

doi : 10.52485/19986173_2023_3_9

УДК 612.821: 611.43 (082)

Белозерцев Ф.Ю., Романюк С.В., Юнцев С.В., Сафронова Е.С.,
Слободенюк Т.Ф., Белозерцев Ю.А.

ВЛИЯНИЕ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ И ИМИДОЗОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
672000 г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель – изучить перспективность гистаминергических и имидозолинергических препаратов для терапии острого периода черепно-мозговой травмы.

Материал и методы. Исследование выполнено на 182 беспородных мышях с массой тела 20-26 г., перенесших черепно-мозговую контактную травму (ЧМТ). ЧМТ наносили с использованием модифицированного метода Аллена под нембуталовым наркозом. Повреждения костей черепа и мозга производили симметрично с обеих сторон. Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной ишемии головного мозга (гаспинга). Антигипоксическую активность веществ определяли по продолжительности резервного времени у мышей в условиях нормобарической, прогрессирующей гипоксии с гиперкапнией. Изменения в функционировании компенсаторных механизмов мозга изучали посредством определения скорости выработки реакций активного избегания. Препараты вводили в/б течение 6 или 9 суток острого периода в следующих дозировках: бетасерк 16 и 24 мг/кг, моксонидин 0,2 и 0,4 мг/кг, дифенгидрамин 50 мг/кг. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (*t*) Стьюдента и критерию (*U*) Манна – Уитни.

Результаты. В отличие от дифенгидрамина, антагониста H1-гистаминовых рецепторов, бетасерк, антагонист H3-гистаминовых рецепторов, и моксонидин, агонист H1-имидазолиновых рецепторов оказывают благоприятное антиишемическое действие в остром периоде черепно-мозговой травмы. На фоне введения препаратов, начиная со 2 дня после ЧМТ, установлено благоприятное терапевтическое действие при назначении бетасерка в дозе 16 и 24 мг/кг. Препарат увеличивает продолжительность гаспинга на 42%-73% ($P < 0.05$). Эффект моксонидина был менее значительным (29-34%) ($P < 0.05$), а дифенгидрамин не проявил выраженного защитного действия. Назначение препаратов в течение 9 дней показало, что моксонидин увеличивает устойчивость травмированных мышей к гипоксической нагрузке на 18,4% ($P < 0.05$), бетасерк – на 13,9%, а дифенгидрамин ее уменьшает на 13%. Бетасерк дополнительно активизирует выработку простых адаптивных ответов у животных отмечено уменьшения на 51% количества проб, затраченных на выработку УРАИ, и сокращение времени обучения на 16% ($P < 0.05$). Напротив, моксонидин замедляет процесс выработки простого адаптивного ответа.

Заключение. В исследовании получены доказательства нейропротективных свойств у гистаминергических и имидозолинергических средств.

Ключевые слова: нейропротекция, моксонидин, бетасерк, дифенгидрамин.

Belozertsev F.Yu., Romanyuk S.V., Yuntsev S.V., Safronova E.S., Slobodenyuk T.F., Belozertsev Yu.A.
INFLUENCE OF HISTAMINERGIC AND IMIDOZOLINERGIC DRUGS ON
NEUROPROTECTIVE MECHANISMS OF THE BRAIN
Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

The aim of the study was to study the prospects of histaminergic and imidazolinergeric drugs for the treatment of acute period of traumatic brain injury. **Material and methods.** The study was performed on 182 mongrel mice with a body weight of 20-26 g who had suffered a traumatic brain contact injury (TBI). TBI was applied using the modified Allen method under nembutal anesthesia. The skull and brain bones were damaged symmetrically on both sides. To determine the anti-ischemic activity of drugs, a decapitation model of complete cerebral ischemia (gaspings) was used. The antihypoxic activity of substances was determined by the duration of the

reserve time in mice under conditions of normobaric, progressive hypoxia with hypercapnia, Changes in the functioning of compensatory mechanisms of the brain were studied by determining the rate of production of active avoidance reactions. The drugs were administered intravenously for 6 or 9 days of the acute period in the following dosages: betaserk 16 and 24 mg / kg, moxonidine 0.2 and 0.4 mg / kg, diphenhydramine 50 mg/kg. The reliability of the differences (control-experience) was assessed according to the Student's criterion (t) and the Mann–Whitney criterion (U).

