

УДК: 616.13-018.74

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4681639>

## **ВПЛИВ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕКСИПРИМУ ТА СЕМАКСУ НА ПОВЕДІНКОВІ КОРЕЛЯТИ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ЩУРІВ**

*Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В.  
Одеський державний медичний університет, [anstoyanov@ukr.net](mailto:anstoyanov@ukr.net)*

## **ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИПРИМУ И СЕМАКСА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ КОРЕЛЯТЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ У КРЫС**

*Капталан А.О., Стоянов А.Н., Остапенко И.О., Кирчев В.В.  
Одесский государственный медицинский университет, [anstoyanov@ukr.net](mailto:anstoyanov@ukr.net)*

## **INFLUENCE OF JOINT USE OF MEXIPRIM AND SEMAX ON BEHAVIORAL CORRELATES OF POST-TRAUMATIC EPILEPSY IN RATS**

*Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V.  
Odessa State Medical University, [anstoyanov@ukr.net](mailto:anstoyanov@ukr.net)*

### **Summary/Резюме**

The problem of traumatic brain injury (TBI) and its consequences often lead to disability, resistance to treatment, which requires studying the mechanisms of their development and adequate pathogenetically justified therapy. One of the formidable and severe complications of TBI is symptomatic epilepsy, which occurs within a certain time after a previous TBI. Otherwise, it is interpreted as post-traumatic epilepsy (PTE). It has certain patterns of epileptogenesis, which is still being studied. Taking into account the factors of its formation, the involvement of almost all the main functions of the central nervous system, the authors, in addition to the usual mechanical damaging effects on the animal's brain, applied an additional injection of autologous blood. In addition to studying the features of the course of the original model of PTE in rats under conditions of using mexiprim with its inherent antioxidant and membrane-protective properties, and Semax, which is a representative of the group of regulatory peptides.

The data obtained indicate that with the combined use of Mexiprim and Semax, there is a potentiation of the corrective effect in relation to behavioral disorders provoked by the reproduction of PTE. Moreover, taking into account the role of humoral factors - derivatives of blood components, the combined use of drugs reduced both behavioral disorders, lethality of animals, restoring pain sensitivity, and prevented the manifestation of vasospasm, which is an indispensable pathogenetic element of the formation of PTE.

In addition to potentiating the effects of the peptidergic drug, Mexiprim has antioxidant effects, improves the rheological properties of blood, and also reduces the level of pro-inflammatory cytokines in tissues. The latter may be of decisive importance in the formation of potentiation of the positive therapeutic effect in relation to the effects of Mexiprim, since proinflammatory cytokines play an important pathogenetic role in the

formation of PTE.

The combined use of Mexiprim and Semax have effective antioxidant properties - direct and indirect due to a decrease in the release of pro-inflammatory cytokines, which can reduce the risk of exposure to free radicals formed due to excessive overproduction of biologically active compounds during the reproduction of PTE.

**Key words:** *traumatic brain injury, post-traumatic epilepsy, Mexiprim, Semax*

Проблема черепно-мозкової травми (ЧМТ) та її наслідків, що нерідко призводять до інвалідизації, резистентні до лікування потребує вивчення їх патогенезу та адекватної патогенетично обґрунтованої терапії. Одним з грізних та тяжких ускладнень ЧМТ є симптоматична епілепсія, яка виникає протягом певного часу після перенесеної ЧМТ. Інакше вона трактується як посттравматична епілепсія (ПТЕ). Вона має певні закономірності епілептогенезу, який до сьогоднішнього часу вивчається. З урахуванням факторів його формування, залучення практично усіх основних функцій ЦНС, автори додатково до звичайного механічного ушкодження чого впливу на головний мозок тварини застосували додаткове введення аутокрові. Окрім вивчення особливостей перебігу оригінальної моделі ПТЕ у щурів за умов застосування мексиприму, якому притаманні антиоксидантні та мембранопротекторні властивості, та семаксу, який є представником групи регуляторних пептидів.

Отримані дані вказують, що за умови сумісного застосування Мексиприму та Семаксу спостерігається потенційований коригуючий ефект у відношенні до порушень поведінки, спровокованих відтворенням ПТЕ. Причому, зважаючи на роль гуморальних факторів - похідних компонентів крові, комбіноване застосування препаратів зменшувало як поведінкові порушення, летальність тварин, відновлювало больову чутливість, так і попереджало прояви вазоспазму, який є неодмінним патогенетичним елементом формування ПТЕ.

