

# Изучение противосудорожного и ремиелинизирующего потенциала декскетопрофена на модели первично-генерализованных судорог у крыс

Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Демидов В.И.<sup>3</sup>, Калачева А.Г.<sup>3</sup>, Торшин И.Ю.<sup>1,2</sup>, Гришина Т.Р.<sup>3</sup>, Богачева Т.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; <sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

<sup>1</sup>Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; <sup>2</sup>Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1;

<sup>3</sup>Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

**Цель исследования** — изучить влияние декскетопрофена на выраженность и тяжесть течения судорог на модели первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом у крыс; оценить нейропротекторное действие препарата.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 72 белых крысах-самцах массой 200–300 г. В течение 5 дней животные получали декскетопрофен и/или препараты сравнения (габапентин, вальпроат натрия), после чего воспроизводилась модель судорог. Эффекты препаратов оценивались по комплексу неврологических тестов и результатов патогистологического исследования головного мозга.

**Результаты и обсуждение.** Декскетопрофен снижал тяжесть, длительность и количество первично-генерализованных судорог, потенцировал противосудорожные эффекты габапентина и вальпроата натрия. По результатам патогистологического и морфометрического исследования головного мозга крыс, декскетопрофен тормозил формирование необратимых изменений нейронов (27,2%; контроль — 55,7%), переводя их в обратимые изменения (47,7%; контроль — 21,8%).

**Заключение.** Проведенное исследование позволило сделать вывод, что декскетопрофен обладает умеренно выраженным нейропротекторным действием, подтвержденным неврологически и морфометрически.

**Ключевые слова:** судороги; демиелинизация; нейропротекция; вальпроат натрия; габапентин.

**Контакты:** Ольга Алексеевна Громова; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Для ссылки:** Громова ОА, Демидов ВИ, Калачева АГ и др. Изучение противосудорожного и ремиелинизирующего потенциала декскетопрофена на модели первично-генерализованных судорог у крыс. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-84-90

## Investigation of the anticonvulsant and remyelinating potential of dexketoprofen on a rat model of primary generalized seizures

Gromova O.A.<sup>1,2</sup>, Demidov V.I.<sup>3</sup>, Kalacheva A.G.<sup>3</sup>, Torshin I.Yu.<sup>1,2</sup>, Grishina T.R.<sup>3</sup>, Bogacheva T.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

<sup>1</sup>44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; <sup>2</sup>27, Lomonosovsky Prospect, Build. 1, Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>8, Sheremetevsky Prosp., Ivanovo 153012, Russia

**Objective:** to investigate the effect of dexketoprofen on the severity of seizures on a rat model of primary generalized seizures caused by thiosemicarbazide; to evaluate the neuroprotective effect of the drug.

**Material and methods.** The investigation was conducted on 72 male albino rats weighing 200–300 g. The animals were given dexketoprofen and/or comparison drugs (gabapentin, sodium valproate) for 5 days, after which the seizure model was reproduced. The effects of the drugs were evaluated from a set of neurological tests and the results of a histopathological examination of the brain.

**Results and discussion.** Dexketoprofen reduced the severity, duration, and number of primary generalized seizures and potentiated the anticonvulsant effects of gabapentin and sodium valproate. Histopathological and morphometric examinations of the rat brain showed that dexketoprofen inhibited the formation of irreversible neuronal changes (27.2%; control, 55.7%), by transferring them into reversible changes (47.7%; control, 21.8%).

**Conclusion.** The investigation made it possible to conclude that dexketoprofen had a moderate neuroprotective effect neurologically and morphometrically verified.

**Keywords:** seizures; demyelination; neuroprotection; sodium valproate; gabapentin.

**Contact:** Olga Alekseevna Gromova; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**For reference:** Gromova OA, Demidov VI, Kalacheva AG, et al. Investigation of the anticonvulsant and remyelinating potential of dexketoprofen on a rat model of primary generalized seizures. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-84-90

Основным механизмом действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является ингибирование ферментов циклооксигеназ (ЦОГ2 и, в меньшей мере, ЦОГ1) [1, 2]. Ингибирование ЦОГ посредством НПВП тормозит синтез провоспалительных простагландинов и, следовательно, способствует уменьшению воспаления и боли. Однако существование центральных эффектов НПВП позволяет утверждать, что ферменты ЦОГ являются основными, но не единственными таргетными белками НПВП [3, 4]. В частности, анальгетическое действие НПВП может реализовываться посредством нейромедиаторных систем, которые напрямую не связаны с модуляцией метаболизма простагландинов [3–5].

