

**ВИТИК**

Алексей Александрович

**Закономерности изменений уровней нейроспецифических белков и  
биоэлектрической активности головного мозга в остром периоде  
черепно-мозговой травмы и способы их коррекции  
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.03.03 – патологическая физиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении

«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор

Шолохов Леонид Федорович

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,

профессор

Суфианова Галина Зиновьевна

**Официальные оппоненты:**

Семинский Игорь Жанович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, заведующий.

Намоконов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и специализированной хирургии, заведующий.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д **001.038.02** при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16) и на сайте <http://health-family.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

*Ученый секретарь*

*диссертационного совета,*

*доктор биологических наук*

***Гребенкина Людмила Анатольевна***

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования и степень его разработанности

Травматическое повреждение головного мозга является одной из основных причин смертности и инвалидизации лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации и в мире [Скворцова В.И., Парфенов В.А. и соавт., 2012; Стаховская Л.В., Котов С.В., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2014; Крылов В.В., 2015]. Несмотря на урбанизацию и активное индустриальное развитие общества, частота и тяжесть черепно-мозговой травмы в течение последних 100 лет не только не уменьшается, но и возрастает, смертность при этом варьируется в среднем от 20 до 50%, а при тяжелых формах достигает 70%. В связи с чем, поиск новых методов диагностики и лечения травматических повреждений ЦНС является актуальной медико-социальной задачей. Не менее важным является разработка новых эффективных маркеров повреждения ЦНС для оценки потенциальных нейропротекторных свойств лекарственных препаратов, что может стать основой для новых методов патогенетически обоснованной терапии повреждения нервной ткани в остром периоде ЧМТ [Sánchez-Porrás R. et al., 2015; Reis C. et al., 2017; Lauritzen M., Strong A.J., 2017].

В настоящее время внимание исследователей и врачей привлекают лекарственные препараты с рецепторным механизмом действия, обладающие выраженной саногетической направленностью восстановления нервной ткани после ее ишемического повреждения. Перспективными рецепторными лекарственными препаратами являются агонисты аденозиновых рецепторов, непосредственно влияющие на основные патогенетические звенья ишемического каскада. [Laubach V.E. et al., 2011; Weisman G.A. et al., 2012; Zamani M. et al., 2013; Burnstock G., 2013, 2014; Pérez-Sen R. et al., 2015; Cuomo O. et al., 2015; Zhai W. et al., 2016; Babadjouni R.M. et al., 2017]. Однако, несмотря на достаточно высокий доказанный нейропротекторный потенциал ряда селективных A1 агонистов аденозиновых рецепторов в условиях эксперимента и успешный опыт использования аденозина и его аналогов в кардиологической и анестезиологической практике [Лебединский К.М., 2000; Карелов А.Е. и соавт., 2006; Лебедев О.В., 2007; Петренко О.А., 2012; Segerdahl M. et al., 2004], потенциальные нейропротекторные свойства этих препаратов при травматических и ишемических повреждениях головного мозга изучены недостаточно [Суфианова и соавт., 2014; Pérez-Sen R. et al., 2015; Cuomo O. et al., 2015; Zhai W. et al., 2016].

Все вышеизложенное позволило сформулировать основную **цель работы**, заключающуюся в установлении закономерностей изменений биоэлектрической активности мозга, уровней нейроспецифических белков и их взаимосвязей с процессами формирования повреждений головного мозга для патогенетического обоснования методов их коррекции.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить изменения концентраций нейроспецифических белков NSE и S100 $\beta$  в плазме крови крыс с локальным компрессионно-ишемическим повреждением головного мозга на фоне профилактического введения агонистов аденозиновых рецепторов.

2. Исследовать особенности электрофизиологических характеристик головного мозга у крыс с локальным компрессионно-ишемическим повреждением головного мозга при профилактическом применении агонистов аденозиновых рецепторов.

3. Выявить гистопатологические нарушения структуры головного мозга крыс с локальным компрессионно-ишемическим повреждением головного мозга при профилактическом введении агонистов аденозиновых рецепторов.

4. Определить концентрации нейроспецифических белков NSE и S100 $\beta$  в сыворотке крови у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы на фоне пролонгированного внутривенного введения аденозинтрифосфата.

5. Оценить и сравнить клиническую эффективность базисной терапии дополнительно с использованием агонистов аденозиновых рецепторов у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы для патогенетического обоснования оптимизации лекарственной коррекции посттравматических ишемических нарушений функционирования головного мозга.

#### **Научная новизна**

В эксперименте впервые изучены нейродинамические процессы формирования патологического деполяризационного очага в области компрессии головного мозга, играющие важную роль в патогенезе повреждения головного мозга. Выявлена высокая взаимосвязь между сдвигами уровня постоянного потенциала, изменениями концентрации нейроспецифических белков S100 $\beta$  и NSE в плазме крови и морфологическими нарушениями в очаге повреждения головного мозга. В эксперименте и в клинике впервые показана возможность использования измерения концентрации нейроспецифических белков S100 $\beta$  и NSE в плазме крови для оценки потенциальных нейропротекторных свойств лекарственных препаратов и оптимизации алгоритма лечения ишемических и травматических повреждений головного мозга.

Приоритетными являются данные, основанные на результатах эксперимента и в дальнейшем, подтвержденные на клиническом материале что патогенетически обосновано включением агонистов аденозиновых рецепторов в состав комплексной нейропротекторной терапии повреждений нервной ткани травматического и компрессионного генеза. В эксперименте установлено, что введение АТФ существенно изменяет динамику формирования патологического деполяризационного очага в области компрессии головного мозга со значительно меньшими функциональными, биохимическими и гистопатологическими изменениями. Впервые показана клиническая возможность использования АТФ в алгоритме лечения и профилактики посттравматических ишемических нарушений в острый период тяжелой ЧМТ, что подтверждено неврологическими данными, оценкой исходов и общей летальности, а также динамикой изменения концентрации нейроспецифических белков в плазме крови.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

При моделировании локального компрессионного повреждения головного мозга у крыс было установлено повышение концентрации нейроспецифических белков S100 $\beta$  и NSE в плазме крови.

У крыс при моделировании локального компрессионного повреждения головного мозга отмечено резкое увеличение уровня постоянного потенциала головного мозга.

Выявлена высокая положительная корреляция между изменениями концентрации нейроспецифических белков S100 $\beta$  и NSE в плазме крови и уровнем постоянного потенциала головного мозга с морфологическими нарушениями в очаге повреждения.

В условиях эксперимента установлено, что профилактическое введение АТФ сопровождается менее значительным увеличением концентрации нейроспецифических белков плазмы крови и значительно меньшими функциональными и гистопатологическими изменениями.

Выявлено, что локальная компрессия коры головного мозга у крыс сопровождается выраженными ишемическими изменениями в очаге повреждения, профилактическое внутрибрюшинное введение раствора АТФ (50 мг/кг) сопровождается значительным уменьшением выраженности морфологических нарушений при локальном компрессионно-ишемическом повреждении, что подтверждает цитопротекторные свойства данного препарата и его метаболитов.

У пациентов при повреждении головного мозга впервые показана эффективность церебропротекторной терапии с использованием аденозинтрифосфата.

#### **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось в 2012-2017 гг. Основными объектами исследования являлись нейроспецифические белки плазмы крови (NSE, S100 $\beta$ ), электрофизиологические параметры (УПП) и гистопатологические изменения у крыс при моделировании локального компрессионного повреждения головного мозга, а также нейроспецифические белки плазмы крови (NSE, S100 $\beta$ ) и неврологический статус у пациентов в острый период ЧМТ при профилактическом введении АТФ. Дизайн исследования согласуется с принципами надлежащей клинической (ГОСТ Р 52379-2005) и лабораторной (ГОСТ Р-53434-2009) практики. Работа проводилась с соблюдением правил научных исследований и была одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России. Теоретической и методологической основой исследования послужили фундаментальные и прикладные исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, методические рекомендации.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Повреждение головного мозга в эксперименте у крыс сопровождается повышением концентрации нейроспецифических белков NSE и S100 $\beta$  в плазме крови и уровня постоянного потенциала головного мозга, выраженность которых прямо пропорционально коррелирует с локальными динамическими морфофункциональными изменениями в очаге повреждения.

2. Введение аденозинтрифосфата при моделировании локального компрессионного повреждения головного мозга сопровождается менее значимым повышением концентраций нейроспецифических белков NSE и S100 $\beta$  в плазме крови, уменьшением функциональных проявлений ишемической деполяризации и выраженностью гистопатологических нарушений в очаге повреждения.

