

2. Korzhevsky, D.E. Morfologicheskaja diagnostika (Morphological diagnostics). St. Petersburg: Spets.Lit, 2016. 128.. (In Russ)
3. Makhmadov F.I., Ashurov A.S., Tagoikulov E.H. Liver morphology in regulated mechanical jaundice (experimental study). Healthcare in Tajikistan 2023; 2: 69-76 (In Russ)
4. Polunina T.E. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. Academy of medicine and sports. 2021;4::28-36 (In Russ)
5. Marinkin I.O., Sokolova T.M., Kiseleva T.V. [et al.]. Cholestasis of pregnancy. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 9:81-85. (In Russ)
6. Tsykunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P. Clinical morphology of liver: cholestasis. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2018;4:468-480 (In Russ) doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-468-480
7. Shadlinski V.B., Gasymova T.M., Nikityuk D.B. Morphological changes of lymphoid apparatus of the larynx after experimental exposure to various balneal factors. Morfologiya. 2014;2: 21-25. (In Russ)
8. Ananth R. Neonatal Cholestasis: A Primer of Selected Etiologies. Pediatr Ann. 2018;47(11):433-439. (In Engl)
9. Andrianov M.G., Azzam R.K. Cholestasis in Infancy. Pediatr Ann. 2016;45(12):e414-e419. (In Engl) doi: 10.3928/19382359-20161118-01.
10. García-Bermúdez V., Morales-Ortega A., Jaquero M.I. [et al.]. Primary liver lymphoma and systemic sclerosis. Oxford: Rheumatology. 2022, Aug 3; 61(8):e247-e248. doi: 10.1093/rheumatology/keac026
11. Hellman T. Studien uber das lymphoid Gewebe. Beit. Path. Anat. All. Pathol. 1921;68:333-363 (In German)
12. Huseynova G.A. Morphological changes of the lymphoid apparatus of urinary bladder of rats after experimental influence of various balneological factors. American Scientific Journal. 2020;38:20-25 (In Engl)
13. Gafarov I.A. Biostatistics. Baki, 2021:238. (In Azer)
14. Ren W., Shi D. Experimental study on repair of bile duct defects with expanded polytetrafluoroethylene. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2011; 15(3): 305-307 (In Engl)
15. Shadlinskaya S.V. Features of the density of the location and changes in the cellular composition of the lymphoid formations of the vaginal vestibule of rats after a course of naphthalan baths. Journal of life sciences and biomedicine. 2019;1(1):83-86 (In Engl)

УДК 616.831-001-009.24-07
© Коллектив авторов, 2024

Т.Ф. Соколова¹, Е.Ю. Соколов², Ю.В. Емельянов³, А.А. Разумовская¹
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ
СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ В ОСТРОМ И ОТДАЛЕННОМ
ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Омск

²ООО «Психотерапевтический центр Сириус», г. Санкт-Петербург

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова. Институт клинической и социальной работы», г. Москва

Целью исследования явилась оценка повреждающего действия на мозг генерализованных судорожных приступов в остром и отдаленном периодах травматической болезни головного мозга.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на белых крысах с высокой и низкой судорожной готовностью после тяжелой черепно-мозговой травмы. Оценивали спонтанные и аудиогенные судороги. Память изучали методом условного рефлекса пассивного избегания, общую оценку состояния нейронов, их численную плотность в полях СА₁, СА₃ гиппокампа исследовали на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином по Нисслю.

Результаты. В остром и отдаленном периодах тяжелой черепно-мозговой травмы выявлены снижение объема памяти, уменьшение плотности нейронов в полях СА₁, СА₃ гиппокампа с увеличением количества дистрофически и некробиотически измененных нейронов. У крыс с индуцированным травмой эпилептическим статусом когнитивный дефицит повреждения нейрональной сети был более значимым. При высокой судорожной готовности снижение памяти коррелировало с уменьшением общей численной плотности нейронов в гиппокампе.

Заключение. Экспериментальные данные свидетельствуют о разрушительном действии травматической черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) на память вследствие структурного повреждения мозга. Когнитивные и морфологические нарушения были наиболее выражены у крыс с возникшим эпилептическим статусом. Полученные данные позволяют создать патогенетически обоснованные подходы к лечению посттравматической эпилепсии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, судорожная готовность, память, СА₁, СА₃ гиппокампа; нейроны.