С использованием новейшего направления постгенной фармакологии [6, 7], хемореактного моделирования [7–9], в работе [10] были представлены результаты хемореактного анализа центральных механизмов нескольких НПВП (декскетопрофен, кетопрофен, ацеклофенак, лорноксикам). Результаты показали, что центральное действие этих НПВП может быть обусловлено ингибированием NMDA- и AMPA-рецепторов и транспортера обратного захвата гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). При этом положительные центральные эффекты были наиболее выражены для декскетопрофена. Противовоспалительное и противоболевое действие декскетопрофена может осуществляться также модуляцией метаболизма лейкотриенов и энкефалинов, ингибированием металлопротеиназ и глутаматных рецепторов [11].

В частности, результаты хемореактного анализа показали, что декскетопрофен может регулировать активность глутаматных NMDA-рецепторов. Как известно, повышенное высвобождение глутамата и более высокая активность NMDA-рецепторов наблюдаются при ишемии головного мозга и связаны с усилением болевых ощущений. NMDA-рецепторы типа «дзета-1» в большей степени ингибировались декскетопрофеном и ацеклофенаком [50% ингибирующая концентрация (IC<sub>50</sub>) 465–480 нМ], чем другими НПВП (IC<sub>50</sub>=1050–1060 нМ). NMDA-рецепторы типа «Grin1a/Grin2a» ингибировались преимущественно декскетопрофеном (IC<sub>50</sub>=444 нМ, остальные молекулы НПВП – 1016–1242 нМ). Хемореактный анализ также показал, что исследованные НПВП могут ингибировать глутаматный AMPA-рецептор, причем наиболее эффективным ингибитором также являлся декскетопрофен (IC<sub>50</sub>=334,9 нМ, остальные НПВП – 707–1109 нМ), который ингибировал AMPA-рецептор на 43,7% (остальные НПВП – на 16–24%) [10].

Ингибирование декскетопрофеном глутаматных рецепторов позволяет предположить, что данная молекула может проявлять нейротекторные свойства. В настоящей работе для исследования нейротекторных (и, в частности, ремиелинизирующих) эффектов декскетопрофена была использована экспериментальная модель первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом [12]. Для данной модели характерно формирование яркой картины неврологического дефицита [13–15]. Были проведены неврологические тесты и оценка патоморфологических изменений головного мозга, включая гистологические исследования нервной ткани с целью количественной оценки повреждения нейроцитов (в том числе нейродегенеративных изменений миелиновых оболочек).

**Материал и методы.** Исследование было проведено на 72 белых крысах-самцах массой 200–300 г. Животные были разделены на 8 групп: 1-я (n=6) и 8-я (n=6) группы – интактный контроль; 2-я группа (n=10) – контроль с воспроизведением первично-генерализованных судорог. В 3-й (n=10), 4-й (n=10) и 5-й (n=10) группах животные получали декскетопрофен (Фламадекс, 6,3 мг/кг) в течение 5 дней, в 4-й и 6-й (n=10) группах – габапентин (300 мг/кг), в 5-й (n=10) и 7-й (n=10) группах – вальпроат натрия (50 мг/кг) в течение 5 дней. По истечении 5 дней в группах 2–7 осуществлялось воспроизведение модели судорог.

В экспериментальных группах была воспроизведена модель судорог путем введения тиосемикарбазида в дозе 28 мг/кг внутривенно (28 мг/кг – ЭД97, т. е. доза, вызывающая судороги и гибель у 97% животных). Оценку противосудорожного эффекта декскетопрофена, габапентина, вальпроата натрия проводили по изменениям латентного времени первого судорожного приступа, по наличию судорог и гибели животных. Во всех группах в течение 90 мин регистрировали латентное время до первого судорожного приступа, количество, характер судорог (вздрагивание, маневный бег, клонические судороги, тонико-клонические судороги с боковым положением, тоническая экстензия, тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью) и летальность животных [16].

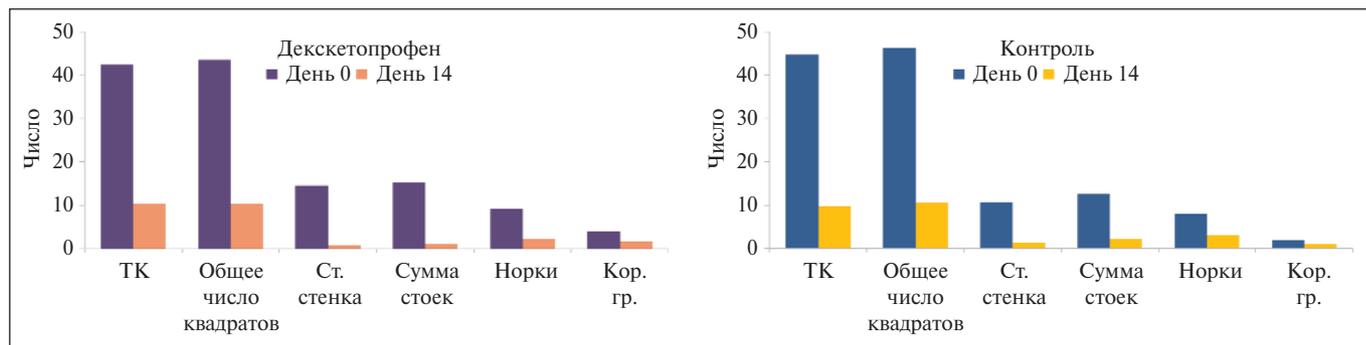
В 8-й группе было проведено исследование эффектов более длительного приема декскетопрофена (2 нед) на состояние интактных животных. В этой группе животные получали декскетопрофен (Фламадекс, доза 6,3 мг/кг массы) в течение 14 дней, после чего исследовались показатели ориентировочно-исследовательского поведения.