3. Пролонгированное внутривенное введение аденозинтрифосфата в остром периоде черепно-мозговой травмы у пациентов сопровождается меньшей степенью увеличения концентрации нейроспецифических белков в плазме крови, снижением летальности пациентов и улучшением клинических исходов повреждения головного мозга, что обосновывает и определяет возможность целенаправленного применения

аденозинтрифосфата в составе комплексной нейропротекторной терапии повреждений нервной ткани травматического и компрессионного генеза.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом экспериментального и клинического материала, однородностью выборки субъектов, применением современных методов исследования и адекватных методов биомедицинской статистики, теоретическим обоснованием полученных данных. Материалы и основные положения диссертации доложены на Сибирском международном нейрохирургическом форуме (Новосибирск, 2012), в рамках образовательного курса для молодых нейрохирургов Азиатского конгресса нейрохирургических обществ (ACNS) под руководством проф. Yoko Kato (Япония) (Тюмень, 2013), на конференции «Актуальные вопросы передовых технологий оперативного лечения в нейрохирургии» (Тюмень, 2015), на Всероссийском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2014-2016 гг.), конгрессе "Человек и лекарство. Урал 2016" (Тюмень, 1-3 ноября 2016 г.), XV научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2016), заседаниях ассоциации нейрохирургов Тюменской области (2014-2016 гг.).

### **Личное участие автора**

Исследователем проведена самостоятельная работа с источниками отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обобщение данных, оформление в виде обзора литературы, освоение методик и выполнение экспериментов на животных, в частности, моделирование повреждения головного мозга у крыс, регистрация и анализ электрофизиологических параметров у экспериментальных животных, проведение лабораторных анализов в соответствии с дизайном исследований. Автором осуществлялось: формирование базы данных, статистическая обработка полученного материала, написание и публикация статей, участие в научно-практических конференциях, конгрессах международных и региональных уровней. Кроме того, автор осуществлял постоянный контакт с анестезиологами и нейрохирургами, проводил контроль над соблюдением дизайна исследования и лечения пациентов, организовывал забор, подготовку к транспортировке и доставку образцов крови в лабораторию.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике ФГБУ «Федерального центра нейрохирургии (г. Тюмень)» Минздрава России, ГЛПУ ТО «Областной клинической больницы №2» (г. Тюмень), в педагогическом процессе кафедры нейрохирургии с курсом нейрореанимации и нейрореабилитации ФПК и ППС ФГБОУ ВО Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России, кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликована 21 работа, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертации.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение, общее заключение, выводы и список литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 4 таблицами. Список литературы содержит 295 источников, из них 70 отечественных и 225 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **Объекты исследования и используемые препараты**

Работа выполнена на 30 здоровых беспородных крысах-самцах, весом 180-220 г. До экспериментов животных содержали в лабораторном виварии при температуре помещения 18-22°C и естественном световом режиме; использовали стандартную диету, состоящую из брикетированного корма, овощей и воды. Опыты на животных осуществляли согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР N 755 от 12.08.1977 г.). Все экспериментальные исследования были одобрены локальным этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета. Вживление электродов, а также другие инвазивные процедуры (трепанация черепа, локальное дозированное сдавление головного мозга) проводились под адекватным обезболиванием (золетил-100, 7,5 мг/кг, внутривенно).

В соответствии с целями исследования все животные были разделены на 3 основные группы: 1-я (ложнооперированная) группа (n=8) была представлена животными только с внутривенным введением физиологического раствора (NaCl 0,9% 0,01 мл) без последующего моделирования локального компрессионного повреждения головного мозга; во 2-й (контрольной) группе (n=12) за 30 минут до моделирования локального компрессионного повреждения головного мозга в/б предварительно вводили 1 мл физиологического раствора NaCl (0,9%); в 3-й (основной экспериментальной) группе (n=10) за 30 минут до моделирования локального компрессионного повреждения головного мозга в/б предварительно вводили 50 мг/кг АТФ. Объем раствора АТФ вводился с учетом массы животного и концентрации 10 мг/мл (1%).

В качестве основного исследуемого нейропротекторного препарата во всех опытах использовался 1% (10 мг/мл) раствор натрия аденозинтрифосфат (АТФ-Na, АТФ) (ООО Виал, Россия).

У всех обследуемых животных, с целью определения концентрации нейроспецифических белков (NSE и S100β), производилось исследование образцов плазмы венозной крови до и на 1-е, 3-е и 5-е сутки после моделирования локального компрессионного повреждения головного мозга. У всех экспериментальных животных, участвовавших в данном исследовании, параллельно осуществлялась ежедневная регистрация спонтанной биоэлектрической активности головного мозга. На 5-е сутки производился забор гистологического материала.

### **Моделирование локального компрессионного повреждения головного мозга**

С целью моделирования повреждения, животное фиксировали в стереотаксическом аппарате (рис.1а). В правой теменной области создавали трепанационное окно диаметром 4 мм и обнажали твердую мозговую оболочку (ТМО) головного мозга (рис.1б). Компрессионно-

ишемический очаг создавали путем транзиторного 30 минутного сдавления поверхности коры головного мозга крысы тefлоновым стержнем диаметром 3 мм (площадь основания 28,3 мм<sup>2</sup> (рис.1в). Повреждение создавалось путем его дозированного погружения на глубину 3 мм. (рис.1г). Регистрация биоэлектрической активности проводилась с 4-х точек коры головного мозга. Для вычисления УПП проводили усреднение 10-30 сек. безартефактных участков записи сверхмедленной активности головного мозга.

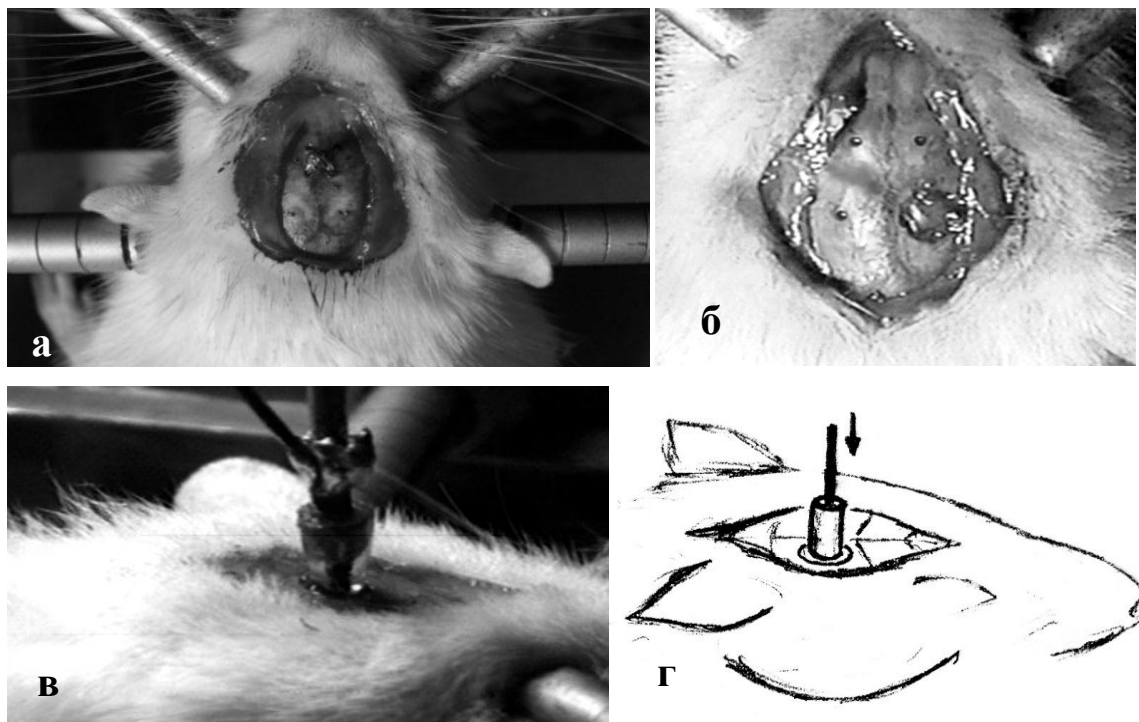


Рисунок 1 - Этапы моделирования локального компрессионного повреждения головного мозга у крысы: а – фиксация в стереотаксическом аппарате и высверливание отверстий для имплантации электродов; б–трепанационное окно в правой теменной области; в, г – установка стержня на поверхность твердой мозговой оболочки и локальная компрессия коры головного мозга; в – общая схема моделирования локального компрессионного повреждения коры головного мозга.

### **Общая характеристика клинических исследований**

Проведено ретроспективное исследование с участием 43 пациентов мужского пола в возрасте от 25 до 55 лет, в период с 2011 по 2013 гг. У всех пациентов или их представителей было взято согласие на проведение исследований и сбор необходимого клинического материала в соответствии с законодательством РФ. Данное клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета.

