



## Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы

Ю.И. Сысоев, С.В. Оковитый, Б. Узугбунам

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация: Сысоев Юрий Игоревич, [susoyev92@mail.ru](mailto:susoyev92@mail.ru)

Оценено влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологических нарушений у крыс после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) на модели контролируемого кортикального ударного повреждения «Controlled cortical impact injury». Установлено, что повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс вызывает стойкий неврологический дефицит, наиболее выраженный в первые сутки после операции, с постепенным улучшением состояния животных в течение последующих дней. Проведено сравнение нейропротекторного действия изучаемого соединения с другими средствами, используемыми при ЧМТ. Применение нового производного диэтиламиноэтанола у травмированных животных приводило к улучшению состояния моторной функции передней и задней конечностей, расположенных контрлатерально к месту повреждения, а также к увеличению показателей общей двигательной и поисково-исследовательской активности.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, нейропротекторы, производные аминокислот.

### Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является актуальной медико-социальной и экономической проблемой для всех стран, затрагивающей более 10 млн человек ежегодно. Также она связана с высокими показателями летальности, стойкой нетрудоспособностью, инвалидизацией наиболее социально активной части общества. В России на долю ЧМТ приходится  $\geq 60\%$  травм тяжелой степени, она занимает второе место среди всех причин летальности, а среди причин развития инвалидиза-

ции – первое место. Огромны и экономические потери в связи с временной или стойкой утратой трудоспособности у пострадавших с ЧМТ. Например, в США ежегодные расходы, которые включают в себя потерю потенциального дохода пациента и родственников, стоимость неотложной помощи, а также другие медицинские расходы, такие как постоянный амбулаторный уход и реабилитация, оценивают в среднем в 4 млрд долларов [7].

Одной из групп нейропротекторных и ноотропных средств, представ-

ляющих большой интерес в качестве базисных средств фармакотерапии у больных с черепно-мозговой травмой, являются производные аминокетанол. К ним относятся деанола ацеглумат, холина альфосцерат, а также цитиколин.

Эти препараты способны оптимизировать холинергическую передачу в ЦНС [11], снижать выраженность воспаления и окислительного стресса в поврежденных нейронах [6], а также стимулировать нейро- [10] и ангиогенез [13].

**Целью** исследования явилось изучение нейрореабилитационной активности нового соединения диэтиламиноэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) на модели черепно-мозговой травмы у крыс.

### Материалы и методы

Все эксперименты проводили в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Крыс содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Все животные были взяты из одной партии и прошли карантин в течение 14 сут.

Исследования выполнены на 75-ти белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Контрольная группа включала 20 крыс, опытные группы – по 10, интактная – 15 животных. Все манипуляции, проводимые на животных, были рассмотрены и одобрены на заседании биоэтической комиссии ФГОУ ВО СПХФА Минздрава России.

Черепно-мозговую травму моделировали путем нанесения удара по участку сенсомоторной коры. Локализацию зоны сенсомоторной коры определяли по атласу стереотаксических координат Paxinos G. и Watson C. [19]. Для создания травмы животных наркотизировали внутривентральным введением р-ра хлоралгидрата (400 мг/кг), после чего проводили трепанацию в левой лобной части черепа над зоной сенсомоторной коры (рис. 1). Центр трепанационного отверстия находился на 5 мм роstralнее и 2,5 мм медиальнее брегмы. В

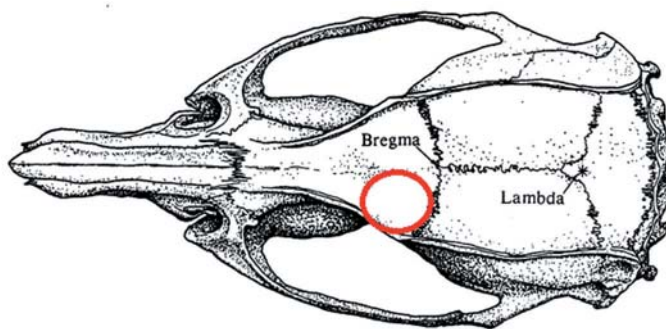


Рис. 1. Область трепанации черепа над зоной сенсомоторной коры [19].