Окрім потенціювання ефектів пептидергічного препарату, Мексиприм має антиоксидантні ефекти, покращує реологічні властивості крові, а також знижує рівень прозапальних цитокинів в тканинах. Останнє може мати вирішальне значення у формуванні потенційованого позитивного терапевтичного впливу у відношенні ефектів Мексиприму, оскільки прозапальні цитокини відіграють важливу патогенетичну роль при формуванні ПТЕ.

Сумісне застосування Мексиприму та Семаксу реалізуються та є ефективними антиоксидантні – прямі та опосередковані за рахунок зниження вивільнення прозапальних цитокинів – ефекти, які здатні знижувати ризик впливу вільних радикалів, що утворюються за рахунок надмірної гіперпродукції біологічно активних сполук при відтворенні ПТЕ.

**Ключові слова:** *черепно-мозкова травма, посттравматична епілепсія, Мексиприм, Семакс*

Проблема черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и ее последствий, нередко приводят к инвалидизации, резистентности к лечению, что требует изучения механизмов их развития и адекватной патогенетически обоснованной терапии. Одним из грозных и тяжелых осложнений ЧМТ является симптоматическая эпилепсия, которая возникает в течение определенного времени после перенесенной ЧМТ. Иначе она трактуется как посттравматическая эпилепсия (ПТЭ). Она имеет опре-

деленные закономерности эпилептогенеза, который до настоящего времени изучается. С учетом факторов его формирования, привлечения практически всех основных функций ЦНС, авторы дополнительно к обычному механическому повреждающему воздействию на головной мозг животного применили дополнительное введение аутокрови. Кроме изучения особенностей течения оригинальной модели ПТЭ у крыс в условиях применения мексиприма с присущим ему антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами, и семакса, который является представителем группы регуляторных пептидов.

Полученные данные указывают, что при совместном применении Мексиприма и семакса наблюдается потенцирование корректирующего эффекта в отношении нарушений поведения, спровоцированных воспроизведением ПТЭ. Причем, учитывая роль гуморальных факторов - производных компонентов крови, комбинированное применение препаратов уменьшало как поведенческие нарушения, летальность животных, восстанавливающим болевую чувствительность, так и предупредило проявления вазоспазма, который является неперенным патогенетическим элементом формирования ПТЭ.

Кроме потенцирования эффектов пептидергического препарата, Мексиприм обладает антиоксидантными эффектами, улучшает реологические свойства крови, а также снижает уровень провоспалительных цитокинов в тканях. Последний может иметь решающее значение в формировании потенцирования положительного терапевтического воздействия в отношении эффектов Мексиприма, поскольку провоспалительные цитокины играют важную патогенетическую роль при формировании ПТЭ.

Совместное применение Мексиприма и Семакса обладает эффективными антиоксидантными свойствами - прямыми и косвенными - за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов, которые способны снижать риск воздействия свободных радикалов, образующихся вследствие чрезмерной гиперпродукции биологически активных соединений при воспроизведении ПТЭ.

**Ключевые слова:** *черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, Мексиприм, Семакс*

### **Вступ**

Пацієнти з черепно-мозковою травмою (ЧМТ) становлять від 20 % до 54 % загальної кількості травматологічних хворих [1, 2]. Зважаючи на зростання травматизму, тяжкі наслідки ЧМТ, що нерідко призводять до інвалідизації осіб працездатного віку, значну резистентність до лікувальних впливів, проблема дослідження патогенезу ЧМТ, а також патогенетичного обґрунтування методів лікування ускладнень є дуже актуальним завданням сучасної патофізіології [3, 4].

Небезпечним вважаємо те, що ЧМТ часто є ініціюючим механізмом порушення регуляторних процесів функці-

онування головного мозку і нервової системи загалом. Унаслідок ЧМТ у мозку розвиваються незворотні дистрофічні процеси, які морфологічно мають вигляд ділянок мікронекрозу і набувають важливого значення у генезі нейрологічних і нейропсихологічних симптомом-комплексів, що виникають у різні часові інтервали посттравматичного періоду [5]. Одним із тяжких ускладнень ЧМТ є формування посттравматичного судомного синдрому [6, 7]. Причому, є клінічні дані та їх експериментальні підтвердження стосовно того, що іктальні епілептиформні прояви розвиваються протягом певного проміжку часу внаслідок ЧМТ різного ступеня тяж-

кості, в тому числі й після легкого [8].