Обследование пациентов контрольной и основных клинических групп проводили согласно принятым медико-экономическим стандартам. Оно включало: 1) клинко-неврологический осмотр; 2) компьютерную томографию (КТ) головного мозга; 3) нейроофтальмологическое обследование; 4) электрофизиологические исследования (ЭЭГ и вызванные потенциалы (по показаниям)); 5) лабораторные исследования крови и ликвора (по показаниям); 6) динамическое исследование концентрации в крови биохимических маркеров повреждения - NSE и S100 $\beta$  (всем пациентам); 7) другие инструментальные исследования с



целью исключения сопутствующей патологии (по показаниям). Критериями исключения пациентов из исследования также были неизвестный анамнез, перенесенная ЧМТ легкой, другие заболевания, сопровождающиеся поражением ЦНС, злокачественные образования, тяжелая соматическая патология, психиатрические заболевания, аллергические реакции, беременность и лактация.

В соответствии с целями исследования, все пациенты были разделены на 2 основные клинические группы. Первая (контрольная) группа была представлена 18 пациентами (средний возраст  $42,5 \pm 11,9$  лет) с верифицированной черепно-мозговой травмой. Вторая (основная) клиническая группа была представлена 14 пациентами (средний возраст  $41,6 \pm 12,3$  лет) с верифицированной черепно-мозговой травмой. С момента поступления и в течение 3-х суток у данных пациентов в составе комплексной нейропротекторной терапии проводилась пролонгированная внутривенная инфузия 1% (10 мг/мл) раствора натрия аденозинтрифосфата (ООО ВИАЛ, Россия) в дозе 0,5 мг/кг/час в течение 2-х часов 3 раза в сутки.

Для сравнительной оценки была сформирована третья (сравнительная) условно здоровая группа из 11 пациентов в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст  $42 \pm 10,0$  лет), проходивших амбулаторное наблюдение в условиях поликлиники по поводу иных заболеваний. Для сравнительной оценки степени и прогноза повреждения нервной ткани использовались биохимические маркеры повреждения - NSE и S100 $\beta$ . Забор крови проводился в 1-е, 3-е и 5-е сутки стационарного лечения.

#### **Методы статистической обработки результатов**

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ MS Excel 2003 и Matlab 7.14. Совокупные частоты возникновения и показатели выживания оценивались с помощью методов Каплана-Мейера. Категорийные данные были представлены частотами и процентами. Для количественных и альтернативных признаков рассчитывали среднее и стандартную ошибку средней. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовались параметрический критерий t — Стьюдента и непараметрический критерий U — Уилкоксона-Манна-Уитни. Связь между электрофизиологическими параметрами оценивалась с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Как видно из рисунка 2.1, в результате проведенного исследования у всех крыс ложнооперированной серии в течение первых 5-и суток не отмечалось статистически значимых изменений концентрации нейроспецифических белков NSE и S100 $\beta$  в плазме крови. При моделировании локального компрессионного повреждения коры головного мозга у всех экспериментальных животных контрольной группы в первые сутки отмечалось значительное возрастание уровня нейроспецифической енолазы до  $115,2 \pm 34,3\%$  от исходного уровня ( $P < 0,01$ ). На 3-е и 5-е сутки наблюдалась тенденция к дальнейшему увеличению концентрации этого фермента в среднем до  $158,14 \pm 42,1\%$  и  $129,64 \pm 33,6\%$  от исходного уровня ( $P < 0,01$ ). Изменения концентрации белка S100 $\beta$  в плазме крови были более значимы. Концентрация этого белка в 1-е, 3-е и 5-е сутки была выше исходного уровня соответственно на  $168,6 \pm 37,5\%$ ,  $189,4 \pm 43,3\%$  и  $197,3 \pm 38,4\%$  от исходного уровня ( $P < 0,01$ ).

При профилактическом в/б введении АТФ (50 мг/кг) отмечалась значительно меньшая степень увеличения концентрации нейроспецифических белков плазмы крови (таблица 1). В

1-е, 3-е и 5-е сутки после моделирования повреждения уровень NSE был выше исходного значения соответственно на 72,2±32,4% (P<0,05 в сравнении с исходным уровнем), 94,1±34,2% и 68,69±25,8% (P<0,05 в сравнении с исходным уровнем, P<0,05 в сравнении с контрольной группой). При этом, на 3-е и 5-е сутки после повреждения уровень этого фермента в плазме крови был значимо меньше, чем в контрольной группе (P<0,05).

Таблица 1 - Концентрация нейроспецифических белков NSE(мкг/л) и S100β (нг/л) в плазме крови на 1-е и 3-е сутки у крыс

	1-я группа (ложно-оперированные)	2-я группа (контроль)	3-я группа (АТФ)
<b>NSE(μg/l)</b>			
до повреждения	5,88±1,06	6,67±1,14	6,34±1,22
1 сутки	6,87±0,93	14,35±2,29 *	10,92±2,05 **
3 сутки	5,65±1,06	17,21±2,80 *	12,30±2,16** #
5 сутки	5,95±0,98	15,31±2,24 *	10,69±1,64** #
<b>S100β (ng/l)</b>			
до повреждения	63,28±3,87	60,19±4,64	61,84±3,71
1 сутки	64,39±4,65	221,82±22,60*	165,09±19,73* #
3 сутки	67,49±3,98	234,37±26,06*	155,13±25,37* #
5 сутки	63,56±4,93	239,13±23,13*	142,33±26,36* #

Примечание - \* - P<0,01 \*\* - P<0,05 в сравнении с исходным уровнем (до повреждения) и 1 группой (ложнооперированная серия); # - P<0,05 в сравнении со 2-й группой (контрольная серия)

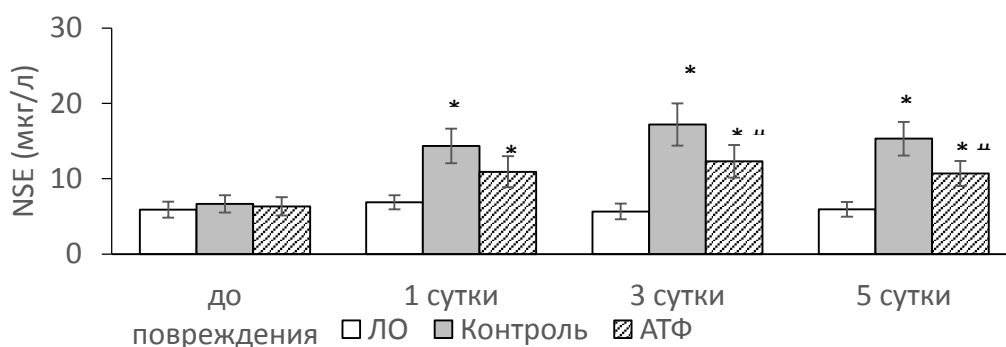


Рисунок 2.1 - Концентрация нейроспецифической енолазы (NSE, мкг/л) в плазме крови у крыс: «ЛО» – 1-я группа (ложнооперированная серия); «Контроль» – 2-я группа (контрольная -повреждение головного мозга); «АТФ» – 3-я группа (основная, повреждение головного мозга на фоне в/б введения АТФ 50 мг/кг).\* - P<0,01 \*\* - P<0,05 в сравнении с исходным уровнем (до повреждения) и 1-й группой (ложнооперированная серия); # - P<0,05 в сравнении со 2-й группой (контрольная серия)

Концентрация белка S100β на 1, 3 и 5 сутки после моделирования повреждения была также ниже, чем в контрольной группе и составляла соответственно 166,96±31,9% (P<0,01 в сравнении с исходным уровнем, P<0,05 в сравнении с контрольной группой), 150,9±41,1% и

130,2±42,6% (P<0,01 в сравнении с исходным уровнем, P<0,05 в сравнении с контрольной группой) от исходного уровня. Как видно из рис. 2.2, в данной группе, в отличие от контрольной серии, на 3-е и 5-е сутки отмечался тренд к снижению концентрации S100β.