Оценка ориентировочно-исследовательского поведения осуществлялась в тесте «открытое поле», при этом учитывались перемещение крысы по темным и светлым квадратам, вертикальная активность, груминг и количество болюсов, а также регистрировалась частота заглядываний в «норки». Поведение животных под влиянием тестируемых веществ исследовали в течение 3 мин в моделирующем депрессию тесте Порсолта, при котором крысы плавали в замкнутом сосуде при температуре воды 21 °С. При плавании в отсутствие выхода у крыс предполагалось развитие острой депрессии, характеризующейся периодами пассивного плавания. Оценивалась динамика основных показателей теста (латентный период первого «зависания» животных в воде, время активного и пассивного плавания), рассчитывали индекс депрессивности (отношение суммарного времени пассивного плавания животных к суммарному времени активного плавания).

**Гистологические исследования.** Патогистологическое исследование секционного материала (головного мозга крыс) проводилось на модели первично-генерализованных судорог у крыс, вызванных тиосемикарбазидом. Проводилось сравнение гистологического материала головного мозга получавших декскетопрофен крыс с моделью судорог с образцами мозга крыс контрольной группы.

Посредством краниотомии головной мозг извлекался целиком и фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, через 1 сут с помощью фронтальных разрезов выделялись зона прецентральной извилины переднего мозга, мозжечок, ствол головного мозга. После вторичной фиксации и промывки материала проводка (обезжизва-

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



**Рис. 1.** Динамика достоверных изменений по тесту «открытое поле» при приеме декскетопрофена и в контроле. ТК — темные квадраты; ст. стенка — стойки на стенке; кор. гр. — короткий груминг

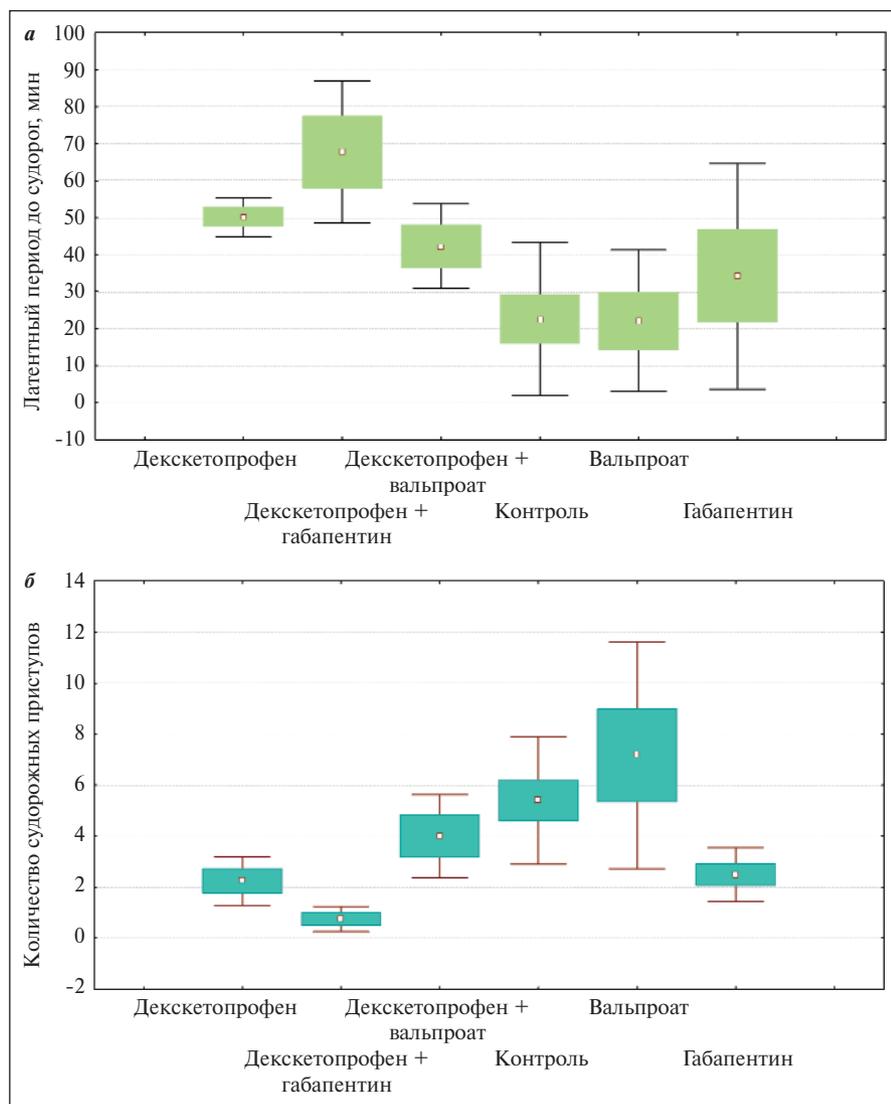
ние) нервной ткани осуществлялась с помощью 99% изопропилового спирта. В дальнейшем кусочки головного мозга заливались парафином и изготовленные на санном микротоме Microm гистологические срезы толщиной