Отже, йдеться про складний клінічний феномен – посттравматична епілепсія, патогенетичні механізми та способи клінічної корекції основних проявів якої є недосконалыми на сьогоднішній день та такими, що потребують значних зусиль фахівців для їх вирішення, оскільки переважна кількість пацієнтів за посттравматичною епілепсією є людьми працездатного віку.

Патогенез посттравматичної епілепсії є складним і торкається практично всіх основних функцій головного мозку - біоелектрогенезу, синтезу і вивільнення нейротрансмітерів, а також обміну макромолекулярних сполук. Відомо, що провідним патогенетичним механізмом посттравматичної епілепсії є своєрідний запальний процес, що перебігає за участю як специфічних медіаторів запалення (інтерлейкінів, простагландинів, біогенних амінів та ін.), так і нейромедіаторів, що забезпечують специфічні функції головного мозку [9-11].

Багато експериментальних та клінічних свідчень вказують на значення окислювального стресу в механізмах формування гострого ушкодження тканини головного мозку, а також у виникненні та розвитку церебрального вазоспазму, як патогенетичних елементів формування наслідків посттравматичної епілепсії [12, 13]. Джерелами утворення вільних радикалів є надмірне їх надходження в результаті порушення мітохондріального дихального ланцюжка, а також позаклітинний гемоглобін [14]. Експериментальні дослідження свідчать про зв'язок продукції вільних радикалів та апоптозу нейронів, а також ендотеліальних клітин, підвищення проникності ГЕБ та змін реактивності судин по відношенню до судиннозвужуючих факторів при відтворенні посттравматичної епілепсії. Доцільним є вивчення одночасного коригуючого впливу на функцію

ендотеліоцитів та продукцію прозапальних цитокинів, що до останнього часу не проводилось.

Важливо відзначити, що нами було запроваджено оригінальну модель посттравматичної епілепсії, при відтворенні якої ми додатково до звичайного механічного ушкодження чого впливу на головний мозок тварини застосували додаткове введення аутокрові.

**Метою** дослідження є вивчення особливостей перебігу оригінальної моделі посттравматичної епілепсії у щурів за умов застосування мексиприму, якому притаманні антиоксидантні та мембранопротекторні властивості [15], та семаксу, який є представником групи регуляторних пептидів [16].

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Експерименти проведені за умов гострого досліду на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, яких годували за стандартною дієтою. Щурам було забезпечено вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла і темряви, вологістю 60 % і температурою повітря  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . Роботу з лабораторними тваринами проводили в умовах дотримання загальноприйнятих нормативних та етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин різних видів. За 3 доби до початку дослідів щурів розміщували у пластикових експериментальних боксах з метою їхньої скорішої адаптації і починали привчати до рук дослідників.

ЧМТ щурам, які були зафіксовані у стереотаксичному приладі, наносили механічно грузом масою 5 г. Пошкоджуючий вплив наносили на тім'яно-потилічну ділянку мозку [17]. При цьому в момент нанесення безпосереднього пошкодження голову тварини короткочасно притискали до поролоновою прокладці, ніж домагалися горизонтального

розташування поверхні склепіння черепа до торцевого ділянки вантажу, що був пластмасовий циліндр, заповнений дробом і опускається з висоти 50 см. Площа ударної частини при цьому складала приблизно 3.0- 3.5 см<sup>2</sup>.

Після цього під кетаміновим (2.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) або нембуталовим (30-35 мг/кг, внутрішньоочеревинно) наркозом щурам стереотаксично білатерально вводили аутокров (100 мкл) в тімяно-скроневу ділянку обох півкуль за координатами стереотаксичного атласу (AP= 2,7; L= 3,5; H= 5,7) [18].

Введення мексиприму та семаксу починали з 1-ї години після відтворення посттравматичної епілепсії. Експериментальне лікування тривало протягом 7 діб. Мексиприм ("Stada Arzneimittel AG", Німеччина) вводили дозою 200 мг/кг (внутрішньоочеревинно), а семакс (НДІ молекулярної генетики, Російська Федерація) вводили дозою 50 мг/кг.