Results. *Unlike diphenhydramine, an antagonist of H1-histamine receptors, betaserk, an antagonist of H3-histamine receptors, and moxonidine, an agonist of I1-imidazoline receptors have a favorable anti-ischemic effect in the acute period of traumatic brain injury. Against the background of the administration of drugs, starting from 2 days after TBI, a favorable therapeutic effect was found when prescribing betaserk at a dose of 16 and 24 mg / kg. The drug increases the duration of gasping by 42%-73% ($P < 0.05$). The effect of moxonidine was less significant (29-34%) ($P < 0.05$), and diphenhydramine showed no pronounced protective effect. The administration of drugs for 9 days showed that moxonidine increases the resistance of injured mice to hypoxic stress by 18.4% ($P < 0.05$), betaserk – by 13.9%, and diphenhydramine reduces it by 13%. Betaserk additionally activates the production of simple adaptive responses. In animals, there was a 51% decrease in the number of samples spent on the production of URAI, and a 16% reduction in training time ($P < 0.05$). On the contrary, moxonidine slows down the process of developing a simple adaptive response.*

Conclusion. *The study obtained evidence of neuroprotective properties of histaminergic and imidazolinergic drugs.*

Keywords: *neuroprotection, moxonidine, betaserk, diphenhydramine.*

Актуальность. Изучение ишемических расстройств при травме мозга выявило зависимость неврологических проявлений от протективных и адаптационных реакций нейронов. С одной стороны, на протяжении острого периода заболевания возникают новые повреждения нейронов, неблагоприятно влияющие на исход заболеваний, в связи с чем целесообразно усилить защиту сохранившихся клеток мозга путем лекарственной нейропротекции. С другой стороны, важно активировать адаптационные механизмы нейрональных контуров [1-3]. Благоприятное сочетание этих терапевтических свойств препаратов обнаружено на очень небольшом числе препаратов, поэтому актуален поиск новых более эффективных средств терапии острого периода черепно-мозговой травмы [3, 4]. Цель – изучить перспективность гистаминергических и имидозолинергических препаратов для терапии острого периода черепно-мозговой травмы.

Материал и методы исследования.

Исследование выполнено на 182 беспородных мышах с массой тела 20-26 г, перенесших черепно-мозговую контактную травму (ЧМТ) с учетом правил, одобренных локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии МЗ РФ (Протокол № 12 от 14.03.2009 г.). ЧМТ наносили с использованием модифицированного метода Аллена [3] под нембуталовым наркозом. Повреждения костей черепа и мозга производили симметрично с обеих сторон. Состояние механизмов защиты мозга от ишемических расстройств оценивали в первые 10 суток острого периода ЧМТ. Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной ишемии головного мозга [3, 5]. С этой целью после декапитации на уровне 1 шейного позвонка определяли продолжительность и частоту агонального дыхания (гаспинга). Антигипоксическую активность веществ определяли по продолжительности резервного времени у мышей в условиях нормобарической гермокамеры [6, 7]. При помещении животных в гермокамеру моделировали нормобарическую, прогрессирующую гипоксию с гиперкапнией, т.е. создавали модель воздействия на травмированных животных двух факторов, повреждающих мозг при контактной травме. Для мышей с массой тела 20-26 г объем гермокамеры составлял 250 мл. Резервное время оценивали по продолжительности дыхания и сердечной деятельности у животных, помещенных в экспериментальную гермокамеру. Изменения в функционировании нейронных контуров мозга, вовлеченных в организацию компенсаторных реакций, изучали посредством определения скорости выработки реакций активного избегания [8, 9]. Препараты вводили в/б течение 6 или 9 суток острого периода в следующих дозировках: бетасерк (фирмы «SOLVAYPHARMA») 16 и 24 мг/кг, моксонидин (фирмы Солвей Фармасьютикал ГмбХ) 0,2 и 0,4 мг/кг,

дифенгидрамин 50 мг/кг. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна – Уитни [10]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Динамика изменений устойчивости мозга к ишемическому фактору в разные периоды после черепно-мозговой травмы исследована на модели полной ишемии головного мозга у белых мышей. Об устойчивости нейронов к полной ишемии головного мозга судили по сдвигам продолжительности гаспинга и его частоты [4, 5]. В посттравматический период наблюдается увеличение продолжительности гаспинга в 1 день на 42% и уменьшение его частоты на 6 сутки – на 21%.