5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Дубликаты срезов с помощью набора реактивов компании «БиоВитрум» (Россия) были окрашены по методу Ниссля и импрегнированы серебром.

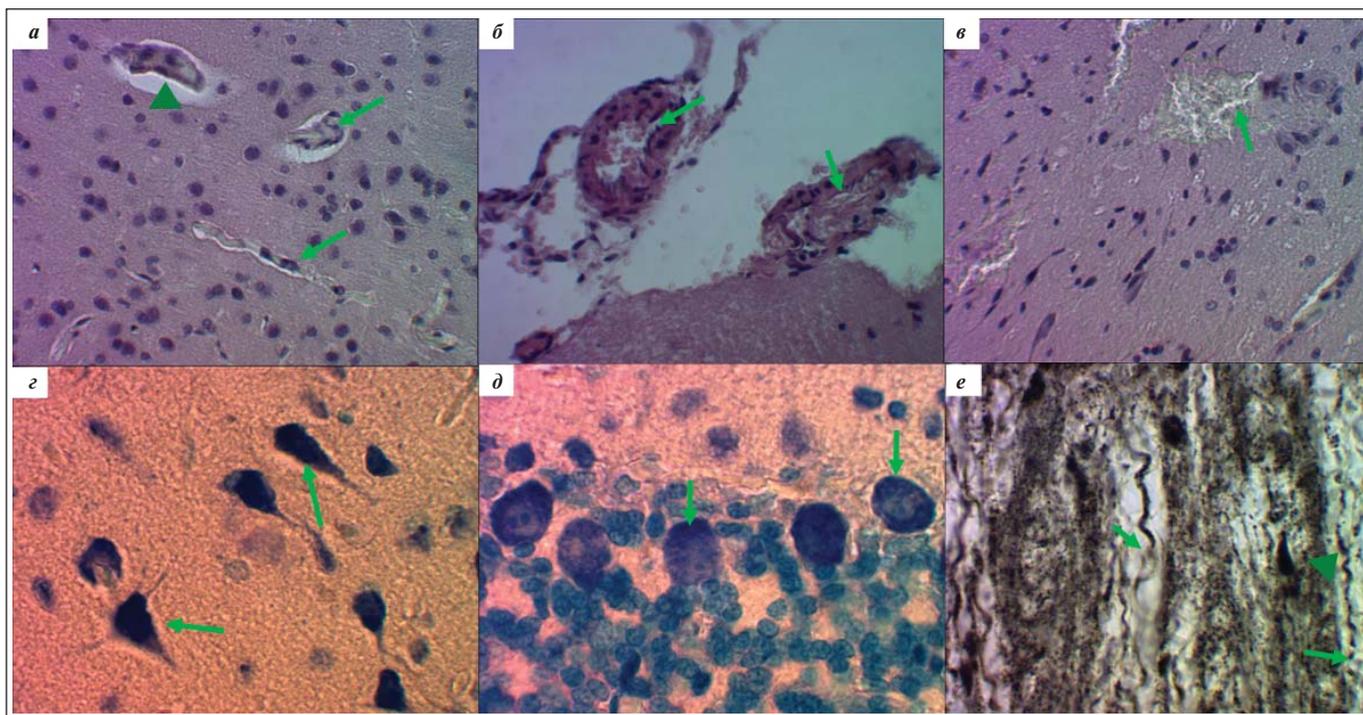
Оценка патологических изменений головного мозга крыс при моделировании первично-генерализованных судорог учитывала степень расстройства кровообращения, повреждение проводящих путей, структурные изменения пирамидных нейронов коры полушарий переднего (большого) мозга и грушевидных нейронов (клеток Пуркинье) мозжечка.

Морфометрическое исследование гистологических срезов проводилось на анализаторе изображений BioVision (Vision Microscopy, Австрия) и заключалось в подсчете поврежденных грушевидных нейронов коры полушарий мозжечка в 10 различных полях зрения. Микрофотографии получены с помощью исследовательского микроскопа MC200 (Micros, Австрия) и цифровой окулярной камеры DCM900 (Великобритания).