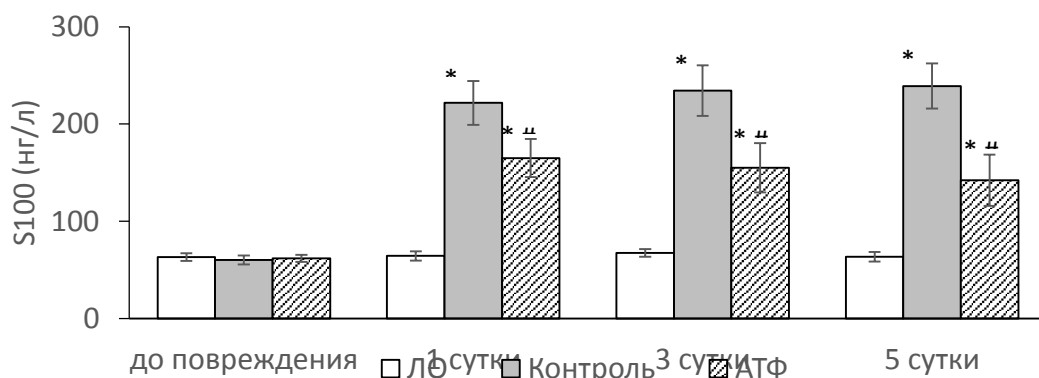


Рисунок 2.2 - Концентрация белка S100β (нг/л) в плазме крови при моделировании локального компрессионного повреждения коры головного мозга у крыс: «ЛО» – 1-я группа (ложнооперированная серия); «Контроль» – 2-я группа (контрольная -повреждение головного мозга); «АТФ» – 3-я группа (основная, повреждение головного мозга на фоне в/б введения АТФ 50 мг/кг). \* - P<0,01 в сравнении с исходным уровнем (до повреждения) и 1-й группой (ложнооперированная серия); # - P<0,05 в сравнении со 2-й группой (контрольная серия). Таким образом, профилактическое введение АТФ сопровождается менее значительным увеличением концентрации нейроспецифических белков плазмы крови, что свидетельствует о меньшей степени повреждения структур головного мозга.

#### **Гистологические нарушения при моделировании локального компрессионного повреждения головного мозга на фоне профилактического введения аденозинтрифосфата**

При гистологическом исследовании фронтальных срезов головного мозга у крыс ложнооперированной серии грубых патологических изменений нервной ткани выявлено не было (рис. 2.3).

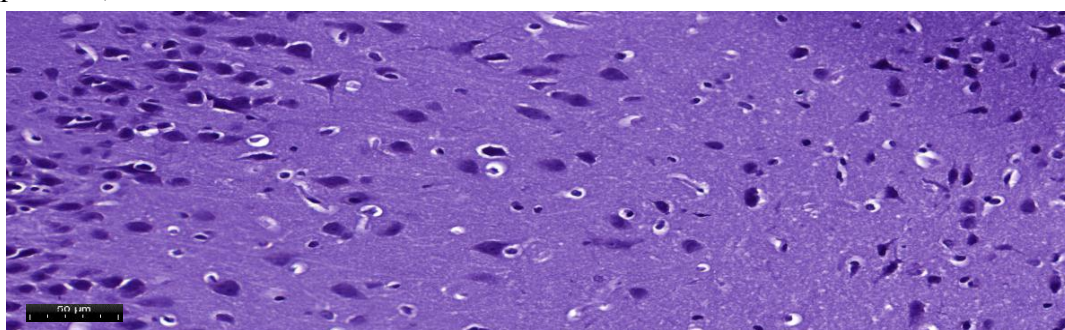


Рисунок 2.3. - Мозг крысы из ложнооперированной серии Правое полушарие головного мозга, теменная кора. Окраска гематоксилин-эозином. Масштаб указан на микрофотографии.

У всех крыс контрольной и основной экспериментальных групп были обнаружены локальные ишемические изменения в области компрессии. (Рис. 2.4).

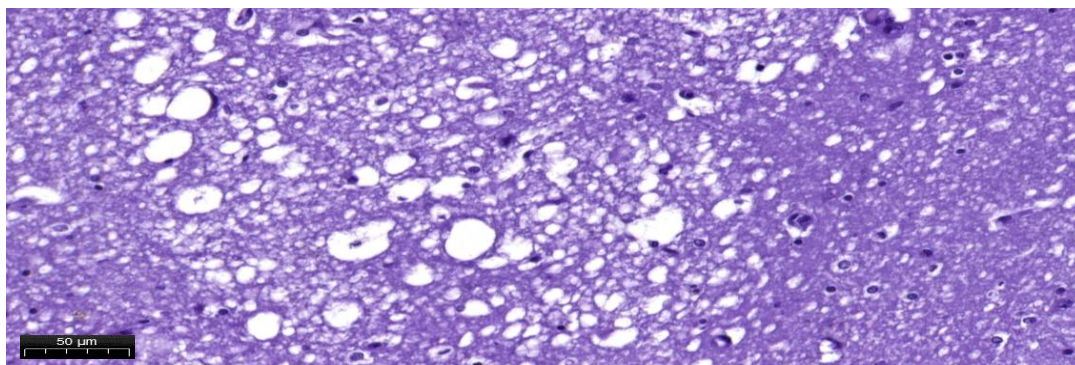


Рисунок 2.4 - Мозг крысы на пятые сутки после моделирования локального компрессионно-ишемического повреждения головного мозга. Контрольная группа. Правое полушарие головного мозга, теменная кора (зона повреждения). Окраска гематоксилин-эозином. Масштаб указан на микрофотографии.

Средний гистопатологический балл в данной группе составлял  $1.9 \pm 0.29$ . У крыс основной экспериментальной группы на фоне введения раствора АТФ гистопатологические изменения были существенно меньше, чем в контроле (рис. 2.5). Средний гистопатологический балл составлял  $1, 2 \pm 0,31$  ( $P < 0.05$ ).

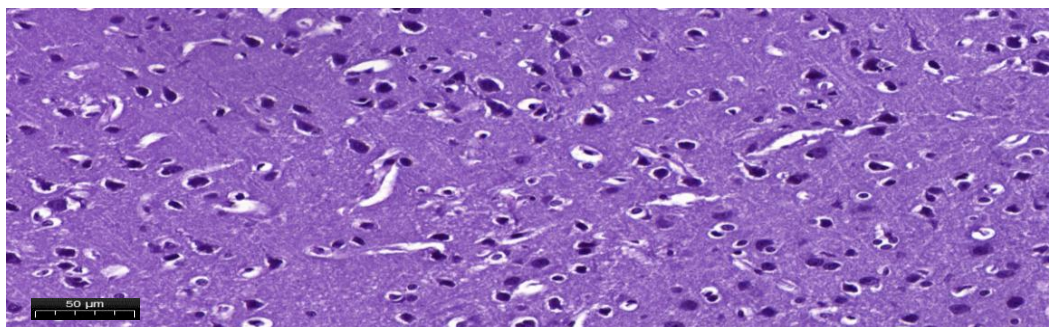


Рисунок 2.5 - Мозг крысы на пятые сутки после моделирования локального компрессионно-ишемического повреждения коры правого полушария на фоне предварительного внутривентрикулярного введения раствора АТФ (50 мг/кг). Правое полушарие головного мозга, теменная кора (зона повреждения). Окраска гематоксилин-эозином. Масштаб указан на микрофотографии.

**Изменения уровня постоянного потенциала головного мозга при моделировании локального компрессионного повреждения головного мозга и на фоне профилактического введения АТФ**

Динамика изменения УПП у ложнооперированных животных в течение 5-и суток характеризовалась колебаниями УПП до 1,5 мВ синхронно во всех отделах. (рис. 2.6а. В контрольной серии в 1 сутки после моделирования компрессионного повреждения во всех отделах коры головного мозга отмечались статистически значимые электроотрицательные сдвиги УПП до 15-20 мВ (рис. 2.6б). Максимальная негативизация УПП регистрировалась в зоне компрессии (правая теменная кора). В 1-е сутки степень снижения УПП в этом отведении составила  $8,02 \pm 1,13$  мВ ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой).

К 3-м суткам негативные сдвиги УПП были максимальными и составили  $16,6 \pm 1,5$  мВ ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой,  $P < 0,01$  в сравнении аналогичными изменениями в 1-2-е сутки после моделирования повреждения).

К 5-м сутками отмечалась незначительная тенденция к восстановлению УПП до  $13,8 \pm 1,5$  мВ ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой,  $P < 0,01$  в сравнении аналогичными изменениями в 1-2-е сутки после моделирования повреждения).

В правой лобной коре изменения УПП были менее выраженными и характеризовались снижением УПП на  $6,47 \pm 0,9$  мВ ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой) в 1-е сутки после повреждения. В последующие дни изменения УПП в этом отведении статистически значимо не отличались от изменений в 1-е сутки. Наблюдалась тенденция к максимальному снижению УПП до  $-10,8 \pm 1,9$  мВ на 3 сутки ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой,  $P < 0,05$  в сравнении с аналогичными изменениями в зоне повреждения).

В левой теменной области в 1-е сутки после повреждения изменения уровня постоянного потенциала характеризовались снижением на  $7,69 \pm 1,3$  мВ ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой).

К 5-м суткам отмечалась тенденция к восстановлению УПП до  $-5,9 \pm 0,97$  мВ ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой,  $P < 0,01$  в сравнении аналогичными изменениями в правой теменной и правой лобной областях).