Дополнительно определялся не прямой интегральный показатель устойчивости головного мозга к полной ишемии в виде «двойного произведения»: частота агонального дыхания – время гаспинга. Известно, что частота разрядов нейронов ствола мозга коррелирует с дыхательными движениями мышц во время агонального дыхания [5]. Однако, нейроны мозга не способны к кислородной задолженности во время нагрузки с последующим ее возмещением. Поэтому показатель «двойного произведения» позволяет косвенно учитывать суммарное потребление кислорода нервной тканью, зависящее от ее метаболизма в состоянии покоя и активации дыхательной функции в условиях полной ишемии мозга [4]. У интактных животных этот показатель равняется $123,8 \pm 13,6$. После черепно-мозговой травмы показатель «двойное произведение» в 1-е сутки вырос до $205,6 \pm 18,5$. С другой стороны, на 6 сутки посттравматического периода наблюдается снижение интегрального показателя устойчивости мозга к ишемии ниже контрольного уровня ($98,6 \pm 10,1$). Следовательно, в посттравматический период наблюдается неустойчивая динамика резистентности мозга к ишемической гипоксии, обусловленная возможно взаимодействием пато- и саногенетических механизмов ЦНС.

Таблица 1.

Изменение показателей гаспинга после черепно-мозговой травмы

Группа животных	Дни посттравматического периода	Продолжительность гаспинга(сек.)	Частота дыхательных движений
Интактные мыши	-	$13,7 \pm 0,76$	$9,1 \pm 0,54$
Опытная группа 1 (мыши после ЧМТ)	1	$19,4 \pm 0,98^*$	$10,6 \pm 0,8$
Опытная группа 2 (мыши после ЧМТ)	3	$14,7 \pm 0,97$	$10,4 \pm 0,8$
Опытная группа 3 (мыши после ЧМТ))	6	$13,7 \pm 1,7$	$7,2 \pm 0,64^*$

Примечание. Значимость различий интактные животные – контроль (животные с ЧМТ): * – $p < 0,05$; контроль – опыт (животные с ЧМТ + препарат): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Курсовое назначение бетасерка в дозе 16 мг/кг увеличивает продолжительность гаспинга на 42%, а в дозе 24 мг/кг -на 73% ($p < 0,05$). Эффект моксонидина был менее значительным (29-34%) ($p < 0,05$), а дифенгидрамин не проявил выраженного защитного действия. После назначения препаратов показатель «двойного произведения», позволяющий косвенно учитывать суммарное потребление кислорода нервной тканью, для бетасерка составил $216 \pm 14,6$, моксонидина – $135 \pm 10,2$ и дифенгидрамина – $96,7 \pm 11,4$. Таким образом, бетасерк, проявляющий H3-гистамин блокирующее действие [11] в отличие от дифенгидрамина, антагониста H1-гистаминорецепторов [12], оказывает мощное защитное действие в условиях полной ишемии головного мозга. Моксонидин, агонист имидазолиновых I1-рецепторов мозга, препятствует выделению норадреналина в окончаниях нейронов ствола мозга [11], что определяет у препарата появление умеренного нейропротективного эффекта.

Влияние препаратов на состояние агонального дыхания у мышей
на 6 день после черепно-мозговой травмы

Группа животных и препарат	Дни после ЧМТ	Продолжительность гаспинга (сек.)	Частота дыхательных движений
Интактные мыши	-	13,7±0,76	9,1±0,54
Опытная группа 1 (мыши после ЧМТ)	1	19,4±0,98*	10,6±0,8
Опытная группа 3 (мыши после ЧМТ))	6	13,7±1,7*	7,2±0,64*
Бетасерк 16 мг/кг	6	19,4±1,21*	8,8±0,71
Бетасерк 24 мг/кг	6	23,7±1,8*	9,1±1,21
Дифенгидрамин 50 мг/кг	6	12,4 ± 1,81	14,8 ± 2.23*
Моксонидин 0,2 мг/кг	6	17,7±1,5	7,4±1,2
Моксонидин 0,4 мг/кг	6	18,3±1,5*	7,4±1.21

Примечание. Значимость различий интактные животные – контроль (животные с ЧМТ): * – $p < 0,05$; контроль – опыт (животные с ЧМТ + препарат): * – $P < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Note. Significance of differences intact animals – control (animals with TBI): * – $p < 0.05$; control – experience (animals with TBI + drug): * – $P < 0.05$, ** – $p < 0.01$.