Починаючи з 6-ї години досліду експериментальних щурів спостерігали на відкритій площадці і визначали число щурів, які зберігали вертикальну позу, визначали їх больову чутливість, тривалість утримання незручного положення на спині чи боці, а також летальність. Больові реакції у тварин вимірювали кількісно за відомою 4-бальною шкалою в пробі стиснення кінчика хвоста корнцангом [19]. Всі спостереження за щурами із відтвореною 3 посттравматичною епілепсією здійснювали протягом 7 діб.

Щурам контрольної групи в/очер застосовували 0,9% фізіологічний розчин NaCl. Взагалі спостерігали за поведінковими корелятами посттравматичної епілепсії щурів 5 груп. 1 групу (контрольну, n=9) становили інтактні щури. 2 групу – становили щури із посттравматичною епілепсією, яким не надавали фармакологічної корекції. 3 групу скла-

дали щури із посттравматичною епілепсією, яким для фармакологічної корекції вводили мексиприм (200 мг/кг, в/очер). 4 групу складали щури із посттравматичною епілепсією, яким для фармакологічної корекції вводили семакс (50 мг/кг, в/очер).

Отримані дані обчислювали за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із застосуванням критерію одноваріантної ANOVA, який супроводжувався критерієм Newmann-Keuls. За умов нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали за допомогою непараметричного тесту Kruscall-Wallis. P<0.05 обирали критерієм вірогідності.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Через 6,0 годин з моменту відтворення проявів посттравматичної епілепсії виникали порушення пози у 73,3% щурів (таблиця). Через 12,0 годин втрата вертикального положення також мала місце у 11 щурів (73,3%), а летальний вихід спостерігався у 1 щура (6,7%). Через одну добу вертикальне положення зберігалось у 26,7% щурів, в той час як летальність складала 20,0% (таблиця). Подальша динаміка була пов'язана із зменшенням числа тварин, які утримували вертикальне положення та зростанням показника летальності: наприкінці спостереження (сім діб з моменту відтворення посттравматичної епілепсії) у вертикальному положенні знаходилось 20,0% щурів а летальність складала 26,7% (таблиця).

Перебіг посттравматичної епілепсії за умов застосування Мексиприму (100 мг/кг, в/очер) виявилось в тому, що через 6 годин вертикальне положення утримували 11 (91,7%) експериментальних тварин без випадків летальності, що суттєво відрізнялось від показників в групі з посттравматичною епілепсією без фармакологічної корекції (p<0.05, таблиця). Через 12 годин в групі із зас-



тосуванням Мексиприму вертикальне положення зберігалось у суттєво більшій кількості експериментальних тварин (83,3%,  $p < 0.05$ ). Через добу з моменту відтворення посттравматичної епілепсії вертикальне положення зберігалось в 7 щурів (58.3%,  $p < 0.05$ ), 1 щур загинув ( $p < 0.05$ , таблиця). Через три доби з початку досліду вертикальна поза зберігалась у 50% щурів із застосуванням Мексиприму, що також було суттєво більше, ніж у групі 2 ( $p < 0.05$ , таблиця). Аналогічна ситуація, яка виразилася у більшій кількості тварин, які здатні були утримувати вертикальну позу на горизонтальній площадці та меншій летальності, зберігався до 7-ї доби досліду ( $p < 0.05$ , таблиця).

На тлі застосування Семаксу дозою 50 мг/кг (в/очер) через 6 годин з початку досліду вертикальне положення зберігало 6 (50%) експериментальних тварин ( $p < 0.05$ , таблиця). Через 12 годин в цій групі кількість щурів, які здатні були утримувати положення на відкритій площадці (41.7%), а також показник летальності (8,3%) суттєво відрізнялися від аналогічних показників в групі щурів з посттравматичною епілепсією без лікування ( $p < 0.05$ , таблиця). Через 1 добу реєструвалися подібні показники ( $p < 0.05$ , таблиця). Наприкінці спостереження (7 доба досліду) 3 щура утримували позу на

відкритій площадці (20%), а летальність склала 8,3%, що також відрізнялося від таких показників в групі 2 ( $p < 0.05$ , таблиця).

