиадиазола вводились крысам в дозе 50 мг/кг (1/200 от максимальной введенной дозы).

#### Влияние производных этилтиадиазола на показатели неврологического дефицита экспериментальных животных в условиях ЧМТ

Для всех животных экспериментальных групп характерной симптоматикой являлись: вялость, тремор, слабость конечностей, парез. У крыс регистрировали наличие когнитивной дисфункции, наблюдали патологическую работу передних конечностей: животное тянуло за собой передние конечности, пальцы были сжаты к ладони.

В первые сутки эксперимента показатель летальности был равен 0% во всех экспериментальных группах. К третьим суткам самый высокий процент летальности – 23%, был в группах с ЧМТ без коррекции, с коррекцией ЛХТ 10–18 и ЛХТ 11–18. Самый низкий процент летальности к третьим суткам регистрировали в группе животных с коррекцией ЛХТ 12–18 – 8%.

Основная гибель животных в экспериментальных группах отмечалась с 3 по 7 сутки. В результате ЧМТ регистрировали гибель высокого процента животных группы контроля (46%). Введение соединения ЛХТ 11–18 в дозе 50 мг/кг не приводило к значительному снижению количества летальных исходов (38%). Показатели летальности среди экспериментальных групп фиксировали в группах с введением ЛХТ 10–18 (31%) и ЛХТ 4–15 (23%). Самый низкий показатель летальности был среди группы крыс с введением ЛХТ 12–18 (8%).

Оценку влияния ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг на неврологический дефицит животных после моделирования черепно-мозговой травмы исследовали с применением балльной шкалы McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной и шкалы оценки неврологического дефицита mNSS у животных интактной группы наблюдали отсутствие неврологического дефицита.

За контроль принимали группу животных с патологией без фармакологической коррекции.

В данной группе в 1 сутки отмечался неврологический дефицит средней степени тяжести – 4,04 балла, с тенденцией к ухудшению степени тяжести до тяжелой к 7-м суткам до 6,08 балла.

Таблица 1 – Шкала оценки неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996)

Симптомы	Баллы
Вялость, замедленность движений	0,5
Тремор	1,0
Односторонний полуптоз	1,0
Двусторонний полуптоз	1,5
Односторонний птоз	1,5
Двусторонний птоз	1,5
Манежные движения	2,0
Парез 1–4 конечности	2,0–5,0
Паралич 1–4 конечности	3,0–6,0
Коматозное состояние	7,0
Летальный исход	10,0

Таблица 2 – Модифицированная шкала тяжести неврологической симптоматики mNSS

Тест	Баллы	Проявления	Баллы
Подвешивание за хвост	0–3	Подгибание передней конечности	1
		Подгибание задней конечности	1
		Смещение головы >10° от вертикальной оси в течение 30 с	1
Двигательная активность	0–3	Без особенностей	0
		Невозможность движения по прямой	1
		Манежность	2
		Падение на одну из сторон	3
Сенсорные тесты	0–2	Тест постановки передней конечности	1
		Сопrotивление пассивному сгибанию конечности в голеностопном суставе	1
Ходжение по перекладине	0–6	Устойчивая поза	0
		Зажимание одной из сторон перекладины	1
		Обхватывание перекладины с соскальзыванием одной из конечностей	2
		Обхватывание перекладины с соскальзыванием двух конечностей или вращение на перекладине (>60 с)	3
		Безуспешная попытка удержаться на перекладине, падение (>40 с)	4
		Безуспешная попытка удержаться на перекладине, падение (>20 с)	5
Выпадение рефлексов, специфические движения	0–4	Рефлекс наружного слухового прохода	1
		Роговичный рефлекс	1
		Стартл-рефлекс	1
		Судороги, миоклонусы, мышечная дистония	1

Таблица 3 – Влияние производных этилтиадиазолана тяжесть неврологических нарушений у крыс по шкале McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996) (по среднему значению балла в группе) (M±m; n=13)

Группы	Период		
	1 сут	3 сут	7 сут
интактные	0	0	0
ЧМТ	4,04	5,35	6,08
ЛХТ 4-15 (50 мг/кг)	3,19	4,00	4,27
ЛХТ 10-18 (50 мг/кг)	3,65	4,69	5,54
ЛХТ 11-18 (50 мг/кг)	3,88	4,85	5,73
ЛХТ 12-18 (50 мг/кг)	2,96	2,73*	2,46*
Цитиколин(500 мг/кг)	3,97	4,33	2,97*