**Результаты.** Сначала была проведена оценка эффектов долговременного (2 нед) применения декскетопрофена в группе интактных крыс (8-я группа) в сравнении с группой интактных животных, не получавших никаких препаратов (1-я группа). На 14-й день исследования в обеих группах достоверно уменьшились показатели горизонтальной двигательной активности (заходы в темные квадраты поля) и вертикальной двигательной активности (стойки животных на стенке). В 8-й группе (декскетопрофен) также снизились исследовательская активность и эмоциональность животных, судя по количеству заглядываний в норки и по числу событий короткого груминга (рис. 1).



**Рис. 2.** Продолжительность латентного периода до судорог (а) и количество судорожных приступов (б) в группах сравнения



**Рис. 3.** Гистологическая картина поражений головного мозга после воспроизведения модели судорог (контроль)<sup>1</sup>. Ув. 480 (а–в), 1200 (д, е), окраска гематоксилином и эозином (а–в), толуидиновым синим по Нисслю (г, д), серебром (е). а – гемостаз в сосудах микроциркуляторного русла (стрелки), периваскулярный отек нервной ткани коры полушарий переднего мозга (треугольник); б – спазм пиальных артерий; в – мелкоочаговое кровоизлияние в ствол головного мозга; г – пикнотичные гиперхромные пирамидные нейроны коры с набухшими аксонами; д – острое набухание грушевидных нейронов мозжечка с явлением кариолизиса; е – распад миелина нервных волокон паравентрикулярной зоны большого мозга (стрелки), варикозные утолщения окрашенных отрезков (треугольник)

По показателям теста принудительного плавания Порсолта в группе контроля достоверных различий исходно и на 14-й день наблюдения не выявлено (рис. 2). Длительный курсовой прием декскетопрофена значимо снизил количество периодов активного плавания у крыс.

Результаты проведенного исследования показали, что у 100% животных при введении тиосемикарбазида наблюдались первично-генерализованные судороги, проявляющиеся в виде вздрагивания, манежного бега, клонических судорог, тонико-клонических судорог с боковым положением, тонической экстензии. Курсовое применение препарата декскетопрофен на модели тиосемикарбазидных судорог достоверно увеличило латентный период до наступления судорог ( $p=0,002$ ), снизило тяжесть судорожных приступов (по признаку «тоническая экстензия»;  $p=0,002$ ), уменьшило длительность (от  $15 \pm 10$  до  $3 \pm 2$  с;  $p=0,02$ ) и количество судорожных приступов ( $p=0,014$ ; см. рис. 2). Судороги у этой группы животных менее выражены, длительность каждого приступа составила несколько секунд, при этом количество болосов было минимальным.

При оценке тяжести судорожной активности было выявлено, что у животных, которые получали противосудорожный препарат габапентин в указанной дозе, на модели тиосемикарбазидных судорог достоверно удлинялось латентное время до первого судорожного приступа ( $p=0,04$ ),

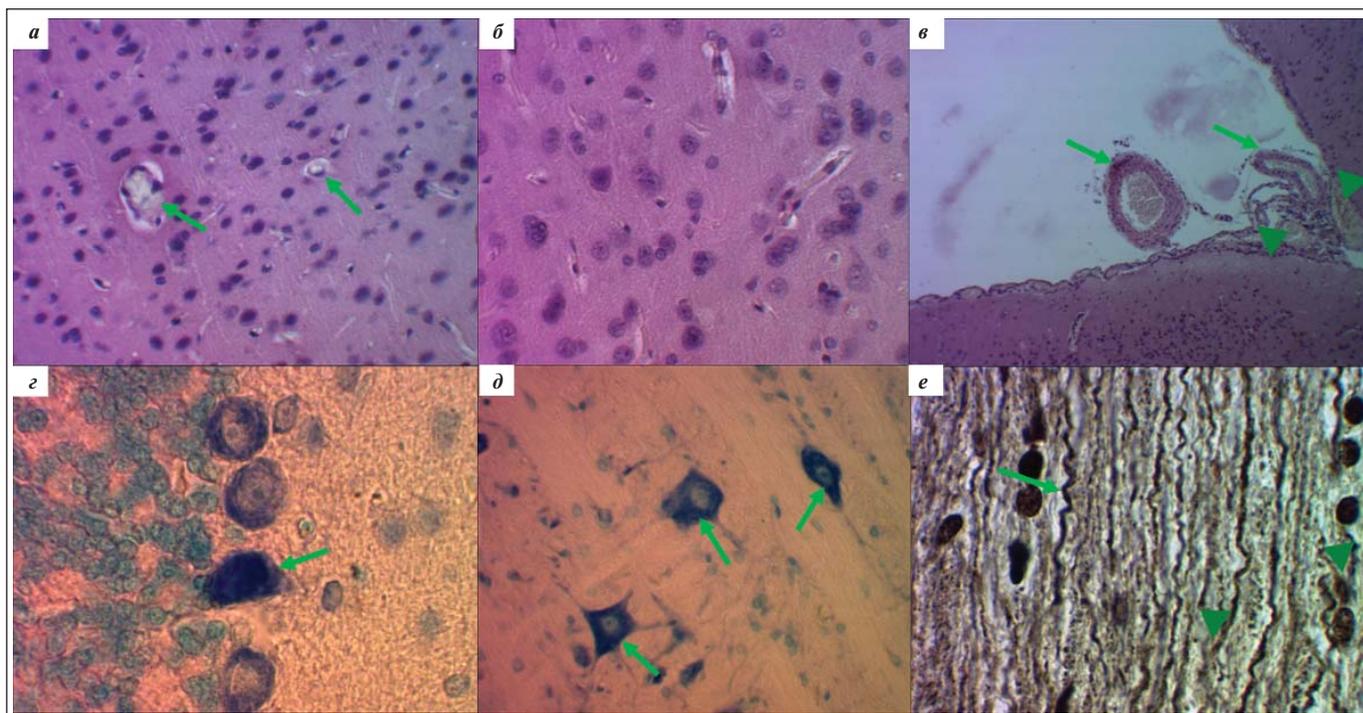
уменьшалось количество судорожных приступов ( $p=0,02$ ) по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей только вальпроат натрия.