трепанационное отверстие помещали подвижный стальной поршень диаметром 3 мм с ходом 4 мм, по которому с высоты 10 см ударял скользящий в стальной трубке груз массой 50 г. Выверленную пластину возвращали на место и зашивали разрез кожи [15].

В первые сутки после операции у животных оценивали выраженность неврологического дефицита в тесте «Стимулирование конечностей». Тест заключался в ответе задних и передних конечностей на тактильную и проприоцептивную стимуляцию. Процесс тестирования состоял из семи различных испытаний, результаты выражали в сумме баллов. Для оценки нарушений в работе конечностей использовалась следующая система подсчета: 2 балла – крыса полностью выполняла испытание; 1 балл – крыса выполняла испытание с задержкой в более чем 2 сек и/или не полностью; 0 баллов – крыса не отвечала на стимулирование конечности. Максимально возможное суммарное количество баллов было равно 14-ти [4]. На третьи сутки тест повторяли.

В тесте «Открытое поле» использовалась видеокомпьютерная регистрация и автоматическая обработка движений животных. Определяли общую двигательную активность (ОДА), складывающуюся из горизонтальных и вертикальных перемещений, груминга и заглядываний в норки, и поисково-исследовательскую активность (ПИА), которую рассчитывали как сумму вертикальных перемещений и заглядываний.

На седьмые сутки проводили тесты «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Стимулирование конечностей», «Цилиндр» и «Сужающаяся дорожка».

В тесте «Цилиндр» оценивали асимметрию использования животным передних конечностей в процессе исследования стенок цилиндра. Для тестирования крысу помещали в цилиндр и проводили видеорегистрацию движений животного в течение 8-10 мин. Просмотр видеозаписи проводили в покадровом режиме, подсчитывая количество независимого использования латеральной и контралатеральной к месту повреждения конечностей во время исследования стенки цилиндра после подъема на задние лапы, а также одновременное (совместное) использование обеих лап. Данные представляли как процент использования контралатеральной конечности от общего числа поведенческих актов по формуле:

$$\frac{(\text{контр} + \frac{1}{2} \times \text{одновр})}{(\text{ипси} + \text{контр} + \text{одновр})} \times 100,$$

где контр – контралатеральная к месту повреждения конечность, одновр – одновременное использование передних конечностей, ипси – ипсилатеральная к месту повреждения конечность [4].

Тест «Сужающаяся дорожка» использовался для оценки сенсомоторной функции передних и задних конечностей. Установка представляет собой две сужающиеся дорожки длиной 165 см, расположенные друг под другом, причем нижняя имеет бортики для расположения конечностей животного во время соскальзывания с верхней доски. В конце установки располагается черная коробка, являющаяся конечной целью перемещения животного. Точка старта освещается ярким светом, мотивируя крыс бежать к концу доски в черную коробку. Перед моделированием ЧМТ животных в течение трех дней приуча-

ли пересекать «сужающуюся дорожку». Во время тестирования движения крыс записывались на видеокамеру. В показовом режиме просмотра видео для каждой конечности отдельно подсчитывали количество постановок конечности на нижнюю доску (ошибок), количество соскальзываний с верхней доски на нижнюю, а также общее количество шагов. Полученные по трем попыткам данные усреднялись, степень выраженности сенсомоторного дефицита рассчитывалась по формуле в процентах:

$$\frac{\text{ошибки} + 0,5 \times \text{соскальзывания}}{\text{общее кол-во шагов}} \times 100.$$

В тесте ПКЛ у крыс оценивали время нахождения в открытых (ОР) и закрытых «рукавах» (ЗР), а также ОДА, складывающуюся из количества заходов в темные/светлые «рукава», стоек, выглядываний из темных «рукавов», свисаний и грумингов.