Примечание: \* – p&lt;0,05, по отношению к контрольной группе крыс

**Таблица 4 – Влияние производных этилтиадиазола на тяжесть неврологических нарушений у крыс по шкале тяжести неврологической симптоматики mNSS (по среднему значению балла в группе) (n=13)**

Группы	Период
	2 сутки
Втактные	0
ЧМТ	10,69
ЛХТ 4-15 (50 мг/кг)	8,38*
ЛХТ 10-18 (50 мг/кг)	8,92
ЛХТ 11-18 (50 мг/кг)	9,83
ЛХТ 12-18 (50 мг/кг)	7,85*
Цитиколин (500 мг/кг)	8,00

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , по отношению к контрольной группе крыс

**Таблица 5 – Влияние производных этилтиадиазола на показатели ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле», ( $M \pm m$ ; n=13)**

Показатели теста	Горизонтальная активность в центре, (м)	Горизонтальная активность на периферии, (м)	Стойки	Норковый рефлекс	Грумминг	Дефекации	Уринации
интактные	2,66±0,23	71,72±3,30	10,77±0,60	4,69±0,36	14,15±0,96	2,00±0,30	0,92±0,21
ЧМТ	0,58±0,13	38,34±7,98	3,55±0,53	2,90±0,31	15,72±0,93	0,73±0,24	0,55±0,20
ЛХТ 4–15	1,25±0,20*	53,57±5,90	4,42±0,81	2,83±0,47	13,67±0,85	1,08±0,26	0,42±0,20
ЛХТ 10–18	0,77±0,09	55,92±6,29	3,90±0,45	3,09±0,65	14,18±0,86	0,91±0,25	0,55±0,21
ЛХТ 11–18	0,69±0,07	42,09±2,44	3,82±0,54	2,63±0,53	15,09±0,62	0,82±0,26	0,72±0,25
ЛХТ 12–18	1,5±0,11*	59,47±3,41*	5,92±0,38*	3,41±0,37	14,50±0,72	1,00±0,25	0,83±0,21
Цитиколин (500 мг/кг)	1,44±0,22*	49,8±3,00*	4,60±0,53	3,40±0,35	12,78±0,60*	1,00±0,28	0,74±0,21

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , по отношению к контрольной группе крыс

**Таблица 6 – Влияние производных этилтиадиазола на показатели активности крыс в тесте «Rota-rod», ( $M \pm m$ ; n=13)**

Группа	Период – 72 ч	
	Латентный период первого падения	Суммарное время удержания животных за 3 попытки
интактные	83,31±2,86	158,69±2,13
ЧМТ	7,64±0,61	68,90±4,54
ЛХТ 4–15	41,25±3,20*	95,58±1,09*
ЛХТ 10–18	30,67±2,46*	81,18±1,33
ЛХТ 11–18	24,18±1,98*	81,00±3,78
ЛХТ 12–18	49,83±3,39*	105,08±1,89
Цитиколин (500 мг/кг)	35,73±3,65*	89,14±2,50*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , по отношению к контрольной группе крыс.

Спустя 1 сутки после моделирования патологии тяжелую степень неврологического дефицита регистрировали в группе контроля (4,04 балла). В группе крыс с применением ЛХТ 12–18 неврологический дефицит был легкой степени тяжести (2,96 балла). В группах с коррекцией ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18 и ЛХТ 11–18 занимал промежуточные значения (3,19, 3,65 и 3,88 баллов соответственно).

На 3 сутки эксперимента во всех группах наблюдали ухудшение неврологического статуса, за исключением группы с коррекцией ЛХТ 12–18 (2,73 балла).

На 7-е сутки эксперимента наблюдали снижение показателей неврологического дефицита в группах с коррекцией ЛХТ 12–18 (2,46 балла) и с применением

Цитиколина в дозе 500 мг/кг (2,97 баллов). В группе с применением ЛХТ 4–15 степень тяжести не менялась (4,27 балла). В группах контроля, с применением ЛХТ 10–18 и ЛХТ 11–18 степень тяжести менялась на тяжелую (6,08, 5,54 и 5,73 баллов соответственно).