Влияние препаратов на устойчивость животных к гиперкапнической гипоксии определили у животных на 10 сутки после ЧМТ (рис. 1).

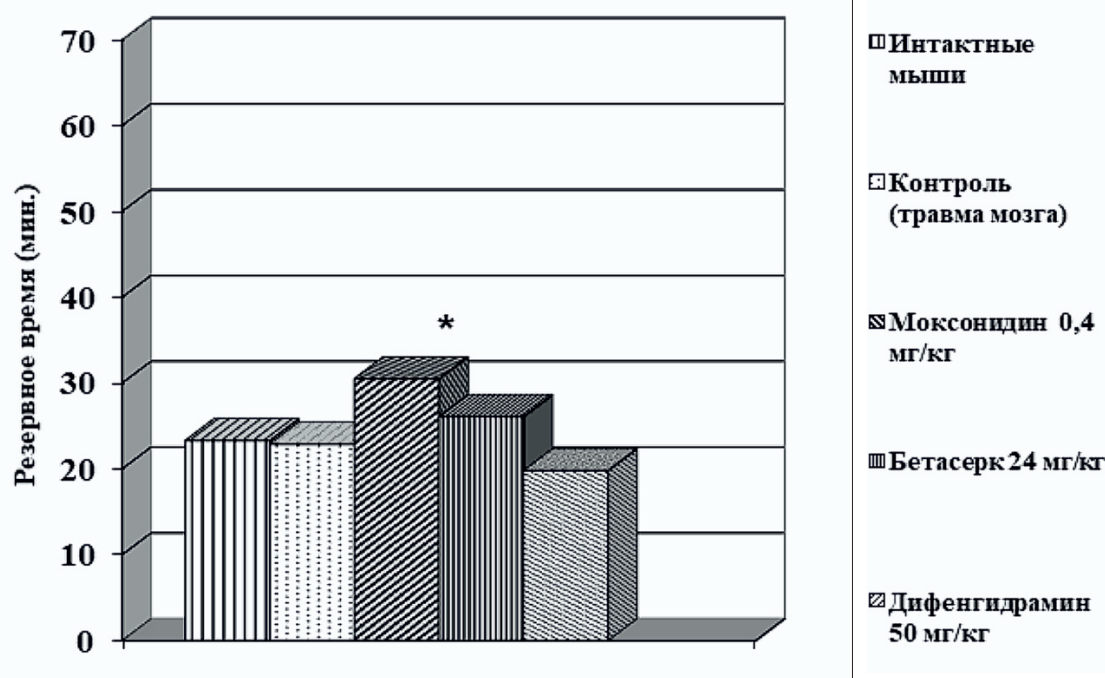


Рис. 1. Влияние препаратов на резервное время у травмированных мышей в условиях гиперкапнической гипоксии.

Примечание: Значимость различий контрольная группа – опытная группа: – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$

У интактных животных этот показатель равняется $23,3 \pm 2,7$ мин и незначительно снижается на 10 сутки острого периода ЧМТ (рис.1). Введение препаратов в течение 9 дней принесло следующие результаты: моксонидин увеличивает устойчивость травмированных мышей к гипоксической нагрузке на 18,4% ($P < 0,05$), бетасерк – на 13,9%, а дифенгидрамин ее уменьшает на 13%. Таким образом, исследование устойчивости животных к гиперкапнической гипоксии на фоне действия препаратов выявило наличие антигипоксических свойств исключительно у агониста I_1 - имидазолиновых рецепторов моксонидина.

Оценка изменений показателей выработки простой адаптивной реакции активного избегания, использующей нейрональные контуры процедурной памяти, выявила восстановление процесса обучения к 10 дню посттравматического периода. На фоне введения препаратов, начиная со 2 дня после ЧМТ, установлено благоприятное терапевтическое действие при назначении бетасерка в дозе 16 мг/кг. У животных отмечено сокращение времени поиска правильного двигательного ответа в первых 3 пробах, уменьшения на 51% количества проб, затраченных на выработку УРАИ, и сокращения времени обучения на 16% ($P < 0,05$). Напротив, моксонидин замедляет процесс выработки простого адаптивного ответа. Под его влиянием в значительной степени увеличивается время обучения УРАИ и требуется больше ЭКР, инициирующих становление условного поведенческого ответа.