T.F. Sokolova, E.Yu. Sokolov, Yu.V. Emelyanov, A.A. Razumovskaya
**INVESTIGATION OF THE DAMAGING EFFECT
OF GENERALIZED CONVULSIVE SEIZURES IN THE ACUTE
AND LONG-TERM PERIODS OF TRAUMATIC BRAIN DISEASE**

The aim of the study was to assess the damaging effect of generalized convulsive seizures on the brain in the acute and long-term periods of traumatic brain disease.

Material and methods. The experiments were performed on white rats with high and low convulsive readiness after severe traumatic brain injury (TBI). Spontaneous and audiogenic seizures were evaluated. Memory was studied by the method of conditioned reflex of passive avoidance, a general assessment of the state of neurons, their numerical density in the fields of CA₁, CA₃ of the hippocampus on preparations stained with hematoxylin-eosin, according to Nissl.

Results. In the acute and long-term periods of TBI, a decrease in memory volume, a decrease in the density of neurons in the fields of CA₁, CA₃ of the hippocampus with an increase in the number of dystrophic and necrobiotically altered neurons were revealed. In rats with trauma-induced epileptic status, cognitive deficits and damage to the neural network were more significant. With high convulsive readiness, memory loss correlated with a decrease in the total numerical density of neurons in the hippocampus.

Conclusion. Experimental data indicate the destructive effect of TMI on memory, which are based on structural damage to the brain. Cognitive and morphological disorders were most pronounced in rats with trauma-induced epileptic status. The data obtained will allow us to create pathogenetically proved approaches to psychocorrection, more accurate and effective methods of treating post-traumatic epilepsy.

Key words: traumatic brain injury; convulsive readiness; memory; CA1, CA3; hippocampus; neurons.

Черепно-мозговой травматизм во всех странах мира является значимой проблемой здравоохранения [1]. Он характеризуется высокой частотой разнообразных последствий, в том числе и ассоциированных с развитием судорог, когнитивных и эмоциональных нарушений. Большинство пациентов, перенёвших черепно-мозговую травму, страдают от осложнений, включающих нарушения памяти [2]. К серьёзным неврологическим последствиям травмы относится посттравматическая эпилепсия [3]. Механизмы осложнений остаются до конца не выясненными, а лечение крайне затруднено [4]. При черепно-мозговой травме выделяют первичные факторы повреждения головного мозга, определяющие характер и объём исходного повреждения, и вторичные – гипоксия, нарушение электролитного баланса, перекисное окисление, процессы протеолиза [2]. Одной из основ нарушений памяти при черепно-мозговой травме являются повреждения мозгового вещества в гиппокампе [5]. Структурные и функциональные повреждения гиппокампа, повышенная возбудимость его нейронов могут приводить как к нарушению памяти, так и возникновению эпилепсии [5,6,7]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению когнитивных нарушений при посттравматической эпилепсии и морфологии гиппокампа, многие вопросы, касающиеся патогенеза и патоморфологии энцефалопатии, возникшей после тяжелой черепно-мозговой травмы, остаются неразрешенными. Не до конца ясно влияние судорожных приступов на высшие психические функции мозга, на происходящие в нейронах структурные изменения, на долгосрочные последствия травмы.

Цель исследования – оценить повреждающее действие на мозг генерализованных судорожных приступов в остром и отдаленном периодах травматической болезни головного мозга как возможность дальнейшего совершенствования терапии этого состояния.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 82 половозрелых белых крысах-самцах массой 240–260 г. Соблюдались условия работы с лабораторными животными, согласно приказам МЗ СССР № 755 от 12.08.77, № 701 от 27.07.78 МЗ СССР, № 742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84, ГОСТом 33215-2014 от 1.07.2016,

