

ощие повреждение ткани фронтальной коры головного мозга (КМ) и эритроцитов по механизму свободнорадикального окисления (СРО), — содержание диеновых и триеновых конъюгатов (ДК, ТК), свободных SH-группировок (SH), уровень активности каталазы (КА), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП).

**Результаты.** В КМ были зафиксированы однократные повышения содержания ДК (60 %) через 3 ч и ТК (60 %) через 6 ч после введения препарата, а также достоверное снижение SH (10 %) в период с 3 до 12 ч. Активность КА градуально увеличивалась, достигая максимума (30 %) к 12 ч. Активность СОД резко увеличивалась через 3 ч (70 %), а к 6 ч было отмечено снижение ее активности относительно контрольной группы на 40 %. Активность СОД восстанавливалась к 72 ч (+20 %). Также были отмечены разнонаправленные колебания уровня активности ГП в течение 24 ч с увеличением активности к 72 ч в 2,5 раза. В лизате эритроцитов было выявлено повышение содержания и ДК (30 %) и ТК (40 %) с 12 до 24 ч, возврат к исходным величинам через 72 ч; показатель SH был мало информативен. Через 6 ч было отмечено однократное увеличение активности КА (10 %) и снижение активности СОД с 10 до 30 % в периоды 6–12–24 ч наблюдения. ГП эритроцитов демонстрировала рост активности к 12 ч (30 %) с последующим возвратом к исходному уровню через 72 ч.

**Выводы.** 1) Следствием возбуждения ГАМК-рецепторов была выраженная активация СРО в КМ, первые признаки нарушения структуры липидов были выявлены через 3 ч после введения препарата. 2) Изменение уровня активности ферментативного звена АОЗ ткани КМ демонстрировало сложный временной рисунок, в котором следует отметить активацию КА через 12 ч после введения препарата и ГП в более поздние сроки. 3) Следует отметить дефицит активности СОД в 3–6-часовой период после введения ГАМК-миметика, который может приводить к избыточному образованию радикала супероксиданиона и, вероятно, требует медикаментозной коррекции использования ГАМК-позитивных препаратов, в частности, при проведении наркоза.

### **О вкладе оксида азота (NO) в процессы свободнорадикального окисления при нейролептическом паркинсонизме**

*С. Г. Дагаев, Л. Г. Кубарская, В. А. Кашуров, Н. Е. Соловьева, В. Б. Долго-Сабуров*

*ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург*

**Цель.** Изучение влияния понижения уровня генерации NO на процессы свободнорадикального окисления (СРО) и выраженность патологической симптоматики при нарушении дофаминергической медиации.

**Методы.** Исследование проводилось на белых крысах массой 180–200 г, с соблюдением правил гуманного обращения с экспериментальными животными. Изучали выраженность СРО в стриатуме, гиппокампе и фронтальной коре головного мозга по содержанию диеновых, триеновых конъюгатов (ДК, ТК) и малонового диальдегида (МДА) у 4 групп крыс: контрольная (1), введение ингибитора NO-синтазы L-NAME, в дозе, понижающей активность NO-синтазы в ЦНС на 80 % за 24 ч, — позитивный контроль (2), сформированные двигательные нарушения, вызванные введением ED<sub>50</sub> блокатора D<sub>2</sub>-рецепторов галоперидола (3), сочетанное введение этих препаратов (4). Наличие паркинсоноподобной патологической симптоматики контролировали по наличию признаков каталепсии у каждого животного.

**Результаты.** Введение блокатора NO-синтазы не сопровождалось через 24 ч изменениями интенсивности процессов СРО, за исключением локального снижения МДА в стриатуме. Нарушение дофаминергической передачи, вызванное введением галоперидола, как было показано нами ранее, сопровождалось активацией процессов СРО: характерным для каждой структуры ЦНС увеличением содержания ДК, ТК и МДА и содержания ДК и ТК в эритроцитах. Нарушение дофаминергической передачи на фоне предварительного снижения продукции NO сопровождалось снижением

ем накопления продуктов СРО относительно группы (3) во всех структурах ЦНС, за исключением повышения уровня ДК в гиппокампе и содержания ДК и ТК эритроцитов. Нарушение двигательной активности выявлялось у половины животных группы (3), показатели СРО анализировали только у животных с наличием каталепсии, и у всех животных группы (4).