Таблица 3.

Влияние препаратов на выработку условной реакции активного избегания у мышей с черепно-мозговой травмой

Группа животных и препарат	Время поиска в первых 3 пробах (сек.).	Число проб, затраченных на обучение до критерия	Время обучения (сек.)	Число ЭКР, нанесенных за период обучения
Интактные мыши	$50,4 \pm 5,7$	$14,7 \pm 1,41$	$57,8 \pm 2,8$	$64,6 \pm 5,7$
Мыши с ЧМТ (10 день)	$60,2 \pm 5,7$	$22,4 \pm 1,4^*$	$60,9 \pm 2,9$	$60,3 \pm 7,2$
Дифенгидрамин 50 мг/кг	$157,3 \pm 16,7^*$	$19,4 \pm 1,9$	$68,9 \pm 2,9$	$102,4 \pm 10,4^*$
Бетасерк 16 мг/кг	$14,9 \pm 1,41^*$	$11,7 \pm 1,41^*$	$51,4 \pm 1,41^*$	$26,2 \pm 3,41$
Моксонидин 0,4 мг/кг	$39,9 \pm 5,7^*$	$23,7 \pm 1,41$	$190,6 \pm 1,41^{**}$	$96,2 \pm 4,41^*$

Примечание. Значимость различий интактные животные – контроль (животные с ЧМТ): * – $p < 0,05$; контроль – опыт (животные с ЧМТ + препарат): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Нейропротективные свойства препаратов, наряду с защитными свойствами в отношении повреждающих факторов различного происхождения, могут быть связаны с устранением энергетического дефицита гипоксического генеза или благоприятного действия на адаптационные механизмы [8, 9, 13]. Как показали исследования, препараты могут обладать многофакторным защитным действием [1, 3, 4]. В настоящей работе бетасерк, наряду с антиишемическим влиянием, активирует выработку адаптивных поведенческих реакций. Эти свойства бетасерка могут иметь определенное терапевтическое значение при устранении последствий острого периода ЧМТ. В основе развития наиболее тяжелых неврологических синдромов у больных с ЧМТ видят дисфункцию глутаматергических, холинергических, допаминергических систем мозга [4, 14]. Наши исследования позволяют выделить важную роль имидазолиновых I_1 - рецепторов ствола мозга. В частности, антиишемическая и антигипоксическая активность агониста имидазолиновых I_1 - рецепторов моксонидина позволяет уменьшить выраженность ведущих факторов вторичного повреждения травмированного мозга. Сходным образом действуют агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов мафедин и клонидин [15], модифицирующие функции тех же нейронов ствола мозга, что и агонисты I_1 - имидазолиновых рецепторов [11]. Следовательно, целесообразны дальнейшие исследования возможности применения моксонидина и бетасерка при травматических расстройствах кровообращения мозга.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Финансирование исследования проводилось за счет средств ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Белозерцев Ю.А. – 25 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Белозерцев Ф.Ю. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Романюк С.В. – 15 % (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Юнцев С.В. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Сафронова Е.С. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Слободенюк Т.Ф. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Потапов А.А. и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. Вопросы нейрохирургии. 2016. 80(1). 98-106 DOI: 10.17116/neiro201680198-106.
2. Зайцев О.С. Выбор нейрометаболического средства при тяжелой травме мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. N 9. 66-69.
3. Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А. Значение саногенетических механизмов в терапии травмы мозга. Чита: РИК ЧГУ. 2004. 107
4. Александрова Е.В., Потапов А.А., Зайцев О.С. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. 115(7). 40-46.
5. St-John W.M. Rostral medullary respirator, neuronal activities of decerebrate cats in eupnea, apnea and gasping. Resp. Physn. 1999. 116(1). 47-65.
6. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005. 277-294.
7. Катунина Н.П., Кухарева О.В., Гнеушев И.М., Катунин М.П. Изучение антигипоксической активности цинксодержащих соединений на модели острой гипоксии с гиперкапнией. Экспериментальная и клиническая фармакология. Научные основы поиска и создания новых лекарств. 2018. 81. Приложение. 253.
8. Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю., Ширшов Ю.А. Лекарственная коррекция мнестических расстройств при болезни Альцгеймера. Чита: РИЦ ЧГМА. 2015. 102.
9. Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю., Ширшов Ю.А., Юнцев С.В. Коррекция мнестических расстройств при инсомнии. Чита: РИЦ ЧГМА. 2015. 125
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2003. 312.
11. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей. М.: ИФ «Физико-математическая литература». 2006. 517.
12. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Москва-Волгоград, 1999. 217-255.
13. Федоров В.Н., Вдовиченко В.П., Зубова Т.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Нейропротективные свойства олигопептидов. Экспериментальная и клиническая фармакология. Научные основы поиска и создания новых лекарств. 2018. 81. Приложение. 253.