33216-2014 от 1.07.2016 и положения международной конвенции о «Правилах работы с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives, November 24, 1986, 86/609/ЕЕС). Исследования были согласованы с комитетом по этике ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Наркотизированным животным (тиопентал натрия 30 мг/кг массы тела) моделировали тяжелую черепно-мозговую травму (ТЧМТ) по способу Нобла-Коллипа путем многократного (700–750 раз) падения с высоты 0,5 м. Летальность составила 55,6%. Сразу после получения травмы у части животных спонтанно возникали генерализованные тонико-клонические судороги (3–4 балла по шкале Крушинского), воспроизводимые через 1 час после травмы при звуковом раздражении интенсивностью 86 дБ (модель аутогенного электрического звонка звукового раздражения) в течение 1 минуты. По наличию или отсутствию спонтанных и аудиогенных судорог выживших (n=40) после ТЧМТ животных распределили в 2 группы: 1-я группа – 22 крысы с индуцированным травмой эпилептическим статусом – с высокой судорожной готовностью; 2-я группа – 18 крыс без судорог – с низкой судорожной готовностью. Для контроля использовали нетравмированных наркотизированных крыс без судорог (n = 10).

Память оценивали в тесте условного рефлекса пассивного избегания. Выработку условного рефлекса у интактных крыс контрольной и экспериментальных групп (до моделирования тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы) и подтверждение его сохранности через сутки после выработки проводили в установке, состоящей из освещенной и темной камер с электрифицированным полом и соединенными дверцами. Крысу помещали в освещенную камеру, из которой она в силу норкового рефлекса переходила в темную камеру, где и получала электрический разряд переменным током (20–30 мА, 1с, 50 Гц). Условный рефлекс пассивного избегания считался выработанным в том случае, если животное при повторном помещении в освещенную камеру, помня о боли вследствие удара током, не покидала её 180 секунд. Время пассивного избегания темной камеры являлось латентным периодом и рассматривалось как мера обучения.

По завершении изучения когнитивных функций осуществляли эвтаназию наркотизированных парами диэтилового эфира (ОАО «Медхимпром», Россия) животных путем обескровливания (рассечение верхушки сердца) и немедленно проводили забор головного мозга для морфологических исследований.

Гистологические препараты CA₁, CA₃ гиппокампа изучали световой микроскопией (Axioscop «Carl Zeiss», Германия, цифровой фотокамерой «Olympus», Япония). На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, исследовали общее состояние нейронов полей CA₁, CA₃ гиппокампа, при окраске по Нисслю определяли численную плотность нейронов на 1 мм² среза, количество гиперхромных (несморщенных и сморщенных), гипохромных нейронов и клеток-теней. Морфометрический анализ проводили с использованием программы ImageJ 1.52s.

В остром периоде ТЧМТ (через 1-3 суток после травмы), в динамике болезни (через 14 суток после травмы) и в отдаленном (через 30 суток после травмы) периоде травматической болезни головного мозга крыс тестировали в аудиогенной установке на наличие судорог. С помощью метода условного рефлекса пассивного избегания проверяли сохранность памятного следа, проводили морфологические исследования полей CA₁, CA₃ гиппокампа.

Для проверки статистических гипотез использовали программу Statistica 10.0. Характер распределения количественных переменных определяли по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении использовали параметрические методы (критерий Стьюдента). Данные, не подчинявшиеся закону нормального распределения, исследовали непараметрическими методами: критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса с учетом поправки Бонферрони. Количественные данные в работе приведены в виде среднего выборочного и стандартной ошибки среднего, а также как медиана и 25-75% квартили. Описание статистической зависимости между признаками проводили с помощью критерия Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение процессов приобретения, хранения и воспроизведения информации о болевом раздражении у контрольных и экспериментальных (до нанесения травмы) крыс с помощью теста условного рефлекса пассивного избегания выявило быстрое запоминание негативной информации. Так, через сутки после обучения крысы помнили об опасности и не заходили в темный отсек в течение тестируе-

мого периода. Латентный период после выработки рефлекса был равен $179,8 \pm 2,1$ секунды. Проверка сохранности следа памяти у контрольных животных через 30 суток после выработки условного рефлекса пассивного избегания выявила, что в результате естественного процесса забывания произошло частичное затухание следа памяти об ударе током в темном отсеке камеры, длительность латентного периода снизилась вдвое ($89,3 \pm 1,4$ секунды).

