УДК 57.085:661.718.6:616.831-001-092.9

ЭЛЕКТРОННО-ПАРАМАГНИТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ОК-3 ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Д. ЛУКЬЯНЧУК
А.А. ВЫСОЦКИЙ

Луганский государственный медицинский университет»

e-mail: A25antinio@mail.ru

Доказано, что в условиях закрытой черепно-мозговой травмы координационное соединение германия с никотиновой и винной кислотами (ОК-3) проявляет свою церебропротекторную активность за счет фармакологической регуляции уровней парамагнитных центров гепатоцитов. Фармакотерапевтическая эффективность ОК-3 определяется высоким мембрано-стабилизирующим действием, в основе которого лежат антирадикальные и антиоксидантные свойства, реализующиеся защитой компонентов митохондриальной и микросомальной электрон-транспортных цепей.

Ключевые слова: закрытая черепно-мозговая травма, электронно-парамагнитный резонанс, координационное соединение германия с никотиновой и винной кислотами.

Введение. Нейрогипоксия, которая лежит в основе патогенеза закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ), является ключевым фактором, определяющим тяжесть посттравматических метаболических расстройств как непосредственно в головном мозге, так и в организме в целом. Это неизбежно приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне свободнорадикальной агрессии и нарушению детоксикационной функции печени.

На сегодняшний день в литературе [1-7] накоплены сведения о парамагнитных центрах в разных тканях организма и доказана количественная зависимость между интенсивностью парамагнитных сигналов и уровнем окислительно-восстановительных реакций, а также процессами, которые протекают в митохондриях и микросомах при различных патологических состояниях, в том числе и в условиях гипоксического синдрома.

В последние годы фармакологи особое внимание уделяют принципиально новому классу элементоорганических соединений – координационным соединениям германия с различными биолигандами, которые обладают различными фармакодинамическими эффектами. В результате ранее проведенных нами исследований на модели ЗЧМТ была выявлена выраженнаяцеребропротекторная активность оригинального координационного соединения германия с никотиновой и виннойкислотами (ОК-3) [8].

Учитывая вышесказанное, представляется перспективным проведение электронно-парамагнитного анализа церебропротекторной активности ОК-3 в плоскости оценки состояния компонентов микросомального и митохондриального электрон-транспортных цепей в условиях ЗЧМТ, что и составило **цель** данной работы.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на белых нелинейных крысах обоего пола массой 160-180 г в лаборатории кафедры фармакологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (ЛугГМУ).

Экспериментальной моделью служил патологический процесс, развивающийся у животных на фоне ЗЧМТ, который воспроизводили с помощью специального устройства оригинальной конструкции, разработанной на кафедре фармакологии ГУ «ЛугГМУ» [9].

Крысы были разделены на 4 группы: интактную, контрольную (ЗЧМТ), опытную (ЗЧМТ+ОК-3) и референтную (ЗЧМТ+пирацетам). ОК-3 вводили внутрибрюшинно в виде 4% водного раствора по ранее установленному режиму дозирования (119,2 мг/кг через 30 мин. и в дозе 115,9 мг/кг через 7 ч после нанесения травмы). Пирацетам, который использовали в качестве референтного средства, вводили внутрибрюшинно в режиме дозирования, аналогичном ОК-3. Животным контрольной группы (ЗЧМТ без лечения) таким же образом вводили эквиобъемное количество физиологического раствора хлорида натрия [10].

Учитывая, что органы и ткани обладают различной степенью парамагнетизма, в качестве субстрата для электронно-парамагнитного (ЭПР) исследования нами была выбрана печень, которая отличается максимально полным набором парамагнитных комплексов с соответствующими спектрами ЭПР [11].

Для выяснения молекулярных механизмов функционирования митохондриальных и микросомальных электрон-транспортных цепей клетки в условиях изучаемого экспериментаприменяли метод ЭПР с применением ЭПР-спектрометра фирмы «Varian» марки Е-109

(США). Режим работы прибора: напряженность СВЧ поля 5МВт, рабочая частота 9075-9095 МГц, магнитная индукция 260-360 мТл (развертка поля 100мТл), амплитуда модуляции 0,8мТл, постоянная времени 0,5с, время развертки 4 мин. ЭПР-спектрометрию образцов печени проводили в условиях низкотемпературной стабилизации в жидком азоте при температуре 77° по Кельвину. Для качественной и количественной оценки ЭПР-спектров определяли положение сигнала ЭПР (g-фактор) и измеряли величину его амплитуды (в отн. ед.) в изучаемых образцах печени.