В качестве объекта исследования было выбрано соединение диэтиламиноэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) в дозах 10 и 75 мг/кг. В качестве референсных препаратов использовали традиционно применяемые в терапии ЧМТ и нарушений мозгового кровообращения средства – производные аминокетанола – холина альфосцерат («СотексФармФирма», Россия) в дозе 100 мг/кг и цитиколин («ФеррерИнтернасьональ С.А.», Испания) в дозе 500 мг/кг. Выбор доз был основан на ранее проведенных экспериментах [5]. Все лекарственные средства вводили спустя 1 ч после нанесения травмы и далее каждый день в одно и то же время в течение семи дней.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Осу-

ществляли проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, оценивали значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок), а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде среднего арифметического ( $M$ )  $\pm$  ошибка среднего ( $m$ ). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

### Результаты исследований

В ходе эксперимента установлено, что ударное повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс вызывает стойкий неврологический дефицит, наиболее выраженный в первые сутки после операции и постепенно редуцирующийся в течение последующих дней.

В тесте «Стимулирование конечностей» показатели контрольной группы в первые, третьи и седьмые сут были достоверно ниже показателей здоровых животных в 12,7, 2,7 и 1,8 раза соответственно (табл. 1). На 3-й день в тесте «Открытое поле» у крыс контрольной группы также наблюдалось достоверное снижение ОДА и ПИА по сравнению с группой интактных животных (табл. 2), что согласуется с данными, полученными при исследовании с использованием модели закрытой ЧМТ [1]. В тесте ПКЛ на седьмые сут после травмы время нахождения в ЗР в контрольной и интактной группах достоверно не различалось.

Таблица 1

Влияние исследуемых препаратов на функции конечностей животных после ЧМТ в тесте «Стимулирование конечностей»

| Группа             | 1-й день | 3-й день | 7-й день  |
|--------------------|----------|----------|-----------|
| Интakтные          | 14±0,0*  | 14±0,0*  | 14±0,0*   |
| Контроль           | 1,1±0,4  | 5,2±0,3  | 7,8±0,4   |
| Холина альфосцерат | 1,9±0,4  | 6,4±0,2* | 9,8±0,7*  |
| Цитиколин          | 1,7±0,7  | 8,3±0,6* | 11,3±0,3* |
| ФДЭС, 75 мг/кг     | 1,9±0,6  | 8,3±1,0* | 9,6±0,6*  |
| ФДЭС, 10 мг/кг     | 1,2±0,5  | 8,2±0,3* | 10,2±0,6* |

Примечание: \* – достоверное отличие ( $p<0,05$ ) по сравнению с контролем.

Таблица 2

Характеристики животных в тесте «Открытое поле» на третьи сут после травмы

| Группа             | ОДА       | ПИА      |
|--------------------|-----------|----------|
| Интakтные          | 27,5±2,6* | 9,1±1,5* |
| Контроль           | 4,8±1,1   | 0,6±0,3  |
| Холина альфосцерат | 5,1±2,3   | 0,8±0,5  |
| Цитиколин          | 7,5±2,1   | 0,7±0,3  |
| ФДЭС, 75 мг/кг     | 8,8±2,8   | 0,9±0,5  |
| ФДЭС, 10 мг/кг     | 23,9±5,4* | 1,8±0,4* |

Примечание: \* – достоверное отличие ( $p<0,05$ ) по сравнению с контролем.

Однако у травмированных крыс наблюдалось некоторое уменьшение времени нахождения в ОР, что характерно для ЧМТ [1]. ОДА в тесте ПКЛ также не имела достоверных различий между группами интактных животных и контролем (табл. 3). В тесте «Цилиндр» на седьмые сут у травмированных животных можно было наблюдать статистически значимое снижение частоты использования передней лапы, расположенной контралатерально к месту повреждения (табл. 4). ЧМТ также вызывала у крыс развитие выраженного сенсомоторного дефицита передней и задней контралатеральных конечностей, фиксируемого в тесте «Сужающаяся дорожка» (табл. 5).