При сравнении результатов группы крыс, которым вводили габапентин, и группы, получавшей габапентин + декскетопрофен, выявлены достоверно менее выраженные судороги, уменьшено количество приступов ( $p=0,02$ ), снижена тяжесть судорог (признаки «манежный бег», «тонико-клонические судороги» и «тоническая экстензия»;  $p<0,05$ ) и длительность судорожных приступов ( $p=0,01$ ). При комбинации габапентин + декскетопрофен наблюдалось наименьшее количество судорожных приступов, в том числе при сравнении с животными, которым вводили только декскетопрофен ( $p=0,04$ ). Летальность животных этой группы составила 25% (во всех остальных группах – от 70 до 100%).

В группе крыс, которые получали вальпроат натрия, в результате оценки тяжести судорог достоверных изменений по сравнению с контролем не наблюдалось. Сочетание декскетопрофена и вальпроата натрия достоверно ( $p=0,01$ ) уменьшило длительность судорог по сравнению с контролем (2-я группа) и с группой животных, получавших только вальпроат натрия.

**Результаты гистологического и морфометрического исследования образцов головного мозга.** Во всех образцах мозга, полученных в контрольной группе (только модель судорог без применения препаратов, 2-я группа), выявлены нарушения кровообращения, характеризующиеся стазом эритроцитов в капиллярах, формированием фибриново-эритро-

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [npr.ima-press.net](http://npr.ima-press.net)



**Рис. 4.** Патогистологическое исследование головного мозга крыс, которые получали декскетопрофен. Ув. 480 (а–в), 1200 (г–е), окраска гематоксилином и эозином (а–в), толуидиновым синим по Нисслю (г, д), серебром (е). а – дилатация, полнокровие интрацеребральных венул; б – стаз эритроцитов в просветах капилляров, периваскулярный отек серого вещества переднего мозга; в – спазм пиальных артерий (стрелки), расширенные полнокровные вены мягкой мозговой оболочки (треугольники); г – фокальное необратимое повреждение грушевидного нейрона мозжечка; д – обратимые изменения нейронов ствола головного мозга; е – миелиновое волокно без повреждений (стрелки) на значительном протяжении, мелкоочаговая демиелинизация нервных волокон белого вещества полушария большого мозга (треугольник)

цитарных тромбов в просветах мелких вен серого и белого вещества головного мозга с развитием выраженного периваскулярного отека нервной ткани (рис. 3, а). Отмечалось спастическое состояние пиальных и интрацеребральных артерий (рис. 3, б). В условиях нарушения сосудистой проницаемости в первом и третьем наблюдениях контрольной группы выявлены мелкоочаговые кровоизлияния в нервной ткани ствола и полушарий мозжечка (рис. 3, в).

Исследование нервной ткани коры больших полушарий и мозжечка выявило преобладание ишемического типа повреждения нейронов тиосемикарбазидом. Во многих полях зрения обнаруживались целые группы пикноморфных и гиперхромных нейронов с набухшими, деформированными аксонами (рис. 3, г). Вместе с тем часть нейронов имели признаки набухания с очаговым хроматолизом, в единичных клетках наблюдался кариолизис (рис. 3, д). При оценке состояния миелиновых волокон выявлена мультифокальная демиелинизация, характеризующаяся неравномерной

окраской проводящих путей с участками варикозных утолщений в сохранившихся отрезках (рис. 3, е).