В наиболее отдаленном от зоны повреждения отведении (левая лобная область) степень негативизации УПП была минимальной и составила на 1-е сутки  $4,45 \pm 1,13$  мВ ( $P < 0,01$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой;  $P < 0,01$  в сравнении с другими отделами коры головного мозга).

При профилактическом в/б введении раствора АТФ (50 мг/кг) статистически значимое снижение УПП отмечалось только в зоне повреждения (рис. 2.6в). Максимальная степень негативизации постоянного потенциала наблюдалась к 3-м суткам после повреждения и составляла  $5,9 \pm 1,4$  мВ ( $P < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем и ложнооперированной группой,  $P < 0,01$  в сравнении аналогичными изменениями в контрольной группе и других отведениях). На 4-5-е сутки изменения УПП не отличались от предыдущего уровня (3-е сутки).

Так же, как и в контрольной группе, при профилактическом применении АТФ отмечалась высокая положительная корреляция между степенью электронегативных сдвигов УПП на 3-е сутки после моделирования локального компрессионного повреждения и концентрацией нейроспецифических белков в плазме крови. Коэффициенты корреляции между сдвигами УПП в зоне повреждения и концентрацией NSE и белка S100 $\beta$  составляли соответственно 0,74 ( $P < 0,05$ ) и 0,67 ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, в очаге локального компрессионного повреждения отмечается развитие выраженных деполяризационных изменений, сопровождающихся повреждением ГЭБ и соответствующими гистопатологическими нарушениями. Максимальная степень нейродинамических процессов отмечается на 3-5-е сутки после повреждения.

Профилактическое введение АТФ сопровождается замедлением и значительным снижением амплитуды деполяризационных процессов в области повреждения в первые 5 суток.

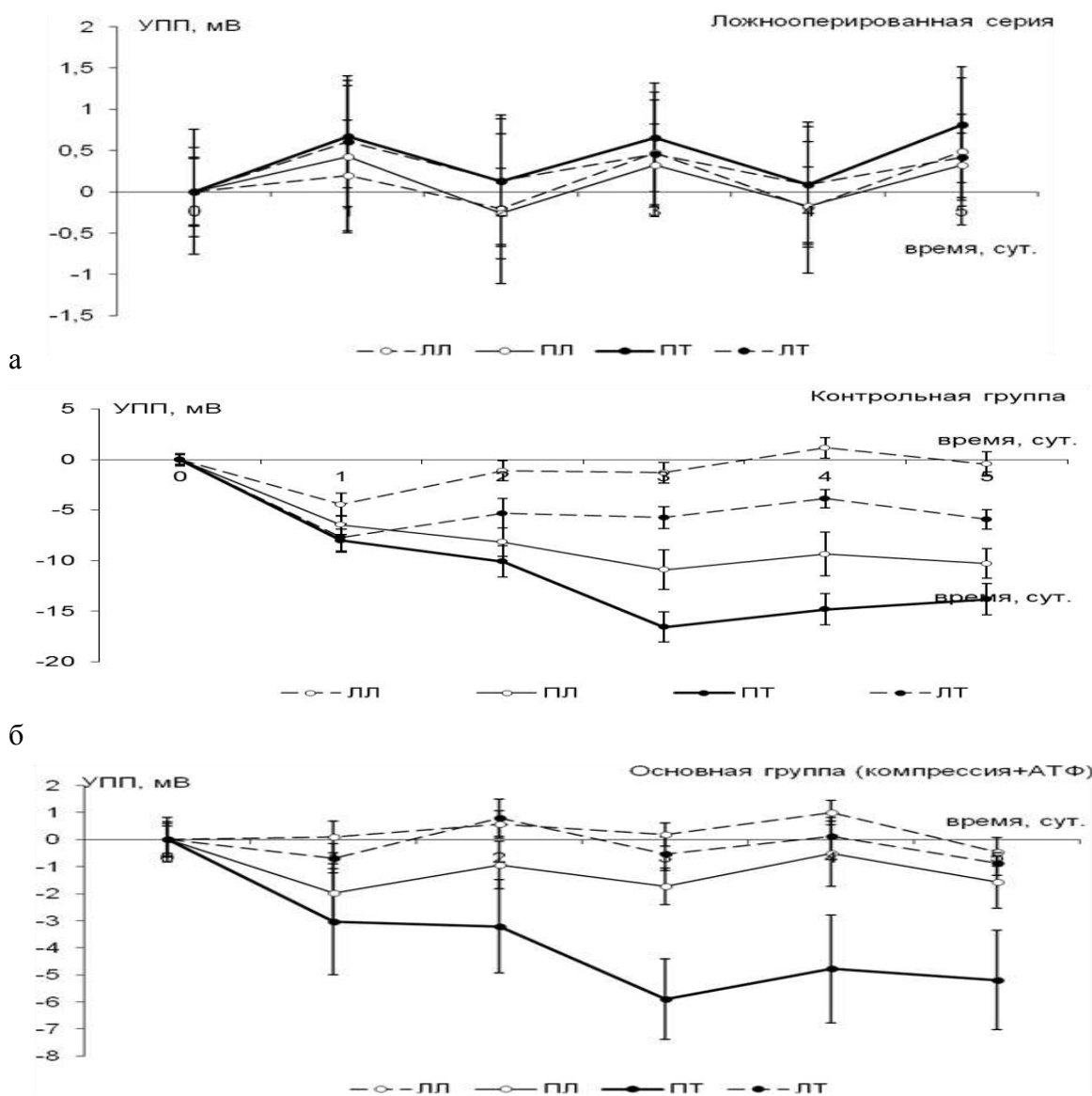


Рисунок 2.6 - Изменения УПП (мВ) в первые 5 суток после моделирования локального компрессионного повреждения коры головного мозга: а – изменения УПП в ложнооперированной группе; б – изменения УПП в контрольной группе (повреждение головного мозга) в – изменения УПП в основной группе (повреждение головного мозга): ЛЛ – левая лобная кора, ПЛ – правая лобная кора, ПТ – правая теменная кора, ЛТ – левая теменная кора.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА

Анализ основных клинических исходов у пациентов с ЧМТ показал, что пролонгированная инфузия раствора АТФ в остром периоде ЧМТ сопровождалась более быстрым регрессом патологической неврологической симптоматики и значительно меньшей летальностью пациентов основной клинической группы по сравнению с контрольной группой.

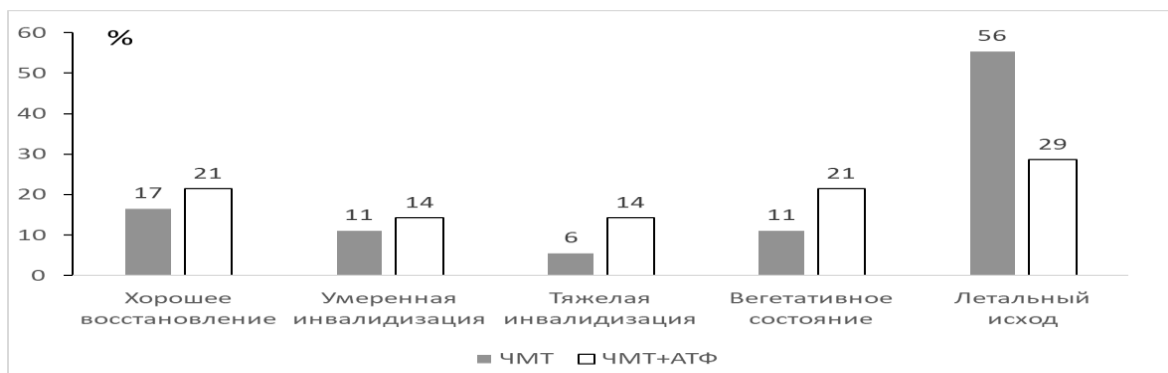
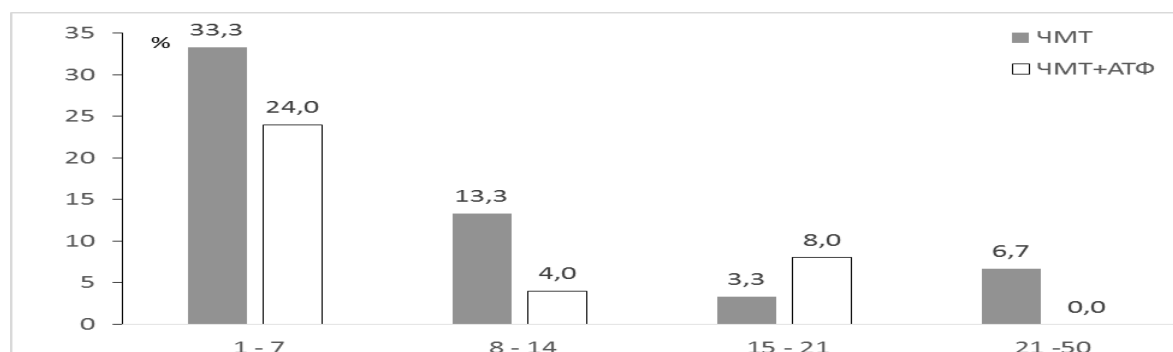
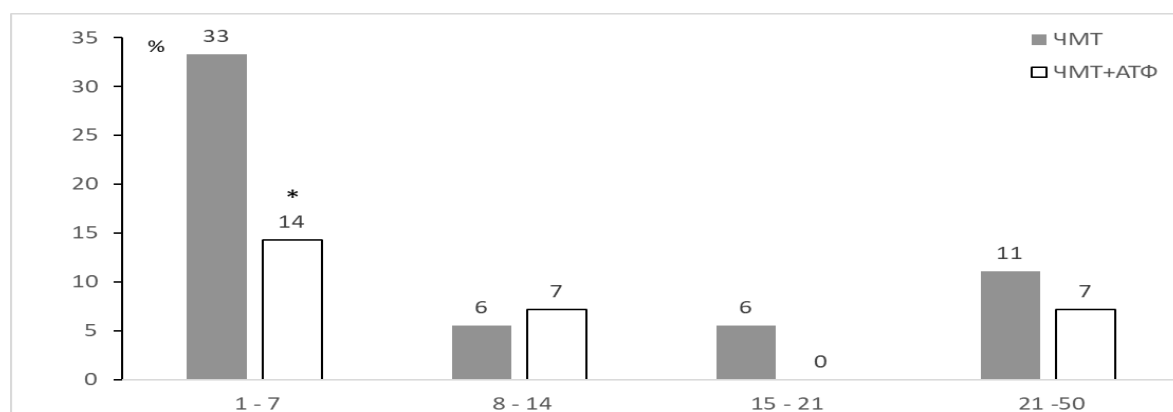