Все тестируемые ЛС на седьмые сут способствовали достоверному улучше-

нию функции передних и задних конечностей в тесте «Стимулирование конечностей». Наиболее высокий результат показали крысы, получавшие цитиколин: они имели менее выраженные двигательные нарушения передних и задних лап (сумма баллов, присвоенных данной группе в третий и седьмой день после травмы, в 1,6 и 1,4 раза больше по сравнению с контрольной группой). ФДЭС, вводимый в дозе 10 мг/кг, также достоверно ускорял восстановление двигательной функции конечностей по сравнению с контролем, при этом его активность статистически значимо не отличалась от таковой цитиколина. Достоверных различий между активностью вводимых ЛС ни на третьи, ни на седьмые сут получено не было.

В тесте «Открытое поле» группа, получавшая ФДЭС в дозе 10 мг/кг, имела достоверно более высокие значения ОДА и ПИА по сравнению с контролем в 5 и 3 раза соответственно. Кроме того, результаты данных животных были достоверно выше, чем у крыс, получавших холина альфосцерат. Статистически значимых отличий от результатов цитиколина и ФДЭС 75 мг/кг у группы ФДЭС 10 мг/кг зафиксировано не было (табл. 2).

В тесте ПКЛ холина альфосцерат и цитиколин достоверно снижали время нахождения крыс в ОР по сравнению с контролем. При этом они, также как и ФДЭС в дозе 10 мг/кг, несколько увеличивали продолжительность нахождения в ЗР, но статистической достоверности данные отличия не имели (табл. 3).

У крыс, получавших холина альфосцерат и цитиколин, происходило достоверное снижение показателя ОДА по сравнению с контрольными животными. ФДЭС, вводимый в обеих исследуемых дозах, снижал данный показатель, но отличия от контроля не были статистически значимыми.

В тесте «Цилиндр» достоверное улучшение по сравнению с контрольной группой наблюдалось у крыс, получавших ФДЭС в дозе 10 мг/кг (в 1,8 раза). Другие ЛС, вводимые травмированным животным, не давали увеличения частоты использования контралатеральной конечности (табл. 4).

ФДЭС в дозах 10 и 75 мг/кг способствовал статистически значимому улучшению состояния двигательной

Таблица 3

**Характеристики животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на седьмые сут после травмы**

| Группа             | Время в ОР, сек | Время в ЗР, сек | ОДА      |
|--------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Интактные          | 13,4±5,1        | 153,5±6,5       | 12,8±1,5 |
| Контроль           | 20,7±5,1        | 158,8±6,3       | 13,2±1,9 |
| Холина альфосцерат | 4,4±4,4*        | 166,1±7,8       | 2,5±0,8* |
| Цитиколин          | 3,6±3,6*        | 172,1±5,1       | 3,4±0,7* |
| ФДЭС, 75 мг/кг     | 7,4±5,6         | 156,7±6,3       | 7,6±1,8  |
| ФДЭС, 10 мг/кг     | 10,0±6,5        | 169,1±7,1       | 7,1±2,4  |

Примечание: \* – достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

Таблица 4

**Частота использования передней контралатеральной конечности животными в тесте «Цилиндр» на седьмые сут после травмы**

| Группа             | КЛ, %     |
|--------------------|-----------|
| Интактные          | 47,2±2,9* |
| Контроль           | 20,1±2,4  |
| Холина альфосцерат | 22,6±5,3  |
| Цитиколин          | 25,6±6,5  |
| ФДЭС, 75 мг/кг     | 21,7±3,0  |
| ФДЭС, 10 мг/кг     | 36,3±4,9* |

Примечание: \* – достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

Таблица 5

Степень выраженности сенсомоторного дефицита передней (СД-П) и задней (СД-З) контралатеральных конечностей животных в тесте «Сужающаяся дорожка» на седьмые сутки после травмы

| Группа             | СД-П, %   | СД-З, %   |
|--------------------|-----------|-----------|
| Интактные          | 1,6±0,5*  | 2,3±0,5*  |
| Контроль           | 22,0±2,3  | 26,8±3,0  |
| Холина альфосцерат | 27,3±2,8  | 41,3±1,4* |
| Цитиколин          | 10,0±2,1* | 26,8±3,9  |
| ФДЭС, 75 мг/кг     | 8,3±1,2*  | 16,7±1,9* |
| ФДЭС, 10 мг/кг     | 4,8±0,8*  | 12,6±1,8* |

Примечание: \* – достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

функции конечностей в тесте «Стимулирование конечностей», причем, при меньшей дозе улучшение проявлялось в большей степени. Цитиколин достоверно улучшал моторику передней контралатеральной конечности по сравнению с контролем, однако не превосходил эффекты ФДЭС (табл. 5).