Патогистологическое исследование головного мозга крыс, которые получали декскетопрофен, показало, что расстройств кровообращения в микроциркуляторном русле характеризовались диффузно-очаговым гемостазом в капиллярах, полнокровием интрацеребральных и пиальных вен (рис. 4, а), умеренно выраженным перикапиллярным отеком нервной ткани коры и белого вещества больших полушарий и ствола головного мозга (рис. 4, б). Просвет экстрацеребральных артерий мышечного типа был умеренно сужен за счет стойкого спазма (рис. 4, в).

Анализ структурных изменений нейроцитов показал снижение количества необратимо поврежденных клеток по ишемическому типу (рис. 4, г); структурные изменения нервных клеток в большей степени носили обратимый характер в виде очагового слияния глыбок Ниссля в цитоплазме, умеренно выраженного набухания ядра и аксонального отростка (рис. 4, д). В 6 из 10 наблюдений исследование головного мозга позволило выявить отдельные зоны, где нейроны оставались неповрежденными. Миелиновые нервные волокна во многих полях зрения сохраняли четкие контуры, с единичными фокусами декхромирования (рис. 4, е).

По результатам патогистологического и морфометрического исследова-

*Результаты патогистологического и морфометрического исследования, %*

Группа	Неповрежденные нейроны	Обратимые изменения нейронов	Необратимые изменения нейронов
Контроль	22,5	21,8	55,7
Декскетопрофен	25,1	47,7	27,2

дования головного мозга можно сделать вывод, что при воспроизведении тиосемикарбазидной модели судорог декскетопрофен тормозил формирование необратимых изменений нейронов (27,2%; контроль – 55,7%), переводя их в обратимые изменения (47,7%; контроль – 21,8%; см. таблицу).

**Обсуждение.** Ранее хемореактомные анализы декскетопрофена указали на возможное нейропротекторное действие, обусловленное ГАМК-ергическим и антиглутаматными эффектами молекулы [6, 10, 11]. В настоящем исследовании получено экспериментальное подтверждение этих эффектов.

Длительный курсовой прием декскетопрофена значительно снизил количество периодов активного плавания у крыс. Однако животные спокойно удерживались на поверхности, не пытались выбраться из контейнера с водой, активно ныряли. Динамики индекса депрессии при этом не наблюдалось. Таким образом, при оценке неврологического статуса у крыс, которым предварительно вводили декскетопрофен, наблюдалось некоторое снижение ориентировочно-исследовательского поведения животных, что, возможно, связано с легким седативным эффектом этого вещества.

Сочетание декскетопрофена и вальпроата натрия достоверно ( $p=0,01$ ) уменьшило длительность судорог по сравнению с контролем (2-я группа) и с группой животных, получавших только вальпроат натрия. Это вполне понятный эффект, так как возникновение первично-генерализованных судорог при введении тиосемикарбазиды связано с уменьшением содержания в мозге ГАМК вследствие торможения активности фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты. Вальпроат натрия, как противоэпилептическое средство, активирует фермент, катализирующий образование ГАМК, и ингибирует фермент инактивации ГАМК.

Таким образом, вальпроевая кислота способствует значительному накоплению ГАМК в головном мозге. Габапентин – антиконвульсант, используемый в терапии эпилепсии, а также для лечения невралгической боли. В тера-

певтических концентрациях габапентин непосредственно открывает ионные каналы для  $K^+$ , не связывается с ГАМК, с бензодиазепиновыми, NMDA- и глициновыми рецепторами. Однако габапентин обладает способностью усиливать образование ГАМК. Повышение эффективности противосудорожных средств под влиянием декскетопрофена обусловлено, вероятно, его ГАМК-миметическим и антиглутаматными эффектами, которые также были показаны в хемореактомных анализах декскетопрофена [10, 11].

Результаты гистологического и морфометрического исследования образцов головного мозга подтвердили нейропротекторный эффект декскетопрофена. Декскетопрофен тормозил формирование необратимых изменений нейронов, переводя их в обратимые, частично уменьшая нарушения кровообращения с характерным стазом эритроцитов в капиллярах и формированием фибриново-эритроцитарных тромбов.