Состояние основных компонентов митохондриальных и микросомальных цепей транспорта электронов в гепатоцитах оценивали через 1, 3 и 6 сутки с момента моделирования ЗЧМТ по положению и интенсивности сигнала следующих парамагнитных центров гепатоцитов с g-факторами: 1,94-железосерные белки (ЖСБ) 1,97 -Mo^{5+}-содержащие комплексы; 2,00-семихинонные радикалы (СР); 2,03-нитрозильные комплексы железа (НКЖ); 2,17-Mn^{2+}-содержащие парамагнитные центры; 2,25-низкоспиновый цитохром Р-450 и 2,42-окисленный цитохром Р-450 [11].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента с использованием компьютерной программы «Statgraphics» [12].

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения влияния ОК-3 на состояние компонентов микросомальной электронтранспортной цепи в условиях исследуемой патологии представлены в табл. 1, из которой видно, что в контрольной группе животных имеет место существенное снижение интенсивности сигналов ЭПР с g-факторами: 2,42 и 2,25 . Так, уже в 1-е сутки после нанесения дозированного удара уровень этого металлопротеида на 32,5% и 37,8% (окисленный и низкоспиновый цитохром Р-450, соответственно) ниже такового, что регистрируется у интактных крыс. В дальнейшем прослеживается повышение уровня этого метаболически значимого компонента микросомальной системы, однако если активность окисленной формы цитохрома Р-450 на фоне ЗЧМТ (контроль) в последний срок исследования (6-е сутки) уже приближается к значениям, идентифицированным в интактной серии ($P>0,05$), то, что касается низкоспиновой формы, следует отметить тенденцию к увеличению интенсивности сигналов с g=2,25 (на 21% через 3 суток после травмы и 27% – через 6 суток) от начальных величин (табл. 1).

Оценка динамики изменения интенсивности сигнала ЭПР, обусловленного цитохромом Р-450 (g=2,42) в гепатоцитах крыс, которым проводили фармакокоррекцию данного неотложного состояния с помощью ОК-3, свидетельствует, что уже на 1-е сутки после нанесения травмы уровень анализируемого показателя примерно вдвое превышает значения, которые регистрируются в контрольной группе животных, а на 3-и 6-суточных отметках опыта эта разница составляет 39,6% и 22,5% соответственно, и установленые различия достоверны ($P<0,01-0,001$). При этом следует отметить такой интересный факт, что исследуемое соединение способно повышать уровень исследуемой оксидазы с g=2,42 в такой степени, что даже превышает значения, которые идентифицированы в группе интактных крыс.

Как видно из табл. 1, изменения динамики ЭПР-сигнала с g-фактором 2,25 в гепатоцитах крыс с ЗЧМТ при применении ОК-3 способствует повышению количества (активности) низкоспиновой формы цитохрома Р-450 на протяжении всех сроков исследования на 33,5%, по сравнению с контролем. Особое внимание привлекает к себе то обстоятельство, согласно которому значения как окисленного, так и низкоспинового цитохрома между опытной и референтной группами на протяжении всех сроков наблюдения не имеют достоверной разницы ($P>0,05$), что также является подтверждением эффективности ОК-3.

Полученные в эксперименте результаты позволяют сделать предварительное заключение относительно способности исследуемого германийорганического соединения, во-первых, препятствовать превращению активной формы металлопротеида с Р-450 в неактивную – Р-420, а во-вторых, выступать в качестве индуктора цитохрома Р-450 .

С целью более всесторонней оценки состояния естественных путей детоксикации в дальнейшем исследовали в динамике изменения интенсивности сигнала ЭПР с g=1,97, который принадлежит ионам Mo^{5+}, являющимся компонентами микросомальных энзимов, принимающих участие в процессах окислительной детоксикации ксенобиотиков.

Из табл. 1 видно, что в условиях ЗЧМТ интенсивность ЭПР-сигнала, обусловленного молибденом, существенно и достоверно ($P<0,05-0,01$) снижается во все сроки наблюдения по сравнению со значениями, которые зарегистрированы в интактной группе животных.

Совершенно противоположная ситуация наблюдается в условиях ЗЧМТ и лечении ОК-3. Так, в серии опытных крыс отмечается повышение содержания ионов Mo^{5+} в среднем на 26,4% по сравнению с контролем и стабилизация рассматриваемого параметра на уровне, идентифицированном в группе «здоровых» крыс на 3-и и 6-е сутки наблюдения.