Протягом 2 діб досліду за умов комбінованого застосування Мексиприму та Семаксу в щурів за умов відтворення оригінальної моделі посттравматичної епілепсії позу на відкритій площадці утримували 14 з 15 щурів (93.3%), що суттєво було більше, ніж відповідні показники в щурів з посттравматичною епілепсією без фармакологічної корекції і щурів з посттравматичною епілепсією, яким вводили Семакс (в обох випадках  $p < 0.05$ , таблиця). Всі щури були живі за таких умов досліду. На 7-й добі досліду 11 з 15 щурів (73.3%) були здатні утримувати позу на вертикальній пло-

Таблиця 1

**Динаміка порушень пози та летальності щурів за різних умов фармакологічної корекції поведінкових корелятивів посттравматичної епілепсії**

Групи тварин	Число щурів	Час з моменту відтворення посттравматичної епілепсії						
		6 год	12 год	1 доба	2 доби	3 доби	5 діб	7 діб
1. Контроль	10	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
2. Посттравматична епілепсія	15	4/0	4/1	4/3	4/3	3/3	3/3	3/4
3. Посттравматична епілепсія + Мексиприм (100 мг/кг)	12	11*/0*	10*/1*	7*/1*	6*/1*	6*/1*	6*/1*	6*/1*
4. Посттравматична епілепсія + Семакс (50 мг/кг)	12	6*/0*	5*1*	5*/1*	5*/1*	3/1*	3/1*	3/1*
5. Посттравматична епілепсія + Мексиприм (100 мг/кг) + Семакс (50 мг/кг)	15	14*#/0*	14*#/0*	14*@#/0*	14*@#/0*	12*@#/1*	12*@#/1*	11*@#/2*

Примітки: у чисельники позначено число тварин які зберігають вертикальне положення тіла; у знаменнику – число тварин, які загинули.

\* -  $p < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичною епілепсією без фармакологічної корекції (група 2; ANOVA + Newmann-Keuls критерій);

# -  $p < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичною епілепсією та введенням Мексиприму (група 3; ANOVA + Newmann-Keuls критерій);

@ -  $p < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичною епілепсією та введенням Семаксу (група 4; ANOVA + Newmann-Keuls критерій).

щадці. При цьому летальність дорівнювала 13.3%. За цими двома показниками відзначалися суттєві розбіжності з групами номер 2, 3 та 4 (у всіх випадках  $p < 0.05$ , таблиця).

У щурів з відтвореною посттравматичною епілепсією через 6 годин виразність больових реакцій була значно зниженою. Так, в цей термін щури не могли локалізувати джерело больових відчуттів і реагували вокалізацією та незначними локомоторними актами у відповідь на защемлення кінчика хвоста корнцангом (0-1 бал). В групі щурів, яким застосовували Мексиприм, середня виразність больових реакцій була вищою від такої в групі щурів з посттравматичною епілепсією без корекції в 3 рази ( $p < 0,001$ , рисунок). За таких умов у відповідь на защемлення корнцангом кінчика хвоста щури демонстрували здатність повертання в бік защемлення, але не могли локалізувати джерело болю. На тлі введення Семаксу середня виразність больових реакцій у щурів також перевищувала таку в групі контролю і була східною з таким показником в групі щурів, яким вводили Мексиприм ( $p < 0,001$ ). В разі сумісного введення цих двох препаратів 12 з 15 щурів були здатні лише чітко локалізувати джерело болю. При цьому вираженість больової реакції була вище, ніж в групі 2 ( $p < 0.05$ ), але досліджуваний показник був суттєво менше при порівнянні з таким в групах з окремим введенням Мексиприму та Семаксу ( $p < 0.05$ , рисунок).

Через 24 годин з моменту відтворення посттравматичної епілепсії у 6 з

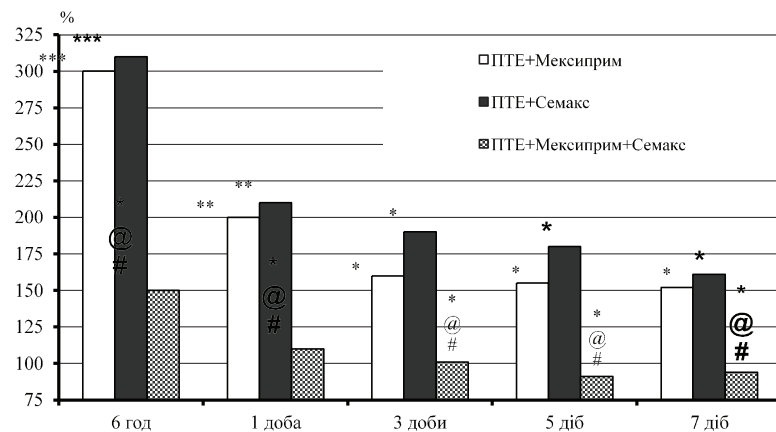


Рис. Динаміка больової чутливості щурів з посттравматичною епілепсією за різних умов фармакологічної корекції

За віссю абсцис - час з моменту відтворення моделі посттравматичної епілепсії.