Рисунок 2.7 - Исходы ЧМТ у пациентов контрольной (ЧМТ) и основной (ЧМТ+АТФ) клинических групп. \* -  $P < 0,05$ , # -  $P < 0,1$  (тенденция) в сравнении с контрольной группой.

Как видно из рис. 2.7, хорошее неврологическое восстановление отмечалось у 21% основной клинической группы (с использованием терапии с АТФ) и 17% пациентов контрольной группы. Умеренная и тяжелая инвалидизация отмечалась соответственно у 29% пациентов основной группы и 17% пациентов контрольной группы. У данных пациентов отмечалось сохранение очаговой неврологической и вегетативной симптоматики, в тяжелых случаях умеренный или выраженный когнитивный дефицит. Вегетативное состояние развивалось у 11% и 21% пациентов контрольной и основной клинических групп.



а



б

Рисунок 2.8 - Летальность пациентов контрольной (ЧМТ) - (а) и основной (ЧМТ+АТФ) - (б) клинических групп в зависимости от длительности нахождения в стационаре. \*  $P < 0,05$

Более высокая частота инвалидизации пациентов, у которых с целью нейропротекции использовался АТФ, связана с меньшей вероятностью летального исхода. В среднем летальность пациентов контрольной и основной клинических групп составляла

соответственно 55,6% и 28,6% ( $P<0,05$ ). Максимальная летальность в обеих группах наблюдалась в первые 7 суток после ЧМТ (рис. 2.8). При этом летальность пациентов на фоне введения АТФ была примерно в 2 раза ниже ( $P<0,05$ ). В последующие сутки статистической разницы по данному критерию не отмечалось. Данная тенденция более наглядно прослеживается при анализе кривой выживания Каплан-Мейера (рис. 2.9). При этом обращает внимание как общее «замедление» кривой выживаемости, так и суммарное увеличение выживаемости пациентов основной клинической группы до 71,4 %.

Необходимо отметить высокую корреляцию между летальностью пациентов и показателями уровня сознания при поступлении в контрольной группе - 0,67 ( $P<0,05$ ) и отсутствие значимой корреляции между этими показателями (коэффициент корреляции 0,22) в основной клинической группе на фоне лечения пролонгированной инфузией раствора АТФ.

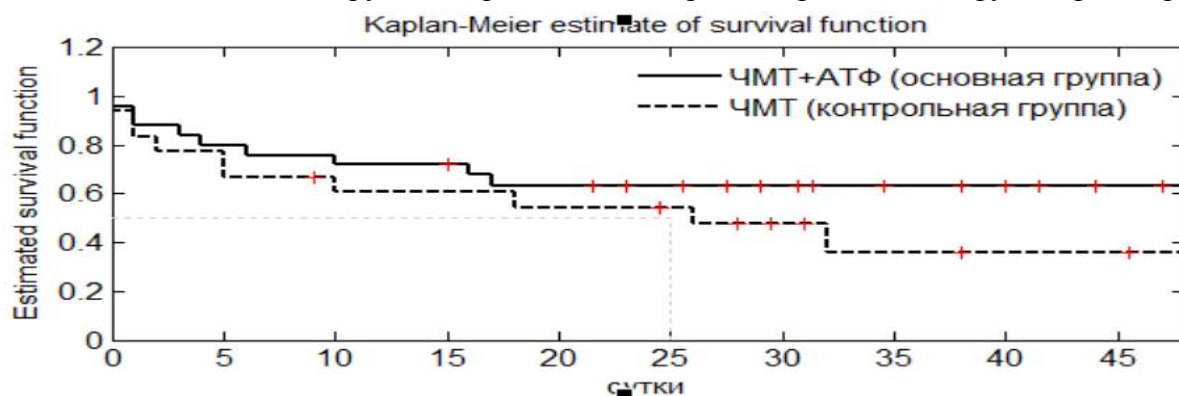


Рисунок 2.9 - Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациентов контрольной (ЧМТ) и основной (ЧМТ+АТФ) клинических групп в первые 50 суток после ЧМТ.

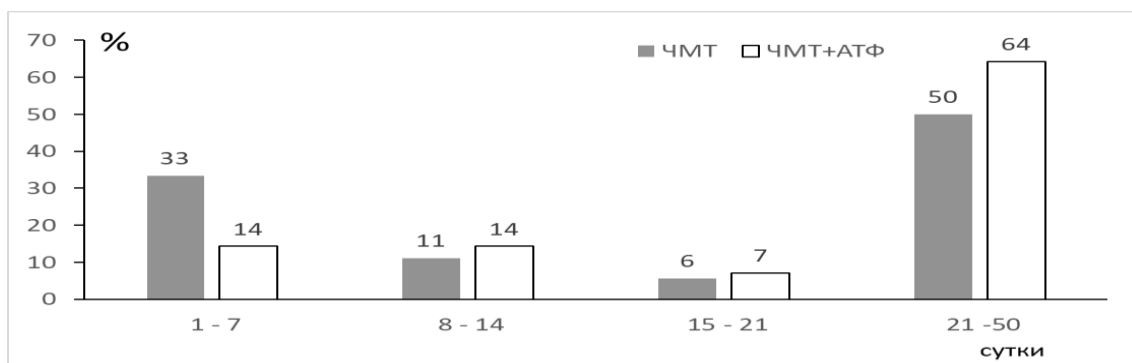


Рисунок 2.10 - Распределение пациентов контрольной (ЧМТ) и основной (ЧМТ+АТФ) клинических групп по длительности нахождения в стационаре. Различия между группами статистически не значимы.

Средняя продолжительность нахождения пациентов в стационаре существенно не отличалась между группами (рис. 2.10). За счет большей смертности пациентов контрольной группы в первые 7 суток наблюдалась тенденция к более меньшей продолжительности стационарного лечения у пациентов контрольной группы, которая составляла  $19,1\pm 15,2$  суток относительно  $27,4\pm 15,6$  суток у пациентов на фоне лечения АТФ ( $P>0,1$ ).



### Динамика изменений концентраций нейроспецифических белков NSE и S100β в сыворотке крови у пациентов в остром периоде ЧМТ и на фоне пролонгированного внутривенного введения аденозинтрифосфата

В контрольной группе пациентов с ЧМТ максимальное значение концентрации белка NSE отмечалось на первые и третьи сутки повреждения с последующим снижением к пятым суткам после травмы. Концентрация NSE (рис. 2.11) в первые трое суток превышала показатели контрольной группы в 3,6-4,2 раза ( $P<0,01$ ) и составляла соответственно  $30,4\pm 1,2$  мкг/л и  $30,7\pm 2,6$  мкг/л (в норме  $7,2\pm 1,2$  мкг/л). На 5 сутки она незначительно снизилась до уровня  $25,8\pm 2,4$  мкг/л, однако превышала контрольные значения в 3,6 раза ( $P<0,01$ ).