Таблица 1

Влияние ОК-3 на динамику уровня парамагнитных комплексов (отн.ед.) микросамальной электрон-транспортной цепи гепатоцитов крыс с ЗЧМТ (n=7)

Группа животных	Стат. показатель	Сроки исследования (сутки)		
		1	3	6
Цитохром Р-450 окисленный (g=2,42)				
Интактная	M±m	8,47 0,65		
Контрольная (ЗЧМТ)	M ±m P_1	5,72 0,21 <0,01	6,09 0,43 <0,05	8,15 0,50 >0,05
Опытная (ЗЧМТ+ОК-3)	M ±m P_1 P_2 P_3	9,77 0,41 >0,05 <0,001 <0,05	10,08 0,77 >0,05 <0,01 >0,05	10,51 0,38 <0,05 <0,01 >0,05
Референтная (ЗЧМТ+ пирацетам)	M ±m P_1 P_2	7,70 0,43 >0,05 <0,05	9,09 0,77 >0,05 <0,05	9,33 0,74 >0,05 >0,05
Цитохром Р-450 низкоспиновый (g=2,25)				
Интактная	M ±m	38,6 21,46		
Контрольная (ЗЧМТ)	M ±m P_1	24,01 1,91 <0,001	30,40 1,25 <0,01	32,88 1,14 <0,05
Опытная (ЗЧМТ+ОК-3)	M ±m P_1 P_2 P_3	39,86 1,67 >0,05 <0,001 >0,05	45,17 2,23 <0,05 <0,001 >0,05	45,62 2,21 <0,05 <0,01 >0,05
Референтная (ЗЧМТ+ пирацетам)	M ±m P_1 P_2	37,72 1,94 >0,05 <0,01	43,94 1,10 <0,05 <0,001	45,68 1,32 <0,01 <0,001
Mo^{5+}-содержащие парамагнитные центры (g=1,97)				
Интактная	M± m	23,52 2,20		
Контрольная (ЗЧМТ)	M ±m P_1	14,09 1,04 <0,01	15,87 1,24 <0,05	11,51 1,09 <0,01
Опытная (ЗЧМТ+ОК-3)	M ±m P_1 P_2 P_3	16,96 1,20 <0,05 >0,05 >0,05	20,93 0,78 >0,05 <0,05 >0,05	18,60 1,50 >0,05 <0,01 >0,05
Референтная (ЗЧМТ+ пирацетам)	M ±m P_1 P_2	16,45 0,86 <0,05 >0,05	18,79 1,12 >0,05 >0,05	21,35 1,34 >0,05 <0,001

Примечание: P_1 – в сравнении с интактной группой;
P_2 – в сравнении с контрольной группой;
P_3 – в сравнении с референтной группой.

Таким образом, полученные результаты ЭПР-спектрометрических исследований парамагнитных комплексов печени, принимающих непосредственное участие в процессах детоксикации, доказывают, что применение ОК-3 в условиях ЗЧМТ повышает количество (активность) цитохрома Р-450, а также предупреждает модификацию активности Mo^{5+}-содержащих ферментов. Все это в совокупности позволяет сохранить функционирование детоксицирующей системы

гепатоцитов при исследуемом патологическом состоянии на уровне, близком к «нормальным» показателям.

Учитывая, что при исследовании митохондриального окисления особое внимание уделяется негемовым железосодержащим белкам, которые участвуют в процессах биологического окисления и фосфорилирования, т.е. позволяют судить о состоянии энергообеспечения организма [11, 13-15], вполне целесообразным было исследовать динамику уровня металлоферментных парамагнитных комплексов печени с g=1,94 в изучаемых условиях эксперимента.

Из данных, приведенных в табл.2, видно, что при травматическом повреждении головного мозга происходит существенное снижение интенсивности сигнала с g-фактором 1,94, принадлежащего ЖСБ, с пиком на 6-е сутки с момента нанесения травмы, когда анализируемый показатель на 25,9% ниже такового, регистрируемого в серии интактных животных.

Применение же ОК-3 в исследуемых условиях эксперимента способствует достоверному (P<0,05-0,01) повышению содержания ЖСБ: в 1-е сутки посттравматического периода на 6,44%, на 3-и – на 12,4%, а на 6-е – на 34,1% по сравнению с величинами, зарегистрированными в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2

Влияние ОК-3 на уровень парамагнитных комплексов (отн.ед.) митохондриальной электрон-транспортной цепи гепатоцитов крыс с ЗЧМТ (n=7)