За віссю ординат – досліджуваний показник у % по відношенню до такого в групі контролю (щури з посттравматичною епілепсією без фармакологічної корекції), прийнятого за 100%.

Примітки: \* -  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичною епілепсією без фармакологічної корекції;

# -  $p < 0,05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичною епілепсією та введенням Мексиприму;

@ -  $p < 0,05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичною епілепсією та введенням Семаксу (група 4; у всіх обрахунках застосовано ANOVA + Newmann-Keuls критерій).

Рис. 1. Агрегація тромбоцитів при додаванні індукторів агрегації у щурів з мікроциркуляторними ускладненнями на фоні ЦД 2 типу ( $X \pm S_x$ ,  $n=6$ )

15 щурів больові реакції були відсутні, у решти щурів у відповідь на защемлення хвоста спостерігалася вокалізація та незначні локомоції. Середня тяжкість больових реакцій склала  $0,75 \pm 0,42$  бали, що було на 26% менше, ніж у щурів через 6 г з початку досліду ( $p < 0,05$ ). Самостійне застосування Мексиприму та Семаксу не змінювало вираженість больових реакцій – вони залишалися на більш інтенсивному рівні порівняно з таким в групі 2, в той час як при комбінованому застосуванні препаратів 7 із 12 щурів демонстрували лише голосову реакцію на дії больового подразника - середня вираженість больових реакцій була вдвічі менше при порівнянні з таким показником з групами щурів, яким окремо вводили Мексиприм та Семакс ( $p < 0,05$ , рисунок).

Наші подальші спостереження вираженості больових реакцій та вплив на цей показник у щурів з посттравматичною епілепсією Мексиприму та Семак-

су виявив таку ж саму тенденцію, при якій максимальне зменшення больової реакції до 7-ї доби досліджу реєструвалося в групі з комбінованим введенням вказаних двох препаратів (рисунок).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що за умови сумісного застосування Мексиприму та Семаксу спостерігається потенційований коригуючий ефект у відношенні до порушень поведінки, спровокованих відтворенням посттравматичної епілепсії. Причому, зважаючи на роль гуморальних факторів - похідних компонентів крові, комбіноване застосування препаратів зменшувало як поведінкові порушення, летальність тварин, відновлювало больову чутливість, так і попереджало прояви вазоспазму, який є неодмінним патогенетичним елементом формування посттравматичної епілепсії.

Заслугує на увагу факт потенціювання ефекту Семаксу за рахунок застосування Мексиприму - препарату, який має здатність спричиняти антиоксидантні ефекти, покращувати реологічні властивості крові, а також знижує рівень прозапальних цитокинів в тканинах. Отже, на наш погляд, може мати вирішальне значення у формуванні потенційованого позитивного терпелитичного впливу у відношенні ефектів Мексиприму, оскільки прозапальні цитокини відіграють важливу патогенетичну роль при формуванні посттравматичної епілепсії. Можлива також роль антиоксидантних впливів Мексиприму, так як такі подібні механізми розглядаються в якості важливих при здійсненні терапевтичного впливу мелатоніну при експериментальному відтворенні посттравматичної епілепсії.

Важливо те, що за умов сумісного застосування Мексиприму та Семаксу реалізуються та є ефективними антиоксидантні – прямі та опосередковані за рахунок зниження вивільнення прозапальних цитокинів – ефекти, які здатні

знижувати ризик впливу вільних радикалів, що утворюються за рахунок надмірної гіперпродукції біологічно активних сполук при відтворенні посттравматичної епілепсії.