Концентрация белка S100β в плазме крови в первые сутки в контрольной группе превышала референтное значение в 2,6 раза ( $P<0,01$  в сравнении со здоровыми ( группа сравнения) и составляла  $245,6\pm 25,3$  нг/л (в норме (группа сравнения) –  $92,5\pm 9,2$  нг/л), в дальнейшем повышалась до максимума на 3-е сутки, когда значение концентрации было выше, чем в группе сравнения в 3,2 раза и составляла  $288,7\pm 27,2$  нг/л. К 5-м суткам концентрация S100β незначительно снизилась до уровня  $268,1\pm 41,1$  нг/л, оставаясь выше референтного значения в 2,9 раза ( $P<0,01$  в сравнении с группой сравнения).

Как видно из рис. 2.11, максимальная концентрация NSE в основной клинической группе наблюдалась в первые сутки после ЧМТ и составляла  $27,9\pm 1,2$  мкг/л и не отличалась от аналогичного значения в контрольной группе ( $P<0,01$  в сравнении с группой сравнения). На 3-е и 5-е сутки отмечалась статистически значимая тенденция к снижению концентрации этого белка. На 3-е и 5-е сутки концентрация NSE в плазме крови составляла соответственно  $23,8\pm 2,9$  мкг/л ( $P<0,05$  в сравнении с контрольной группой) и  $20,3\pm 2,1$  мкг/л ( $P<0,05$  в сравнении с контрольной группой,  $P<0,05$  в сравнении с первыми сутками после травмы). Концентрация белка S100β в плазме крови пациентов основной клинической группы также характеризовалась максимальным значением на первые сутки после ЧМТ с последующей тенденцией к снижению (рис. 2.12).

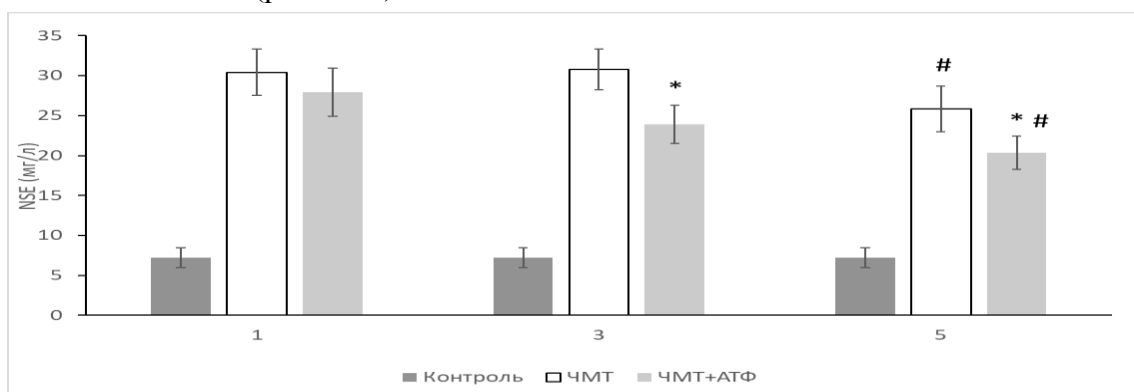


Рисунок 2.11 - Концентрация белка NSE (мкг/л) в плазме крови пациентов группы сравнения (норма), контрольной (ЧМТ) и основной (ЧМТ+АТФ) клинических групп в 1-е, 3-е и 5-е сутки после ЧМТ. \* -  $P<0,05$  в сравнении со значением показателя в контрольной группе; # -  $P<0,05$  в сравнении со значением показателя в 1 сутки ЧМТ. Все изменения с группой сравнения статистически значимы ( $P<0,01$ ).

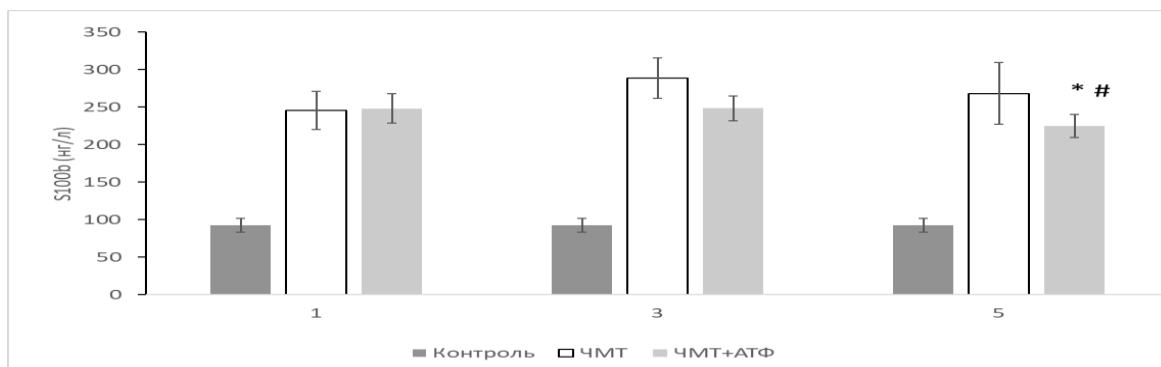


Рисунок 2.12 - Концентрация белка S100β (нг/л) в плазме крови пациентов группы сравнения (норма), контрольной (ЧМТ) и основной (ЧМТ+АТФ) клинических групп в 1-е, 3-е и 5-е сутки после ЧМТ. \* -  $P < 0,05$  в сравнении со значением показателя в контрольной группе; # -  $P < 0,05$  в сравнении со значением показателя в 1 сутки ЧМТ. Все изменения с группой сравнения статистически значимы ( $P < 0,01$ ).

Уровень S100β в первые сутки после ЧМТ в группе пациентов на фоне лечения инфузией АТФ составлял  $248,2 \pm 19,9$  нг/л и также не отличался от уровня контрольной группы, превышая референтное значение в 2,7 раза ( $P < 0,01$  в сравнении с группой сравнения). На 3-е сутки значение концентрации белка S100β практически не изменилось и оставалось на уровне  $248,4 \pm 16,6$  ( $P < 0,05$  в сравнении с контрольной группой) с последующей тенденцией к снижению до  $224,8 \pm 15,4$  ( $P < 0,05$  в сравнении с контрольной группой,  $P < 0,05$  в сравнении с 1 и 3-м сутками после ЧМТ) (рис. 2.12)

Была выявлена высокая корреляция между вероятностью летального исхода и значением показателей NSE и S100β в сыворотке крови. Коэффициент корреляции между вероятностью развития летального исхода и значением показателей NSE и S100β в сыворотке крови составлял соответственно 0,81 ( $P < 0,05$ ) и 0,85 ( $P < 0,05$ ).

У пациентов основной клинической группы при введении АТФ в первые сутки после ЧМТ, аналогичной взаимосвязи выявлено не было. Коэффициент корреляции между вероятностью развития летального исхода и значением показателей NSE и S100β в сыворотке крови у пациентов этой группы составлял соответственно 0,38 ( $P < 0,05$ ) и 0,41 ( $P < 0,05$ ). Таким образом, введение АТФ сопровождается статистически значимым снижением на 3-5-е сутки концентрации нейроспецифических белков плазмы крови у пациентов с ЧМТ.

На основании литературных данных и экспериментального исследования была представлена концептуальная схема механизмов повреждения нервной ткани при локальном компрессионном повреждении головного мозга и оптимизации саногенетических путей воздействия агонистов аденозиновых рецепторов (рис.3).



Рисунок 3 - Концептуальная схема механизмов повреждения нервной ткани при локальном компрессионном повреждении головного мозга и оптимизации саногенетических путей воздействия агонистов аденозиновых рецепторов.

### ВЫВОДЫ

1. Степень электроотрицательных сдвигов уровня постоянного потенциала, отражающих формирование локального деполяризационного очага, достигает максимума в 13-15 мВ на 3-5-е сутки после моделирования травмы коры головного мозга у экспериментальных животных, при этом уменьшается с отдалением от зоны компрессии.
2. При моделировании локального компрессионного повреждения коры головного мозга у экспериментальных животных в первые сутки отмечалось значительное возрастание уровня нейроспецифической енолазы до  $115,2 \pm 34,3\%$  от исходного уровня ( $P < 0,01$ ). На 3-е и 5-е сутки наблюдалась тенденция к дальнейшему увеличению концентрации этого фермента в среднем до  $158,14 \pm 42,1\%$  и  $129,64 \pm 33,6\%$  от исходного уровня ( $P < 0,01$ ). Изменения концентрации белка S100 $\beta$  в плазме крови были более значимы и составили в 1-е, 3-е и 5-е сутки выше исходного уровня соответственно на  $168,6 \pm 37,5\%$ ,  $189,4 \pm 43,3\%$  и  $197,3 \pm 38,4\%$ .
3. Отмечается высокая положительная корреляция между сдвигами уровня постоянного потенциала головного мозга в зоне повреждения и концентрацией нейроспецифических белков NSE и S100 $\beta$  в плазме крови (коэффициент корреляции для NSE и S100 $\beta$  на 5-е сутки

после моделирования повреждения составлял 0,83 ( $P<0,05$ ) и 0,72 ( $P<0,05$ ), соответственно), что свидетельствует о тесных взаимосвязанных нейродинамических процессах в очаге повреждения, сопровождающих функциональные нарушения, повреждение нервных клеток, глии и гематоэнцефалического барьера.