У животных, перенесших травму, наблюдались расстройства памяти, выражавшиеся многократным статистически значимым снижением показателей теста условного рефлекса пассивного избегания в остром периоде ТЧМТ (через 1, 3 суток) в обеих экспериментальных группах. Наибольшие когнитивные расстройства выявлены у крыс 1-й группы с индуцированным травмой эпилептическим статусом. Латентный период через сутки после нанесения ТЧМТ у животных 1-й группы с высокой судорожной готовностью составил $20,9 \pm 1,6$ секунды, у крыс 2-й группы с низкой судорожной готовностью $37,2 \pm 1,6$ секунды, ($p = 0,001$) и был достоверно ниже контрольных показателей ($179,8 \pm 2,1$ секунды, $p = 0,002$). Сохранность памяти у крыс 1-й группы с эпилептиформными судорожными припадками была в 1,8 раза ниже, чем у крыс 2-й группы. Через 3 суток после травмы показатели, характеризующие памятный след, в 1-й и 2-й экспериментальных группах оставались ниже контрольной группы и продолжали различаться между собой. Латентный период в 1-й группе составлял $49,2 \pm 1,8$ секунды ($p = 0,001$ с контролем) и был в 3,5 раза ниже контрольного, во 2-й группе – $78,5 \pm 2,1$ секунды ($p = 0,001$ с контролем) в 2,2 раза ниже контрольного.

В динамике травматической болезни головного мозга через 14 суток процесс забывания информации, полученной и запомненной, в тесте условного рефлекса пассивного избегания продолжался более интенсивно, чем естественное угасание навыка в контроле. Латентный период у крыс 1-й группы с высокой судорожной готовностью был в 7,3 раза короче контрольного. Он длился $18,8 \pm 2,8$ секунды (против $138,1 \pm 2,9$ секунды в контроле, $p = 0,001$) и был в 2,5 раза короче, чем во 2-й группе с низкой судорожной готовностью.

В отдаленном периоде ТЧМТ (через 30 суток) наличие или отсутствие судорожного синдрома у крыс 1-й и 2-й экспериментальных групп были подтверждены в тесте аудиогенного раздражения. Крысы 1-й группы с высокой судорожной готовностью реагировали на звуковой раздражитель генерализованными кло-

нико-тоническими судорожными припадками. У крыс 2-й группы с низкой судорожной готовностью звуковое раздражение конвульсивных припадков не вызывало. При этом след памяти, сформированный в процессе обучения месяц назад, у крыс 1-й группы был практически утрачен. Крыса не помнила об опасности, подстерегающей её в темной камере. Латентный период у крыс с высокой судорожной готовностью длился $15,3 \pm 1,7$ секунды, что составляло 8,5% от выработанного условного рефлекса. При этом у животных 2-й группы, у которых в посттравматическом периоде ТЧМТ судорог не наблюдалось, память об ударе током частично сохранялась. Латентный период у крыс 2-й группы через месяц после травмы составлял 43,7% от контрольных значений и был в 2,5 раза выше аналогичного в 1-й группе.

При гистологическом анализе полей СА₁, СА₃ гиппокампа в группе контроля преобладали типичные нормохромные нейроны с крупным ядром без признаков гидропической и белковой дистрофий. Через 1-3 суток после ТЧМТ численность неизмененных нормохромных нейронов в гиппокампе снизилась. Появилось большое количество патологически измененных нейронов: вакуолизированные нейроны с признаками гидропической дистро-

фии, превалирующие гиперхромные нейроны без сморщивания и часть из них гиперхромные сморщенные нейроны с признаками белковой дистрофии, гипохромные нейроны и клетки-тени с признаками хроматолиза. Выявленные поражения в полях СА₁ и СА₃ гиппокампа с дистрофическими изменениями нейронов, с их гибелью служили причиной возникновения очагов с низкой численной плотностью нейронов. Как видно из табл. 1, у крыс 1-й группы с высокой судорожной готовностью через 1-3 суток после травмы общая численная плотность нейронов в поле.

СА₁ гиппокампа уменьшилась. Во 2-й группе с низкой судорожной готовностью снижение численной плотности нейронов на 1 мм² среза в поле СА₁ гиппокампа было менее значимо, чем в 1-й группе и через сутки после травмы практически не отличалось от показателей контроля, через 3 суток снижение показателей в сравнении с контролем было статистически значимым. В поле СА₃ гиппокампа через 1 сутки после ТЧМТ у крыс 1-й группы с травматически детерминированной эпилепсией общая численная плотность нейронов снижалась, при этом у крыс 2-й группы без судорожного симптома показатели с контролем не различались (табл. 2).