14. Alexandrova E., Zaitsev O., Tenedieva V., Vorobiov Y., Sychev A., Zakharova N., Potapov A. Neurological syndromes associated with glutamatergic, cholinergic and dopamiergic systems dysfunction after severe brain trauma. *Brain Injury*. Taylor & Francis (United Kingdom). 2014. 28(5-6). 718-719.
15. Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Эффективность использования нового агониста альфа-2-адренорецепторов в острый период черепно-мозговой травмы у крыс. *Экспер. и клиническая фармакология*. Научные основы поиска и создания новых лекарств. 2018. 81. Приложение. 237-238.

References

1. Potapov A.A. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 2. Intensive therapy and neuromonitoring. *Questions of Neurosurgery*. 2016. 80(1). 98-106 DOI: 10.17116/neiro201680198-106. in Russian.
2. Zaitsev O.S. The choice of a neurometabolic agent for severe brain injury. *J. of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010. 9. 66-69. in Russian.
3. Belozertsev F.Yu., Belozertsev, Yu.A. The importance of sanogenetic mechanisms in the therapy of brain injury. Chita: RICK ChSMA. 2004. 107. in Russian.
4. Alexandrova E.V., Potapov A.A., Zaitsev O.S. Clinical syndromes of dysfunction of neurotransmitter systems in severe brain injury. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2015. 115(7). 40-46. in Russian.
5. St-John W.M. Rostral medullary respirator, neuronal activities of decerbrate cats in eupnea, apneusis and gasping. *Resp. Physn*. 1999. 116(1). 47-65.
6. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. Methodological guidelines for the study of nootropic activity of pharmacological substances. *Guidelines for the experimental study of new pharmacological substances*. ed. R.U. Khabrieva. M.: Medicine. 2005. 277-294. in Russian.
7. Katunina, N.P., Kukhareva O.V., Gneushev I.M., Katunin M.P. Study of antihypoxic activity of zinc-containing compounds on a model of acute hypoxia with hypercapnia. *Experimental and clinical pharmacology*. "Scientific foundations of the search and creation of new drugs". 2018. 81. Supplement. 253. in Russian.
8. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.Yu., Shirshov Yu.A. Drug correction of mnesitic disorders in Alzheimer's disease. Chita: RIC CHGMA. 2015. 102. in Russian.
9. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.Yu., Shirshov Yu.A., Yuntsev S.V. Correction of mnesitic disorders in insomnia. Chita: RIC CHGMA. 2015. 125. in Russian.
10. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. M.: Media Sphere. 2003. 312. in Russian.
11. Vengerovsky A.I. Lectures on pharmacology for doctors. M.: IF "Physico-mathematical literature". 2006. 517. in Russian.
12. Sergeev P.V., Shimanovsky N.L., Petrov V.I. Receptors of physiologically active substances. Moscow-Volgograd, 1999. 217-255. in Russian.
13. Fedorov V.N., Vdovichenko V.P., Zubova T.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Neuroprotective properties of oligopeptides. *Experimental and clinical pharmacology*. "Scientific foundations of the search and creation of new drugs 2018. 81. Supplement. 253.
14. Alexandrova E., Zaitsev O., Tenedieva V., Vorobiov Y., Sychev A., Zakharova N., Potapov A. Neurological syndromes associated with glutamatergic, cholinergic and dopamiergic systems dysfunction after severe brain trauma. *Brain Injury*. Taylor & Francis (United Kingdom). 2014. 28(5-6). 718-719. in Russian.
15. Sysoev Yu.I., Okovity S.V. The effectiveness of using a new alpha-2-adrenergic receptor agonist in the acute period of traumatic brain injury in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. Scientific foundations of the search and creation of new drugs. 2018. 81. Supplement. 237-238. in Russian.