### Обсуждение результатов

Положительный эффект аминокетанольных холинотропных средств при ЧМТ может быть обусловлен различными механизмами.

Во-первых, благодаря субстратному механизму действия происходит усиление синтеза ацетилхолина, выполняющего важную нейротрансмиттерную роль в пределах головного мозга.

Кроме того, накапливающийся ацетилхолин может действовать не только в пределах синапса и синаптической щели, но и диффузно распространяться парасинаптически, оказывая дополнительные эффекты [9], включающие нейропротекторное действие [14, 18], стимуляцию нейрогенеза [8], индукцию нейрональной пластичности и функциональную перестройку коры головного мозга [12, 17].

Изучаемые производные аминокетанола улучшали ответ конечностей на тактильную и проприорецептивную стимуляцию, увеличивали частоту использования контралатеральной конечности, способствовали нормализации моторно-координационной функции, а также увеличивали ОДА и ПИА травмированных крыс. При этом изменения в поведении наблюдались только у животных, которым вводились данные ЛС в субстратных дозах (холина альфосцерат и цитиколин).

Поскольку ФДЭС оказывал нейро-реабилитационное действие в несубстратных дозах, можно предположить, что положительный эффект данного средства связан не только с возможным накоплением ацетилхолина, но и с имеющимися в строении молекулы остатками фумарата и сукцината. Однако для действия фумарата и сукцината как субстратов цикла трикарбоновых кислот требуются их высокие концентрации, что противоречит полученным в данном исследовании результатам. Возможно, образующийся в процессе метаболизма молекулы ФДЭС сукцинат напрямую взаимодействует с сукцинатными ре-

цепторами SUCNR 1, расположенными в нейронах коры головного мозга. Как было показано, эти рецепторы участвуют в экспрессии основных проангиогенных факторов и регуляции активности NMDA-рецепторов [3], что также может вносить вклад в нейропротекторное действие ФДЭС.

Также не исключено, что комплекс аминокетанольных производных с субстратами цикла Кребса является эффективным носителем холиноподобных соединений через гематоэнцефалический барьер, т.к. сопоставимые с цитиколином нейротропные эффекты отмечаются в существенно более низкой дозе (10 мг/кг для ФДЭС против 500 мг/кг для цитиколина).

Снижение ОДА и времени нахождения в ОР лабиринта при увеличении времени нахождения в ЗР у травмированных животных на 7-й день курсового введения холина альфосцерата и цитиколина в субстратных дозах можно связать с изменением баланса между центральными адренергическими и холинергическими влияниями. Авторы работы [16] выдвинули гипотезу, что холинергическая и адренергическая системы в пределах ЦНС работают реципрокно, и выраженное превалирование холинергических влияний может приводить к развитию депрессивного состояния, в то время как преобладание катехоламинергических или серотонинергических – к формированию гиперактивности.

Исходя из того, что ФДЭС не оказывал влияния на поведение травмированных животных в тесте ПКЛ, можно сделать предположение, что данное средство не приводит к нарушению баланса между холинергической и

адренергической системами в головном мозге.

Обращает на себя внимание дозозависимое различие в эффективности ФДЭС. Проведенными экспериментами установлено, что доза препарата 10 мг/кг превосходит по своей эффективности дозу 75 мг/кг. Возможно, такая закономерность является характерной для сукцинатсодержащих препаратов, т.к. ранее было показано, что профилактическое внутривенное введение этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) в дозе 50 мг/кг уменьшает размер формирующегося инфаркта миокарда при окклюзии коронарной артерии, в отличие от дозы 100 мг/кг, использование которой не давало кардиопротекторного эффекта [3].