Таблица 1

Поле СА ₁ гиппокампа. Общая численная плотность нейронов у крыс, перенесших ТЧМТ в поле, Ме (QL-QU)					
Группы крыс	Время после ТЧМТ (сутки)				Контроль
	1-е	3-и	14-е	30-е	
1-я с высокой судорожной готовностью	1991,3 (1613,0-2124,1) [*] $p^k=0,039$	1848,5 (1589,1-1928,0) $p^k=0,0004$ $p^n=0,054$	1308,8 (1277,0-1645,9) $p^k<0,0001$ $p^n<0,0001$	952,5 (677,2-1062,1) $p^k<0,0001$ $p^n=0,0001$	2145,2 (1838,4-2278,1)
2-я с низкой судорожной готовностью	2005,1 (1726,4-2130,6) [*] $p^k=0,058$ $p^{1-2}=0,84$	1976,2 (1735,8-2107,4) $p^k=0,025$ $p^n=0,68$ $p^{1-2}=0,082$	1656,2 (1449,3-1802,5) $p^k<0,0001$ $p^n=0,0003$ $p^{1-2}=0,0001$	1216,3 (1097,8-1294,7) $p^k<0,0001$ $p^n<0,0001$ $p^{1-2}=0,0013$	

Примечание. Статистически значимые отличия: ^{*} – с контролем; ¹⁻² – между группами 1-й и 2-й; ⁿ – с предыдущим сроком.

Таблица 2

Поле СА ₃ гиппокампа. Общая численная плотность нейронов у крыс, перенесших ТЧМТ, М±m				
Группы крыс	Время после ТЧМТ (сутки)			Контроль
	1-е	3-и	30-е	
1-я с высокой судорожной готовностью	2134±21,3 [*] $p^k=0,030$	1986±15,6 [*] $p^k=0,0003$ $p^n=0,047$	1642±15,9 [*] $p^k<0,0001$ $p^n=0,0001$	2358±21,3
2-я с низкой судорожной готовностью	2402±25,6 $p^k=0,68$ $p^{1-2}=0,02$	2102±18,5 [*] $p^k=0,010$ $p^n=0,0004$ $p^{1-2}=0,15$	1905±16,6 [*] $p^k<0,0001$ $p^n=0,011$ $p^{1-2}=0,002$	

Примечание. Статистически значимые различия: ^{*} – с контролем (при $p \leq 0,017$); ¹⁻² – между группами 1- и 2-й при $p < 0,05$; ⁿ – с предыдущим сроком при $p < 0,05$.

Через 3 суток количество нейронов продолжало уменьшаться в обеих группах крыс и достоверно отличалось от контроля. Через 3 суток снижение общей численной плотности нейронов в 1-й группе было более выражено и статистически различалось от показателей у

животных 2-й группы. В динамике болезни через 14 суток численная плотность нейронов на 1 мм² среза в поле СА₁ гиппокампа продолжала снижаться в обеих группах животных, оставаясь ниже контрольных значений. При этом количество нейронов в поле СА₁ гиппокампа в 1-й

группе крыс с индуцированным травмой эпилептическим статусом было достоверно ниже, чем во 2-й группе животных без судорог. В отдаленном периоде исследования (через 30 суток) количество реактивно измененных нейронов было высоким, сохранялись признаки гиперхромии нейронов без и с гомогенизацией структур, хроматолиза с просветлением цитоплазмы, гидропической дистрофии нейронов. Структурно-функциональная недостаточность гиппокампа увеличилась. Через 30 суток после травмы у крыс 1-й и 2-й групп в поле СА₁ гиппокампа общая численная плотность нейронов в динамике болезни продолжала снижаться. Во 2-й группе с низкой судорожной готовностью данный показатель был выше, чем в 1-й группе с высокой судорожной готовностью, но ниже, чем в контроле. Изменения в поле СА₃ гиппокампа в позднем посттравматическом периоде имели ту же тенденцию (табл. 2). В 1-й и 2-й группах общая численная плотность нейронов была ниже контроля, во 2-й группе снижение показателя было менее значимо, чем в 1-й группе. Высокая судорожная готовность после ТЧМТ коррелировала со снижением общей численной плотности нейронов в поле СА₃ гиппокампа ($r>0,71$; $p=0,001$).