#### **Висновки:**

1. Застосування Мексиприму та Семаксу попереджають порушення поведінки та виникнення летального виходу у щурів із модельованої посттравматичної епілепсії. Протективні ефекти спостерігаються протягом до 7 діб з моменту відтворення моделі захворювання.
2. Сумісне застосування Мексиприму та Семаксу викликає потенційований протективний ефект у відношенні до спричинених посттравматичною епілепсією порушень поведінки, больової чутливості та летальності тварин, попереджає формування вазоспазму. Позитивний вплив сумісного препаратів спостерігається протягом 7 діб з моменту їх застосування.

#### **Література**

1. Завгородняя А.Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А.Н. Завгородняя, В.А. Малахов / / Український медичний часопис. - 2006. - №2(52). - С. 32- 39.
2. Дисфункции эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции/ под ред. Н.Н.Петрищева. - СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. - 296 с.
3. L-arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats / B.Sun, S.Zhang, Z.Xia et al. // Clinical Hemorheology and Microcirculation. - 2003. - Vol.29, N3-4. - P. 391-400.
4. Melatonin ameliorates cerebral vasospasm after experimental subarachnoidal haemorrhage correcting imbalance of nitric oxide levels in rats / M.AAladag, Y.Turkoz, H.Parlakpinar et al. // Neurochem. Res. - 2009. - Vol.39, N11. - P. 1935-1944.
5. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of the postictal behaviour syndrome in the rats/ M.Myslobodsky, O.Kofman, M.Mintz // Epilepsia. - 1981. -



Vol.22, N5.-P. 559-568.

6. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm / R.E. Ayer, J.H. Zhang // *Acta Neurochirurgia Supplementum*.- 2008.- Vol. 104.- P. 33-41.
7. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates/ G.Paxinos, C.Watson // Sydney: Academic Press Inc., 1998.
8. Pentoxifylline and propentofylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts/ I.Meiners, S.Hauschildt, K.Nieber, G. Munch // *J. Neural. Transm.*- 2004.- Vol.111, N3.- P.441-447.
9. Role of interleukin-1 $\beta$  in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice/ T. Sozen, R.Tsuchiama, Y.Hasegawa et al. // *Stroke*.- 2009.- Vol. 40.- P.2519-2525
10. The effects of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoidal hemorrhage in rats / A.Karaoglan, O.Akdemir, S.Barut et al. // *Surg. Neurol.*- 2008.- Vol.70, N4.- P.337-343
4. Melatonin ameliorates cerebral vasospasm after experimental subarachnoidal haemorrhage correcting imbalance of nitric oxide levels in rats / M.AAladag, Y.Turkoz, H.Parlakpinar et al. // *Neurochem. Res.*- 2009.- Vol.39, N11.- P. 1935-1944.
5. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of the postictal behaviour syndrome in the rats/ M.Myslobodsky, O.Kofman, M.Mintz // *Epilepsia*.- 1981.- Vol.22, N5.-P. 559-568.
6. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm / R.E. Ayer, J.H. Zhang // *Acta Neurochirurgia Supplementum*.- 2008.- Vol. 104.- P. 33-41.
7. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates/ G.Paxinos, C.Watson // Sydney: Academic Press Inc., 1998.
8. Pentoxifylline and propentofylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts/ I.Meiners, S.Hauschildt, K.Nieber, G. Munch // *J. Neural. Transm.*- 2004.- Vol.111, N3.- P.441-447.
9. Role of interleukin-1 $\beta$  in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice/ T. Sozen, R.Tsuchiama, Y.Hasegawa et al. // *Stroke*.- 2009.- Vol. 40.- P.2519-2525
10. The effects of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoidal hemorrhage in rats / A.Karaoglan, O.Akdemir, S.Barut et al. // *Surg. Neurol.*- 2008.- Vol.70, N4.- P.337-343

### References

1. Zavgorodnyaya A.N. 2006, Endotelialnyie mehanizmy patogeneza tserebrovaskulyarnoy patologii. Ukrayinskiy medichniy chasopis.; Vol. 52, No2(52): pp. 32- 39. (in Russian)
2. Disfunktsii endoteliya. Patogeneticheskoe znachenie i metodyi korrektsii. 2007, pod red. N.N.Petrishcheva. SPb.: IITs VMA; 296 s (in Russian)
3. L-arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats / B.Sun, S.Zhang, Z.Xia et al. // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*.- 2003.- Vol.29, N3-4.-

*Впервые поступила в редакцию 27.11.2020 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*