Сравнение профилей фармакологического эффекта изученных препаратов представлено на рис. 2. Анализ диаграммы показывает, что общая направленность действия всех изученных препаратов имеет сходные черты, а наибольшая эффективность отмечается при применении ФДЭС в дозе 10 мг/кг. Однако достоверных различий между эффективностью ФДЭС в дозе 10 мг/кг и средствами сравнения – цитиколином и холина альфосцератом (в тестах, где они давали статистически значимые улучшения состояния животных по сравнению с контролем) – не было. Кроме того, в тесте «Стимулирование конечностей» не наблюдалось достоверных различий между группами животных, получавших ФДЭС в дозах 10 и 75 мг/кг.

Таким образом, применение нового производного диэтиламиноэтанола в дозе 10 мг/кг у животных после ЧМТ

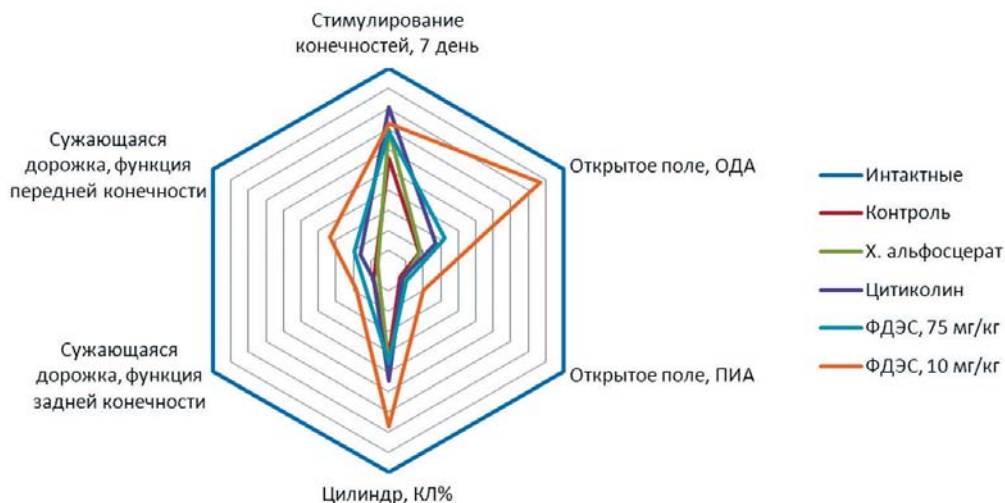


Рис. 2. Профиль фармакологической активности тестируемых средств.

позволило достичь улучшения состояния моторной функции передней и задней конечностей, расположенных контрлатерально к месту повреждения, а также повышения показателей ОДА и ПИА.

### Выводы

1. При курсовом 7-дневном внутрибрюшинном введении (2Е)-4-[2-(диэтиламино)этокси]-4-оксобут-2-еновой кислоты бутандиоат (2:1) способствует снижению неврологического дефицита и улучшению ориентировочно-исследовательского поведения у крыс на фоне черепно-мозговой травмы, вызванной методом контролируемого кортикального ушиба.

2. Наибольшая эффективность нового соединения наблюдается в дозе 10 мг/кг.

3. Нейрореабилитационная активность ФДЭС в дозе 10 мг/кг сопоставима с таковой цитиколина в дозе 500 мг/кг.

4. Изучаемое соединение не оказывает влияния на поведение травмирован-

ных животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», в отличие от холина альфосцерата и цитиколина.