Структурные изменения гиппокампа приводили к дефициту памяти, о чем свидетельствует время совпадения наибольшего уменьшения численности нейронов в полях СА₁, СА₃ гиппокампа и утраты памятного следа, особенно у крыс 1-й группы с высокой судорожной готовностью. Корреляционный анализ показал наличие тесной взаимосвязи между общей численной плотностью нейронов поля СА₁ гиппокампа и показателями теста условного рефлекса пассивного избегания ($r>0,79$, $p=0,008$).

Заключение

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что объем способности хранить информацию у крыс, перенесших ТЧМТ, был снижен как в остром, так и отдаленном периодах болезни. Дефект памятного следа был более выражен у животных с инду-

цированным травмой эпилептическим статусом. В отдаленном периоде ТЧМТ у крыс с высокой судорожной готовностью способность хранить информацию о опасности, подстерегающей в темной камере, была полностью утрачена, в то время как у крыс с низкой судорожной готовностью память в меньшем объеме была сохранена.

В гиппокампе крыс, перенесших ТЧМТ, обнаружены выраженные изменения в зонах СА₁ и СА₃ гиппокампа, которые характеризовались реорганизацией нейрочитархитектоники, деструктивными изменениями нейронов, снижением их численности. У крыс с высокой судорожной готовностью снижение общей численной плотности нейронов, повышение количества дистрофически и некробиотически измененных нейронов были более значимы, чем у крыс с низкой судорожной готовностью в раннем и отдаленном периодах ТЧМТ.

Динамика нарушений энграмм памяти совпадала с динамикой структурных повреждений гиппокампа. При высокой судорожной готовности угашение памятного следа о страхе коррелировало со снижением в полях СА₁ и СА₃ гиппокампа количества нейронов. Основой поздних нарушений когнитивных расстройств могло быть усиление в динамике болезни повреждений нервных клеток гиппокампа.

Полученные данные делают возможным объективизацию диагностики психических расстройств, возникающих в результате действия на мозг генерализованных судорожных приступов в остром и отдаленном периодах травматической болезни мозга. Понимание усугубляющего патологического действия судорожных приступов на структуру и функцию поврежденного в результате ТЧМТ мозга позволит влиять на течение травматической болезни головного мозга в остром и отдаленном периодах, воздействовать на способность мозга обеспечивать выполнение высших мозговых функций, создать патогенетически обоснованные подходы психокоррекции, более точные и эффективные методы лечения посттравматической эпилепсии.

Сведения об авторах статьи:

Соколова Татьяна Федоровна – д.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, Ленина, 12. E-mail: tfsokolova@mail.ru.

Соколов Евгений Юрьевич – к.м.н., психиатр, психотерапевт ООО «Психотерапевтический центр Сириус». Адрес: 99178, г. Санкт-Петербург, 45 литера А, 1.

Емельянов Юрий Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры психотерапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Институт клинической и социальной работы» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Москва, Островитянова, 1.

Разумовская Анастасия Анатольевна – ст. преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, Ленина, 12. E-mail: alyona.petrova-nika@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобина, О.Ю. Характеристика психиатрических последствий черепно-мозговой травмы в амбулаторно-поликлиническом психиатрическом звене / О.Ю. Злобина, А.В. Айхаева, А.Г. Разумович // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 1. – С. 21-27.

2. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков / Н.Н. Заваденко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – № 1. – С. 110-117.
3. Нейрофизиологические и морфологические особенности формирования патологической гиппокампальной системы при структурной эпилепсии / А.Ю. Улитин [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 1. – С. 83-92.
4. Отдаленные последствия черепно-мозговой травмы у крыс: морфологическое, поведенческое и электрофизиологическое исследование / И.Г. Комольцев [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2020. – Т. 70, № 4. – С. 500-514.
5. Ребко, А.А. Легкая черепно-мозговая травма: современный взгляд на проблему / А.А. Ребко // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 21-27.
6. Теплышова, А.М. Когнитивные нарушения при височной эпилепсии / А.М. Теплышова, Е.В. Шалиманова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 355-361.
7. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery / I. Blumcke [et al.] // N Engl J Med. – 2017. Vol. 377, № 17. – P. 1648-1656.