На фоне введения крысам исследуемых соединений ЛХТ 4–15 и ЛХТ 12–18 в условиях экспериментальной ЧМТ привело к выраженному уменьшению выраженности неврологического дефицита у крыс по отношению к контролю. Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) регистрировали снижение степени тяжести неврологического дефицита группы животных с применением ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг в сравнении с группой контроля (табл. 3). На вторые сутки экспери-

мента на фоне введения крысам исследуемых соединений ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг показатели неврологического дефицита по шкале mNSS относительно контрольной группы животных имели симптоматику более легкой степени тяжести в сравнение с контролем. При этом статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) наблюдались лишь в группах с введением соединений ЛХТ 4–15 и ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг, данные представлены в таблице 4. Крысы этих групп обладали более выраженными моторными навыками в сравнение с животными контрольной группы.

Таким образом, по результатам оценки неврологического дефицита по двум шкалам было выявлено наличие выраженной нейропротекторной активности у ЛХТ 4–15 и ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг. У крыс данных групп с введением производных этилтиадиазола регистрировали самые низкие баллы неврологического дефицита и более высокий уровень моторной деятельности конечностей. Учитывая статистически значимые отличия, уровень летальности наибольшим выраженным эффектом обладало соединение ЛХТ 12–18, которое было определено как соединение-лидер.

#### Влияние новых производных этилтиадиазола на показатели поведенческого статуса экспериментальных животных в условиях ЧМТ

В тесте «Открытое поле» была проведена оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности интактных животных, животных после моделирования ЧМТ без фармакологической коррекции и с фармакологической коррекцией производными этилтиадиазола, данные представлены в таблице 5.

Тестирование крыс с ЧМТ в тесте «Открытое поле» через 72 часа после моделирования травмы показало, что у животных, без фармакологической коррекции, двигательная и ориентировочно-исследовательская активность в сравнении с интактной группой была ниже в 2 раза и 3 раза соответственно; движение по площадке установки носило хаотичный характер с крайними редкими заглядываниями в норки и стойками, крысы не исследовали всю площадь тестовой установки.

Двигательная активность существенно снижалась во всех экспериментальных группах относительно интактных животных. Из всех изучаемых соединений статистически значимо препятствовало снижению двигательной активности у животных на фоне ЧМТ соединение ЛХТ 12–18, при  $p < 0,05$  в сравнении с показателями контрольной группы.

При оценке ориентировочно-исследовательской активности также наблюдалось снижение показателей во всех группах относительно интактных животных. В контрольной группе животных по-прежнему наблюдалось самое большое снижение показателя ориентировочно-исследовательской активности (табл. 5). Значения норкового рефлекса в группах с коррекцией ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18 снижались не существенно, относительно кон-

трольной группы животных. Количество стоек в группе животных, получавших соединение ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг, увеличивалось в 1,5 раза статистически значимо ( $p < 0,05$ ), относительно группы контроля. Количество актов дефекации и уринации снижалось статистически не значимо. Такой показатель, как груминг статистически значимо отличался от контроля во всех экспериментальных группах ( $p < 0,05$ ).

При проведении теста «Rota-rod» в контрольной группе фиксировали снижение времени удержания животных на вращающемся стержне за 1 попытку (латентный период) и 3 попытки, в сравнение с интактной группой (табл. 6). Моделирование ЧМТ у животных группы контроля вызвало проявление значительных нарушений координации. Определялась регрессия суммарного времени удержания относительно интактной группы. Статистически значимо увеличивался показатель времени удержания за 1 попытку на стержне с применением всех производных этилтиадиазола ЛХТ 4–15, ЛХТ 10–18, ЛХТ 11–18, ЛХТ 12–18 в дозе 50 мг/кг ( $p < 0,05$ ) в сравнение с контролем. Наиболее высокие показатели в данном тесте за 1 попытку удержания регистрировали в группах с коррекцией ЛХТ 4–15 – в 5,5 раз, с коррекцией ЛХТ 12–18 – в 7 раз выше, чем в контроле. Самые низкие показатели наблюдались в группе с ЧМТ с коррекцией ЛХТ 11–18 – всего в 4 раза.

Суммарное время удержания животных на стержне за 3 попытки статистически значимо отличалось в группах с применением производных ЛХТ 4–15 (в 1,4 раза дольше), ЛХТ 11–18 (в 1,25 раза дольше), ЛХТ 12–18 (в 1,5 раза дольше) в дозе 50 мг/кг в сравнение с контролем ( $p < 0,05$ ).