### Список литературы

1. Воронков А.В., Калашикова С.А., Хури Е.И., Поздняков Д.И. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 75.
2. Галагудза М.М., Сыренский А.В., Влагов Т.Д. и др. Эффекты изолированного и комбинированного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и ишемического preconditionирования на выраженность ишемического реперфузионного повреждения миокарда у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 3. – С. 22-26.
3. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – № 9. – С. 1-7.
4. Силачев Д.Н. Изучение новых нейропротекторов на модели фокальной ишемии головного мозга: дис. ... канд. биол. наук. – МГУ им. М.В. Ломоносова. – М., 2009.
5. Титович И.А., Сысоев Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Нейротропная активность но-

- вого производного аминэтанол в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80. – № 5. – С. 73-76.
6. **Adibhatla R., Hatcher J.** Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // J. Neurosci. Res. – 2003. – Vol. 73. – No. 3. – Pp. 308-315.
  7. **Amcheslavsky V.G.** The use of citicoline (ceraxon) in the treatment of brain injuries // Therapy. – 2016. – Vol. 2. – No. 6. – Pp. 76-80.
  8. **Cooper-Kuhn C., Winkler J., Kuhn H.** Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat // J. Neurosci. Res. – 2004. – Vol. 77. – No. 2. – Pp. 155-165.
  9. **Descarries L., Gisiger V., Steriade M.** Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS // Prog. Neurobiol. – 1997. – Vol. 53. – No. 5. – Pp. 603-625.
  10. **Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J., et al.** Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – No. 7. – Pp. 1931-1940.
  11. **Freeman J., Jenden D.** The source of choline for acetylcholine synthesis in brain // Life Sci. – 1976. – Vol. 19. – No. 7. – Pp. 949-962.
  12. **Gu Q.** Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity // Neuroscience. – 2002. – Vol. 111. – No. 4. – Pp. 815-835.
  13. **Gutierrez-Fernandez M., Rodriguez-Frutos B., Fuentes B., et al.** CDPcholine treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke // Neurochem. Int. – 2012. – Vol. 60. – No. 3. – Pp. 310-317.
  14. **Hashimoto M., Kazui H., Matsumoto K., et al.** Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease // Am. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 162. – No. 4. – Pp. 676-682.
  15. **Isaev N.K., Novikova S.V., Stelmashook E.V., et al.** Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant skqr1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat // Biochemistry (Moscow). – 2012. – Vol. 77. – No. 9. – Pp. 996-999.
  16. **Janowsky D., Davis J., El-Yousef M., et al.** A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression // Lancet. – 1972. – No. 7778II. – Pp. 632-635.
  17. **Kilgard M., Merzenich M.** Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity // Science. – 1998. – Vol. 279. – No. 5357. – Pp. 1714-1718.
  18. **O'Neill M., Murray T., Lakics V., et al.** The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in acute and chronic neurodegeneration // Curr. drug targets CNS neurol. disorder. – 2002. – Vol. 1. – No. 4. – Pp. 399-411.
  19. **Paxinos G., Watson C.** The rat brain in stereotaxic coordinates. 7<sup>th</sup> edition. – Academic press. – 2013. – P. 12.
  20. **Warburton E., Koder T., Cho K., et al.** Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory // Neuron. – 2003. – Vol. 38. – No. 6. – Pp. 987-996.

## References

1. **Voronkov A.V., Kalashnikova S.A., Huri E.I., Pozdnjakov D.I.** Modelirovanie cherepno-mozgovoy travmy v usloviyah jeksperimenta u krysa [Modeling of craniocerebral trauma under experimental conditions in rats]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2016. No. 5. P. 75. (In Russian).
2. **Galagudza M.M., Syrenskij A.V., Vlasov T.D., et al.** Jeffekty izolirovannogo i kombinirovannogo ispol'zovaniya jetilmetilgidroksipiridina sukcinata i ishemicheskogo pre Kondicionirovaniya na vyrazhennost' ishemicheskogo reperfuzionnogo povrezhdeniya miokarda u krysa [Effects of isolated and combined use of ethylmethylhydroxypyridine succinate and ischemic preconditioning on the severity of ischemic reperfusion injury of the myocardium in rats]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija [Experimental and clinical pharmacology]. 2009. T. 72. No. 3. Pp. 22-26. (In Russian).
3. **Okovityj S.V., Rad'ko S.V., Shustov E.B.** Sukcinatnye receptory (SUCNR1) kak perspektivnaja mishaen' farmakoterapii [Succinate receptors (SUCNR1) as a perspective target of pharmacotherapy]. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal [Chemical and pharmaceutical journal]. 2015. T. 49. No. 9. Pp. 1-7. (In Russian).
4. **Silachev D.N.** Izuchenie novyh nejroprotektorov na modeli fokal'noj ishemii golovnog mozga [The study of new neuroprotectors on the model of focal cerebral ischemia]: dis. ... kand. biol. nauk [the dissertation ... candidate of biological sciences]. Lomonosov Moscow State University. Moscow, 2009. (In Russian).
5. **Titovich I.A., Sysoev Ju.I., Bolotova V.C., Okovityj S.V.** Nejrotropnaja aktivnost' novogo proizvodnogo aminojetanola v usloviyah jeksperimental'noj ishemii golovnog mozga [Neurotropic activity of the new aminoethanol derivative under conditions of experimental cerebral ischemia]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija [Experimental and clinical pharmacology]. 2017. T. 80. No. 5. Pp. 73-76. (In Russian).