**Выводы.** 1) Снижение продукции NO на протяжении 24 ч не сказывается на показателях интенсивности процессов СРО. 2) Снижение генерации NO (блокада NO-синтазы) оказывает антиоксидантный эффект в ЦНС на фоне нарушения дофаминергической нейротрансмиссии и, в то же время, сопутствует развитию патологической симптоматики. 3) Полученные данные свидетельствуют о важной роли процессов СРО в генезе неврологических нарушений дофаминергической природы при экспериментальном паркинсонизме.

### **Участие АТФ — зависимых калиевых каналов в формировании противоишемических эффектов резвератрола и эритропоэтина на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда**

*Л. М. Даниленко, М. В. Покровский, О. О. Новиков, Е. В. Бондаренко, К. А. Беляев, А. В. Хаванский*

*ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород*

**Цель.** Изучить механизмы реализации противоишемических эффектов рекомбинантного эритропоэтина и резвератрола через активацию систем синтеза оксида и АТФ — зависимые калиевые каналы по механизму ишемического preconditionирования.

**Методы.** Влияние рекомбинантного эритропоэтина (50 МЕ/кг) и резвератрола (2 мг/кг) на размер зоны некроза при инфаркте миокарда проводили на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у кроликов. С целью подтверждения гипотезы о реализации противоишемических эффектов резвератрола и эритропоэтина по типу ишемического preconditionирования, за полчаса до введения исследуемых препаратов вводили L-NAME в дозе 25 мг/кг/сут — блокатор эндотелиальной NO синтазы (e-NOS), амингуанидин в дозе 100 мг/кг — блокатор индуцибельной NO синтазы (iNOS), глибенкламид в дозе 0,4 мг/кг — блокатор АТФ зависимых калиевых каналов. Дистантное ишемическое preconditionирование (ДИП) осуществляли путем наложения жгута на верхнюю треть бедра на 10 мин, с последующей 20-минутной реперфузией.

**Результаты.** Наложение лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии в контрольной группе приводило к развитию некроза миокарда левого желудочка, размер составил 27,3 ± 1,2 %. Применение ДИП, фармакологического preconditionирования путем в/в введения эритропоэтина и внутрибрюшинного резвератрола привело к достоверному уменьшению площади некротизированного миокарда и составило 9,4 ± 0,5 %, 13,2 ± 0,3 %, 15,2 ± 0,8 % соответственно. Блокада eNOS и iNOS на фоне моделирования инфаркта миокарда, применения эритропоэтина и резвератрола, ДИП привела к нивелированию противоишемических эффектов. Величина зоны некроза в группе животных, получавших L-NAME и эритропоэтин составила 23,5 ± 1,2 %, у резвератрола 24,1 ± 1,3 %, получавших L-NAME и ДИП, — 25,3 ± 0,8 %, амингуанидин и эритропоэтин — 28,6 ± 2,9 %, амингуанидин и резвератрол 26,6 ± 1,9 %, амингуанидин и ДИП — 22,8 ± 2,0 %. При блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов, величина зоны некроза в группе животных, получавших глибенкламид и эритропоэтин 21,2 ± 1,1 %, резвератрол 28,5 ± 1,3 %, получавших глибенкламид и ДИП — 24,2 ± 1,5 %.

**Выводы.** Предварительная блокада АТФ-зависимых калиевых, eNOS, iNOS, полностью нивелировала протекторное действие ДИП, рекомбинантного эритропоэтина и резвератрола, что доказывает реализацию их противоишемических эффектов по механизму, схожему с механизмом реализации эффектов дистантного ишемического preconditionирования.