4. При профилактическом введении АТФ в эксперименте наблюдается уменьшение амплитуды уровня постоянного потенциала головного мозга на 62-68% от уровня контрольной группы и распространенности деполяризационных процессов в зоне локального компрессионного повреждения головного мозга, менее значимое увеличение концентрации нейроспецифических белков плазмы крови и уменьшение морфологического дефицита по сравнению с контрольной группой на 36,8%.

5. Наблюдаемые изменения динамики концентрации нейроспецифических белков в плазме крови коррелируют с исходами и летальностью пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы и соответствуют аналогичным изменениям, полученным в эксперименте при моделировании локального компрессионного повреждения головного мозга.

6. У пациентов с черепно-мозговой травмой пролонгированная внутривенная инфузия АТФ (0,5 мг/кг/час в течение 2-х часов, 3 раза в сутки) сопровождается статистически значимым снижением частоты летальных исходов и улучшением клинических результатов лечения травматического повреждения головного мозга, а также менее значимым увеличением на 3-5-е сутки концентрации нейроспецифических белков плазмы крови в сравнении с аналогичными изменениями у пациентов контрольной клинической группы, что сопоставимо с результатами эксперимента и свидетельствует о меньшей степени вторичного ишемического повреждения структур головного мозга и ГЭБ у пациентов в острый период ЧМТ.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации**

1. Новые перспективы нейропротекторной терапии ЧМТ / Г.З. Суфианова, А.А. Суфианов, **А.А. Витик**, А.Г. [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15, № 2 (78). – С. 155–158.
2. Электрофизиологические корреляты защитного действия аденозинтрифосфата при локальном компрессионном повреждении спинного мозга / Г.З. Суфианова, А.А. Суфианов, А.Г. Шапкин, С.В. Реунов, П.В. Масунов, Н.Е. Иванова, О.Ю. Белослудцев, Д.А. Некрасов, **А.А. Витик** // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2015. – Т. VII, №1 – С. 46–52.
3. Влияние интрацеребровентрикулярного введения АТФ на уровень постоянного потенциала и медленную электрическую активность головного и спинного мозга / Г.З. Суфианова, А.А. Суфианов, А.Г. Шапкин, **А.А. Витик**, С.В. Реунов, П.В. Масунов // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №4 – С. 69-73
4. Клиническая и биохимическая оценка эффективности защитного действия аденозинтрифосфата в остром периоде черепно-мозговой травмы / Г.З. Суфианова, А.Г.

Шапкин, А.А. Суфианов, **А.А. Витик**, С.В. Реунов, П.В. Масунов // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №4 – С. 134-139

#### **Работы, опубликованные в прочих изданиях**

5. Центральные электрофизиологические эффекты АТФ / Г.З. Суфианова, А.А. Суфианов, А.Г. Шапкин, С.В. Реунов, П.В. Масунов Н.Е. Иванова, О.Ю. Белослудцев Д.А. Некрасов, **А.А. Витик** // Сборник материалов XXII Российского национального конгресса «Человек и Лекарство», Москва, 2015. – С. 266.
6. Хлёткина М.С. Динамика уровня постоянного потенциала и медленной электрической активности головного мозга при моделировании фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс / М.С. Хлёткина, **А.А. Витик** // Проблемы и перспективы современной науки Сборник статей IX Международной научно-практической конференции из 3 частей. - 2016. - С. 107-110.
7. Динамика восстановления функции лицевого нерва у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы / А. Г. Немков, **А. А. Витик**, А. В. Кузьмин, П.Б. Гвоздев // Фарматека: медицинский журнал. Руководства и рекомендации для семейных и терапевтов. – 2009. – № 12. – С. 123–126
8. Защитное действие АТФ при локальном компрессионном повреждении головного мозга / А.А. Суфианов, Г.З. Суфианова, А.Г. Шапкин, **А.А. Витик** //Сборник материалов XXI Российского национального конгресса «Человек и Лекарство», Москва, 2014. – С. 334.
9. Влияние циклопентиладенозина на процессы перекисного окисления липидов при ишемии головного мозга / А.А. Суфианов, Г.З. Суфианова, А.Г. Шапкин, **А.А. Витик** // Сборник материалов XXI Российского национального конгресса «Человек и Лекарство», Москва, 2014. – С. 335
10. Эндоскопическая хирургия гидроцефалии у детей до 2 лет / А.А. Суфианов, Г.З. Суфианова, С.И. Костарев, С.В. Чуркин, В.В. Кустов, **А.А. Витик**, С.Х. Гаибов, Ю.А. Якимов // Сибирский международный нейрохирургический форум: Новосибирск, 2012. – С. 24.
11. Современные малоинвазивные методы хирургического лечения гидроцефалии у детей до двух лет / А.А. Суфианов, Г.З. Суфианова, С.И. Костарев, С.В. Чуркин, В.В. Кустов, **А.А. Витик**, С.Х. Гаибов, Ю.А. Якимов // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т.12. – № 4. – С. 18– 21.
12. Суфианов Р.А. Исследование состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при моделировании фокального повреждения головного мозга у крыс на фоне профилактического введения аденозинтрифосфата / Р.А. Суфианов, А.А. Витик, М.С. Хлесткина // International scientific review. - 2016. - № 13 (23). С. 54-58
13. Витик А. А. Оценка эффективности автоматизации документооборота в urgentной нейрохирургии / **А. А. Витик**, А. Н. Зыков, А. Г. Немков // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. М.: ИНФРА–М. V. 8. I. 1. С. 1–4. DOI: 10.12737/3561
14. Влияние профилактического введения АТФ на концентрацию нейроспецифических белков NSE и S100 $\beta$  в плазме крови при моделировании фокального ишемического повреждения головного мозга / **А.А. Витик**, М.С. Хлёткина, С.В. Реунов, П.В. Масунов // Проблемы и

- перспективы современной науки Сборник статей IX Международной научно-практической конференции из 3 частей. - 2016. - С. 102-106.
15. Влияние профилактического введения АТФ на интенсивность перекисного окисления липидов при моделировании локального ишемического повреждения головного мозга / М.С. Хлесткина, **А.А. Витик**, П.В. Масунов, С.В. Реунов // Проблемы и перспективы современной науки Сборник статей IX Международной научно-практической конференции из 3 частей. - 2016. - С. 111-115.
  16. Хлесткина М.С. Перекисное окисление липидов при моделировании локального ишемического повреждения головного мозга на фоне цитопротекторной терапии агонистами аденозиновых рецепторов / М.С. Хлесткина, **А.А. Витик**, Т.В. Ищенко // EUROPEAN RESEARCH сборник статей IV Международной научно-практической конференции. - 2016.- С. 25-33.
  17. Витик А.А. Изменения биоэлектрической активности головного мозга при моделировании фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс / **А.А. Витик**, М.С. Хлесткина, Т.В. Ищенко // EUROPEAN RESEARCH сборник статей IV Международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 38-46.
  18. Ищенко Т.В. Концентрация нейроспецифических белков в плазме крови при моделировании фокального ишемического повреждения головного мозга у крыс / Т.В. Ищенко, М.С. Хлесткина, **А.А. Витик** // EUROPEAN RESEARCH сборник статей IV Международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 47-56.
  19. Витик А. А. Предикторы развития сепсиса и септического шока / **А. А. Витик**, Н. П. Шень, Н. В. Суханова // Вестник интенсивной терапии : Научно-практический журнал. - 2017. - № 3. - С. 63-68 .
  20. Витик А.А. Исследование биохимических маркеров повреждения нервной ткани при моделировании транзиторного повреждения коры головного мозга у крыс / **А.А. Витик**, М.С. Хлесткина, Р.А. Суфианов // International scientific review. - 2016. - № 13 (23). С. 45-49.
  21. Хлесткина М.С. Электрофизиологические корреляты острого нарушения мозгового кровообращения в эксперименте / М.С. Хлесткина, Р.А. Суфианов, **А.А. Витик** // International scientific review. – 2016. - № 13 (23). С. 49-54.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфатная кислота
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- РД – распространяющаяся депрессия
- УПП – уровень постоянного потенциала
- ФС – функциональное состояние
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧМТ – черепно-мозговая травма
- S100 $\beta$  - кальций-связывающий нейроспецифический белок
- NSE – нейронспецифическая енолаза