6. *Adibhatla R., Hatcher J.* Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2003. Vol. 73. No. 3. Pp. 308-315.
7. *Amcheslavsky V.G.* The use of citicoline (ceraxon) in the treatment of brain injuries. *Therapy.* 2016. Vol. 2. No. 6. Pp. 76-80.
8. *Cooper-Kuhn C., Winkler J., Kuhn H.* Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat. *J. Neurosci. Res.* 2004. Vol. 77. No. 2. Pp. 155-165.
9. *Descarries L., Gisiger V., Steriade M.* Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog. Neurobiol.* 1997. Vol. 53. No. 5. Pp. 603-625.
10. *Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J., et al.* Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke.* 2012. Vol. 43. No. 7. Pp. 1931-1940.
11. *Freeman J., Jenden D.* The source of choline for acetylcholine synthesis in brain. *Life Sci.* 1976. Vol. 19. No. 7. Pp. 949-962.
12. *Gu Q.* Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience.* 2002. Vol. 111. No. 4. Pp. 815-835.
13. *Gutierrez-Fernandez M., Rodriguez-Frutos B., Fuentes B., et al.* CDPcholine treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem. Int.* 2012. Vol. 60. No. 3. Pp. 310-317.
14. *Hashimoto M., Kazui H., Matsumoto K., et al.* Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. No. 4. Pp. 676-682.
15. *Isaev N.K., Novikova S.V., Stelmashook E.V., et al.* Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant skqr1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat. *Biochemistry (Moscow).* 2012. Vol. 77. No. 9. Pp. 996-999.
16. *Janowsky D., Davis J., El-Yousef M., et al.* A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet.* 1972. No. 7778II. Pp. 632-635.
17. *Kilgard M., Merzenich M.* Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science.* 1998. Vol. 279. No. 5357. Pp. 1714-1718.
18. *O'Neill M., Murray T., Lakics V., et al.* The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in acute and chronic neurodegeneration. *Curr. drug targets CNS neurol. disord.* 2002. Vol. 1. No. 4. Pp. 399-411.
19. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. 7<sup>th</sup> edition. Academic press. 2013. P. 12.
20. *Warburton E., Koder T., Cho K., et al.* Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Neuron.* 2003. Vol. 38. No. 6. Pp. 987-996.

## The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurologic deficit in rats after traumatic brain injury

Y.I. Sysoev, S.V. Okovityi, B. Uzuegbunam

The influence of the new diethylaminoethanol derivative on the neurological deficit in rats after traumatic brain injury in the model «Controlled cortical impact injury» was evaluated. It was found, that damage of sensorimotor cortex cause the steady neurologic deficit in rats, which is mostly pronounced on the first day after the operation with the gradient improvement of condition of animals during the next days. Also, neuro-protective properties of the studying agent were compared with existing analogues. The use of the new diethylaminoethanol compound in traumatized rats led to improvement of hindlimb and forelimb motor function, which are situated contralaterally to the damaged area of the brain. Also the overall movement activity and research-exploratory activity were normalized.

**Key words:** traumatic brain injury, neuroprotective drugs, aminoethanol derivatives.