REFERENCES

1. Zlobina O.Yu., Aikhaeva A.V., Razumovich A.G. Characteristics of psychiatric consequences of traumatic brain injury in outpatient psychiatric unit. Scientific Review. Medical sciences. 2022;(1):21-27. (In Russ).
2. Zavadenko N.N., Nesterovsky Yu.E., Kholin A.A. [et al.]. Cognitive and paroxysmal disorders in the long-term period of traumatic brain injury in children and adolescents. Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;(1):110-117. (In Russ).
3. Ulitin A.Yu., Vasilenko A.V., Ivanenko A.V. [et al.]. Bubnova Neurophysiological and morphological features of the formation of pathological structural epilepsy. Russian Journal of Personalized Medicine. 2022;2(1):83-92. (In Russ).
4. Komoltsev I.G., Volkova A.A., Levshina I.P. [et al.]. Long-term consequences of traumatic brain injury in rats: morphological, behavioral research. Journal of Higher nervous activity named after I.P. Pavlov. 2020;70(4):500-514. (In Russ).
5. Rebko, A.A. Mild traumatic brain injury: a modern view of the problem. Health and Environmental Issues. 2020;64(2):21-27. (In Russ).
6. Teplysheva A.M., Shalimanova E.V. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy. Epilepsy and paroxysmal states. 2022;14(4):355-361. (In Russ).
7. Blumcke I. [et al.]. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. N Engl J Med. 2017;377(17):1648-1656. (in Engl).

УДК 547.853.1

© Коллектив авторов, 2024

С.А. Мещерякова, Ю.И. Виноградова, А.В. Шумадалова, К.А. Назмиева СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДО- И ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ О-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-2-ТИОПИРИМИДИНА ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель. Синтез новых амидо- и гидразонпроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, обладающих антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активностью.

Материал и методы. Новые амидопроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина получены встречным синтезом: тиетилацией амидов 6-метилпиримидин-2-илтиоуксусной кислоты и взаимодействием этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с алифатическими аминами. Новые гидразонпроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина получены взаимодействием 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с альдегидами и кетонами различного строения.

Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены тонкослойной хроматографией, определением температур плавления, данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров и элементарным анализом.

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* в трех модельных системах с применением хемилюминесцентного экспресс-метода. Изучение влияния на агрегацию тромбоцитов проводили методом агрегатометрии по Борну на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия). Определение антикоагуляционной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия).

Результаты. Разработаны методики синтеза новых амидо- и гидразонпроизводных О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, установлено строение полученных соединений, проведены исследования антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активности, отобраны наиболее перспективные соединения для дальнейших углубленных исследований.

Выводы. Синтезированы новые амидо- и гидразонпроизводные О-(тиетан-3-ил)-2-тиопиримидина, обладающие антиоксидантной, антиагрегационной, антикоагуляционной активностью.

Ключевые слова: 2-тиопиримидин, тиетан, амиды, гидразоны, биологическая активность.

S.A. Meshcheryakova, Yu.I. Vinogradova, A.V. Shumadalova, K.A. Nazmieva SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW O-(THIETAN-3-YL)-2- THIOPYRIMIDINE AMIDE- AND HYDRAZONE DERIVATIVES

Aim. Synthesis of new O-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amide- and hydrazone derivatives with antioxidant, antiaggregatory, and anticoagulant activity.

Material and methods. New O-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine amide derivatives were obtained by counter synthesis: the thietanylation of 6-methylpyrimidin-2-ylthioacetic acid amides and the interaction of ethyl 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetate with aliphatic amines. New hydrazone derivatives of O-(thietan-3-yl)-2-thiopyrimidine were obtained by interaction 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide with aldehydes and ketones of various structures.

The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by thin-layer chromatography, melting point determination, nuclear magnetic resonance and infrared spectra, as well as elemental analysis.

The antioxidant properties of the compounds were evaluated *in vitro* in three model systems using a chemiluminescent express method. The effect on platelet aggregation was studied using the Born [1] aggregometry method on an «AT-02» aggregometer (RPC «Medtech», Russia). Anticoagulant activity was determined using generally accepted clotting tests on a Solar CGL 2110 turbidimetric hemocoagulometer (CJSC «SOLAR», Russia).