Исходя из результатов теста «Rota-rod», наиболее перспективным соединением для фармакологической коррекции последствий черепно-мозговой травмы является соединение ЛХТ 12–18.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании по выявлению перспективного нейропротекторного соединения в ряду новых производных этилтиадиазола самые значимые и достоверные показатели оказались у соединения ЛХТ 12–18: самый низкий процент летальности среди групп с фармакологической коррекцией патологии (8%); на фоне введения крысам ЛХТ 12–18 в условиях экспериментальной ЧМТ приводило к выраженному уменьшению выраженности неврологического дефицита у крыс по отношению к контролю, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) регистрировали улучшение степени тяжести неврологического дефицита группы животных с применением ЛХТ 12–18 в сравнении с группой контроля; по результатам оценки неврологического дефицита по показателю неврологического дефицита по шкале mNSS было выявлено наличие выраженной нейропротекторной активности у ЛХТ 12–18. У грызунов данной группы регистрировали самые низкие баллы неврологического дефицита и более высокий уровень моторной деятельности конечностей. Ко-



личество стоек в группе животных, получавших соединение ЛХТ 12–18, увеличивалось в 1,5 раза статистически значимо ( $p < 0,05$ ), относительно группы контроля. Исходя из результатов теста «Rota-rod», суммарное время удержания животных на стержне за 3 попытки статистически значимо отличалось в группах с применением производных ЛХТ 4–15 (в 1,4 раза дольше), ЛХТ 11–18 (в 1,25 раза дольше), ЛХТ 12–18 (в 1,5 раза дольше) в дозе 50 мг/кг в сравнение с контролем ( $p < 0,05$ ).