**Заключение.** Проведено исследование эффектов декскетопрофена на модели тиосемикарбазидных судорог. Исследование головного мозга крыс показало, что использованная модель воспроизведения первично-генерализованных судорог имела морфологическое подтверждение во всех случаях наблюдений и характеризовалась расстройством кровообращения, отеком нервной ткани, повреждением нейроцитов и демиелинизацией проводящих путей. Декскетопрофен (действующее вещество препарата Фламадекс) достоверно изменял течение первично-генерализованных судорог, вызванных введением тиосемикарбазиды, снижая их тяжесть, длительность и количество судорожных эпизодов. Более того, декскетопрофен потенцировал противосудорожное действие габапентина и, в меньшей степени, вальпроата натрия. По результатам патогистологического и морфометрического исследования головного мозга крыс, декскетопрофен проявлял умеренно выраженное нейропротекторное действие, снижая, в частности, степень повреждения миелиновых волокон головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dydyk AM, Givler A. Central Pain Syndrome. 2020 Apr 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 31971703.
2. Vuilleumier PH, Schliessbach J, Curatolo M. Current evidence for central analgesic effects of NSAIDs: an overview of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Jul;84(7):865-70. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12607-1. Epub 2018 May 9.
3. Veltmeijer MTW, Veeneman D, Bongers CCCW, et al. The impact of central and peripheral cyclooxygenase enzyme inhibition on exercise-induced elevations in core body temperature. *Int J Sports Physiol Perform.* 2017 May;12(5):662-7. doi: 10.1123/ijspp.2016-0382. Epub 2016 Sep 26.
4. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:577-84. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00038-2
5. Балашов АМ, Шахбазян ИЕ. Центральные механизмы анальгетического действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(2):47-53. [Balashov AM, Shakhbazyan IE. Central mechanisms of analgesic action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(2):47-53 (In Russ.).]
6. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):78-85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika =*
7. Torshin IYu. Optimal dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23(2):319-27. doi: 10.1134/S1054661813020156
8. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(1):11-23. doi: 10.1134/S1054661814010209
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(2):196-208. doi: 10.1134/S1054661814020151

10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(1):70-7. doi: 10.17116/jnevro202012001170 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Chemoreactome analysis of central mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):70-7. doi: 10.17116/jnevro202012001170 (In Russ.)].
11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):47-54. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54 [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47-54. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54 (In Russ.)].
12. Громова ОА, Калачева АГ, Гришина ТР и др. Модуляция эффекта противосудорожных средств микронутриентами в эксперименте. РМЖ. 2016;24(13):874-8. [Gromova OA, Kalacheva AG, Grishina TR, et al. Modulating the effect of anticonvulsants with micronutrients in the experiment. *RMJ*. 2016;24(13):874-8 (In Russ.)].
13. Громова ОА, Калачева АГ, Гришина ТР и др. Нейротрофические пептиды церебролизина как основа противосудорожного потенциала препарата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(3):55-62. [Gromova OA, Kalacheva AG, Grishina TR, et al. Neurotrophic peptides of cerebrolysin as a basis for anticonvulsant effect of the drug. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(3):55-62 (In Russ.)].
14. Калачева АГ, Богачева ТЕ, Громова ОА и др. Изучение эффектов магния оротата на модели первично-генерализованных судорог у крыс. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017;(4):7-11. [Kalacheva AG, Bogacheva TE, Gromova OA, et al. Study of the effects of magnesium orotate on a model of primary generalized seizures in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(4):7-11 (In Russ.)].
15. Калачева АГ, Громова ОА, Гришина ТР и др. Противосудорожные эффекты миоинозитола в сочетании с фолиевой кислотой в эксперименте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9):56-61. doi: 10.17116/jnevro20161169156-61 [Kalacheva AG, Gromova OA, Grishina TR, et al. An experimental study of anticonvulsant effects of myo-inositol and folic acid. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9):56-61. doi: 10.17116/jnevro20161169156-61 (In Russ.)].
16. Миронов АН, редактор. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К; 2013. С. 235-50. [Mironov AN, editor. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for preclinical studies of drugs]. Part one. Moscow: Grif and K; 2013. P. 235-50 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
25.05.2020/23.06.2020/28.06.2020

### Заявление о конфликте интересов

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Адаптивные морфофункциональные перестройки органов и систем при физических нагрузках, как модели реабилитационных мероприятий, после формирования тотальной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от состояния высшей нервной деятельности» (2018–2020), часть 2 «Проведение прикладных научных исследований». Сведения о выполняемых работах: уникальный номер реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006.

Исследование в части математической обработки полученных данных выполнено при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований № 18-07-01022 и № 18-07-00929.

Исследование в части анализа данных по демиелинизации выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>  
Демидов В.И. <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>  
Калачева А.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

### Conflict of Interest Statement

The investigation has been conducted within the state assignment topic «Adaptive morphofunctional rearrangements of organs and systems during physical activity as a model of rehabilitation measures after total cerebral hypoxia in rats according to the higher nervous activity» (2018–2020), Part 2 «Applied Research». Unique registry entry No. 730000Ф.99.1.БВ10АА00006.

The investigation in the part of mathematic treatment of obtained data has been conducted under Russian Foundation for Basic Research Grants No. 18-07-01022 and No. 18-07-00929.

This work in the part of the analysis of data on demyelination was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (No. 20-12-00175).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>  
Гришина Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>  
Богачева Т.Е. <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>