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования от сторонних организаций.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Terry D.P., Brassil M., Iverson G.L., Panenka W.J., Silverberg N.D. Effect of depression on cognition after mild traumatic brain injury in adults // *Clin Neuropsychol.* – 2019. Vol. 33. No.1. P. 124–136. DOI: 10.1080/13854046.2018.1459853
- Courtney A., Courtney M. The Complexity of Biomechanics Causing Primary Blast-Induced Traumatic Brain Injury: A Review of Potential Mechanisms // *Front Neurol.* 2015. Vol. 6. P. 221. DOI: 10.3389/fneur.2015.00221
- Agoston D.V., Sköld M.K. Editorial: When Physics Meets Biology; Biomechanics and Biology of Traumatic Brain Injury // *Front Neurol.* 2016. Vol. 7. P. 91. DOI: 10.3389/fneur.2016.00091
- Beskhmel'nitsyna E.A., Pokrovskii M.V., Kulikov A.L., Peryepkina A.A., Varavin E.I. Study of Anti-inflammatory Activity of a New Non-opioid Analgesic on the Basis of a Selective Inhibitor of TRPA1 Ion Channels // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2019. Vol. 18. No.2. P. 110–125. DOI: 10.2174/1871523018666190208123700
- Вассерман Л.И., Сергеев В.А. Отношение личности к болезни при церебральной травме и травматической эпилепсии // *Актуальные проблемы соматопсихиатрии и психосоматики.* Москва. 1990. – С. 47–49.
- Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. doi M., 2003. URL: <http://www.ibmc.msk.ru/content/monography/GomazkovOA3.pdf>
- Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. – 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 420 с.
- Danbolt N.C. Glutamate uptake // *Prog Neurobiol.* 2001. Vol. 65. No.1. P. 1–105. DOI: 10.1016/S0301-0082(00)00067-8
- Каракулова Ю.В., Сеянина Н.В., Ерошина О.А. Качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии // *Бюллетень сибирской медицины.* 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 122–126.
- Castillo J., Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Pumar J.M., Leira R., Silva Y., Montaner J., Kase CS. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage // *Neurology.* 2002. Vol. 58. No.4. P. 624–9. DOI: 10.1212/wnl.58.4.624
- Semenza G.L., Agani F., Feldser D., Iyer N., Kotch L., Laughner E., Yu A. Hypoxia, HIF-1, and the pathophysiology of common human diseases // *Adv Exp Med Biol.* 2000. Vol.475. P. 123–30. DOI: 10.1007/0-306-46825-5\_12
- Сировский Э.Б., Амчелавский В.Г., Куликовский В.П., Э.Б. Сировский, Механизмы развития отека мозга при нейрохирургической патологии // *Вести АМН СССР.* – 1991. – № 7. – С. 7–13.
- McEvoy L.K., Fennema-Notestine C., Eyler L.T., Franz C.E., Hagler D.J. Jr., Lyons M.J., Panizzon M.S., Rinker D.A., Dale A.M., Kremen W.S. Hypertension-related alterations in white matter microstructure detectable in middle age // *Hypertension.* 2015. Vol. 66. No.2. P. 317–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05336
- Fiskum G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death // *J Neurotrauma.* 2000. Vol. 17. No.10. P. 843–55. DOI: 10.1089/neu.2000.17.843
- Richard K. E. Traumatic brain swelling and brain edema // *Advanc. Neurotraumat.* 1991. Vol. 3. No.1. P. 139–148.
- Orth M., Schapira A.H. Mitochondria and degenerative disorders // *Am J Med Genet.* 2001. Vol. 106. No.1. P. 27–36. DOI: 10.1002/ajmg.1425
- Sims N.R., Anderson M.F. Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke // *Neurochem Int.* 2002. Vol. 40. No.6. P. 511–26. DOI: 10.1016/S0197-0186(01)00122-x
- Гусев Е. И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I Первичная нейропротекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт).* – 2002. – Т. 5. – С. 3–16.
- Завалишин И. А., Захарова М. Н. Гибель нейрона – кардинальная проблема неврологии и психиатрии // *Вестник РАМН.* – 1999. – №1. – С. 28–33.
- Зозуля, Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга // *Зозуля.* 2000. – 344 с.
- Гусев Е.И., Крылов В.В. Ишемия головного мозга // *Неотложная нейрохирургия.* Москва. 2001. – 327 с.
- Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Кравчук А.Д. Современные подходы к диагностике и лечению черепно-мозговой травмы и ее последствий // *Вопросы нейрохирургии.* – 1996. – № 1. – С. 35–37.
- Wallach D., Kang T.B., Dillon C.P., Green D.R. Programmed necrosis in inflammation: Toward identification of the effector molecules. *Science.* 2016. Vol. 352. No.6281. aaf2154. DOI: 10.1126/science.aaf2154
- Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anaesthesiology.* 1990. No.73. P. 308–327.
- Pobeda A.S., Miller E.S., Soldatov V.O., Lazareva G.A., Reznikov K.M., Sernov L.N., Yakovleva E.G., Reznichenko L.V., Faitelson A.V. The research of abnormal toxicity and local irritant effect in the draize test of the drug furacilin, concentrate for the preparation of a solution for local and external use // *Journal of International Pharmaceutical Research.* 2019. Vol. 46. No.4. P. 262–266.
- Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, Должиков А.А. Протективные эффекты карбамиллированного дарбэпоэтина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва // *Экспериментальная клиническая фармакология.* – 2018. – Т. 81. – №7. – С. 8–13. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13
- Пересыпкина А.А., Покровский М.В., Должиков А.А., Левкова Е.А., Победа А.С. Коррекция эксперимен-

- тальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – №4. – С. 12–17. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17
28. Peresyapkina A., Pazhinsky A., Danilenko L., Lugovskoy S., Pokrovskii M., Beskhmel'nitsyna E., Solov'ev N., Pobeda A., Korokin M., Levkova E., Gubareva V., Korokina L., Martynova O., Soldatov V., Pokrovskii V. Retinoprotective Effect of 2-Ethyl-3-hydroxy-6-methylpyridine Nicotinate // *Biology (Basel)*. 2020. Vol. 9. No.3. P. 45. DOI: 10.3390/biology9030045
  29. Schenone S., Bruno O., Ranise A., Bondavalli F., Filippelli W., Falcone G., Giordano L., Vitelli M.R. 3-Arylsulphonyl-5-aryl-amino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as anti-inflammatory and analgesic agents // *Bioorg Med Chem*. 2001. Vol.9. No.8. P.2149-53. DOI: 10.1016/s0968-0896(01)00121-3
  30. Abdel-Waha B., Abdel-Aziz H., Ahmed E. Synthesis and antimicrobial evaluation of some 1,3-thiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazine derivatives including a 5-(benzofuran-2-yl)-1-phenylpyrazole moiety // *MonatshChem*. 2009. Vol. 140. P. 601–605.
  31. Almajan G.L., Innocenti A., Puccetti L., Manole G., Barbuceanu S., Saramet I., Scozzafava A., Supuran C.T. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols // *Bioorg Med Chem Lett*. 2005. Vol. 15. No.9. P. 2347–52. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.02.088
  32. Amir M., Kumar H., Javed S.A. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid // *Eur J Med Chem*. 2008. Vol. 43. No.10. P. 2056–66. DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.09.025
  33. Мартынова О.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А. и др. Исследование нейродинамических нарушений у крыс при черепно-мозговой травме. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Vol. 5. No.3. P. 50-63. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-6, URL: <http://rmedicine.ru/journal/annotation/1753/>
  34. Liu W., Chen Y., Meng J., Wu M., Bi F., Chang C., Li H., Zhang L. Ablation of caspase-1 protects against TBI-induced pyroptosis in vitro and in vivo // *J Neuroinflammation*. 2018. Vol. 15. No.1. P. 48. DOI: 10.1186/s12974-018-1083-y
  35. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // *Stroke*. 1976. Vol. 7. No.5. P. 485–8. DOI: 10.1161/01.str.7.5.485
  36. Худякова Н.А., Баженова Т.В. Поведенческая активность линейных и нелинейных мышей разных цветовых вариаций в тесте «Открытое поле» // *Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле»*. – 2012. – Т. 2. – С. 89–93.
  37. Bohlen M., Cameron A., Metten P., Crabbe J.C., Wahlsten D. Calibration of rotational acceleration for the rotarod test of rodent motor coordination // *J Neurosci Methods*. 2009. Vol. 178. No.1. P. 10–4. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.11.001
  38. Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
  39. Kim G.A., Gan'Shina T.S., Kurza E.V., Kurdyumov I.N., Maslennikov D.V., Mirzozian R.S. New cerebrovascular agent with hypotensive activity // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 5, No.2. – P. 71–77.
  40. Avdeeva N.V., Sidorova S.A., Gudyrev O.S., Osipova O.A., Golubev I.V. Mechanism of neuroprotective effect of mGluR4 agonists // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 5. No.2. P. 43–47.
  41. Nesterova N.I., Shcheblykina O.V., Kolesnichenko P.D., Nesterov A.V., Shcheblykin D.V., Yakovlev D. Neuroprotective effects of taurine and 3-hydroxypyridine derivatives in the intracerebral hemorrhage model in rats. // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 5. No.3. P. 87–94.
  42. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях // *Токсикологический вестник*. – 2010. – Т. 5. №104. – С. 17–22.

## АВТОРЫ

**Череватенко Роман Федорович** – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID:0000-0001-9707-9699. E-mail: [ectomia@list.ru](mailto:ectomia@list.ru)

**Анциферов Олег Владимирович** – старший преподаватель кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0001-6439-2419. E-mail: [antsiferov@bsu.edu.ru](mailto:antsiferov@bsu.edu.ru)

**Скачилова Софья Яковлевна** – доктор химических наук, профессор, заведующая отделом химии и технологии синтетических лекарственных средств, Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ. ORCID: 0000-0003-4486-8883. E-mail: [skachilova@mail.ru](mailto:skachilova@mail.ru)

**Покровский Михаил Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0002-1493-3376. E-mail: [mpokrovsky@yandex.ru](mailto:mpokrovsky@yandex.ru)

**Гуреев Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0003-3851-4173. E-mail: [produmen@yandex.ru](mailto:produmen@yandex.ru)

**Банчук Илона Игоревна** – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0003-3229-8166. E-mail: [iolantaabashkina@mail.ru](mailto:iolantaabashkina@mail.ru)

**Банчук Андрей Юрьевич** – аспирант ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0003-1740-2324. E-mail: [banchuk93@mail.ru](mailto:banchuk93@mail.ru)

**Голубинская Мариитта Игоревна** – врач УЗИ-диагностики ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода. ORCID:0000-0003-0534-3638. E-mail: [mariitta.abashkina@mail.ru](mailto:mariitta.abashkina@mail.ru)

**Сыромятникова Анастасия Александровна** – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0002-3800-0212. E-mail: [Anastasiiaa\\_21@mail.ru](mailto:Anastasiiaa_21@mail.ru)

**Рожков Илья Сергеевич** – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0002-9092-229X. E-mail: [medik768@yandex.ru](mailto:medik768@yandex.ru)

**Мостовых Анна Алексеевна** – студентка ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID: 0000-0001-9366-1155. E-mail: [mostovyh@yandex.ru](mailto:mostovyh@yandex.ru)