Группа животных	Стат. показатель	Сроки исследования (сутки)		
		1	3	6
ЖСБ (g=1,94)				
Интактная	M ±m	68,33 1,28		
Контрольная (ЗЧМТ)	M ±m P_1	59,76 1,52 <0,01	60,92 1,12 <0,01	51,12 3,62 <0,01
Опытная (ЗЧМТ+ОК-3)	M ±m P_1 P_2 P_3	63,88 3,76 >0,05 <0,05 >0,05	69,53 3,69 >0,05 <0,05 <0,05	77,63 2,05 <0,01 <0,001 >0,05
Референтная (ЗЧМТ+ пирацетам)	M ±m P_1 P_2	68,00 3,31 >0,05 >0,05	61,74 1,62 <0,05 >0,05	70,91 1,64 >0,05 <0,01
СР (g=2,003)				
Интактная	M ±m	93,93 1,32		
Контрольная (ЗЧМТ)	M ±m P_1	70,47 4,37 <0,01	74,42 3,27 <0,01	80,74 4,02 <0,01
Опытная (ЗЧМТ+ОК-3)	M ±m P_1 P_2 P_3	91,64 1,58 >0,05 <0,01 >0,05	98,92 3,28 >0,05 <0,01 <0,01	100,77 3,92 >0,05 <0,01 >0,05
Референтная (ЗЧМТ+ пирацетам)	M ±m P_1 P_2	90,04 4,17 >0,05 <0,05	82,97 1,54 <0,01 <0,05	110,63 4,00 >0,05 <0,01

Примечание: см. табл. 1.

Не менее информативным показателем, который определяется на спектрах ЭПР и характеризует состояние митоходриальной электрон-транспортной цепи, является уровень долгоживущих СР, входящих в состав единых ансамблей ферментов транспорта электронов в окислительно-восстановительных реакциях и образующих вместе с ионами металлов переменной валентности уникальные системы молекулярной архитектоники [11, 16].

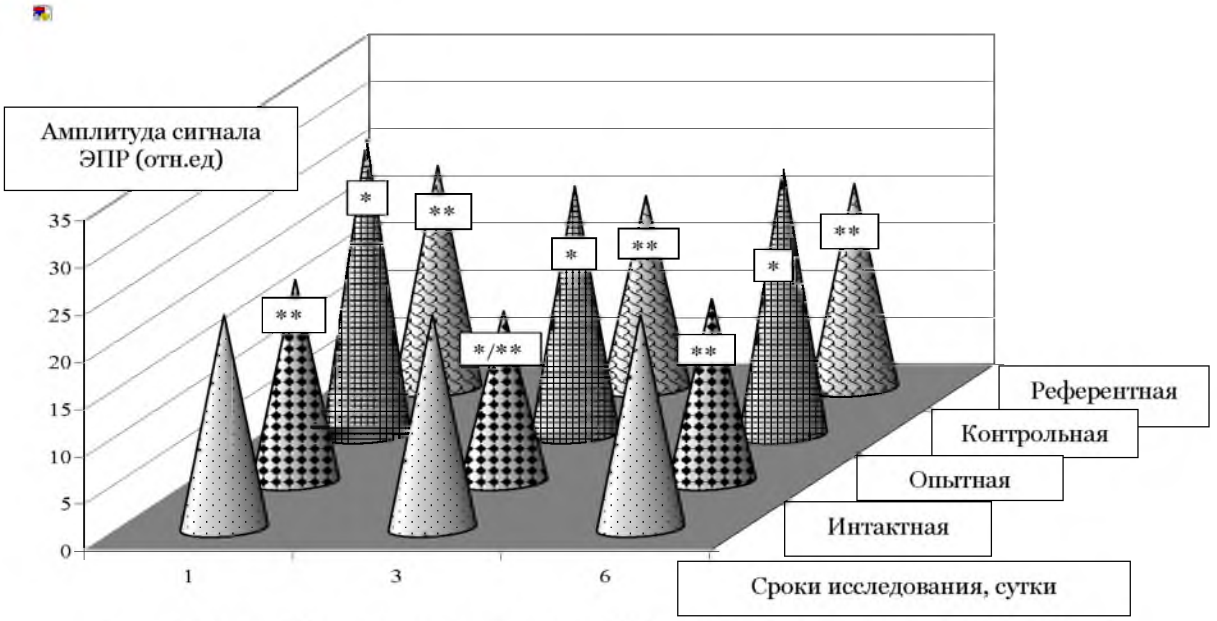

Рис. 1. Влияние ОК-3 на динамику уровня НКЖ (g=2,03) в гепатоцитах крыс с ЗЧМТ (n=7).

Примечание: 1. * – P<0,05-0,001, в сравнении с интактной группой;
2. ** – P<0,05-0,001, в сравнении с контрольной группой;
3. *** – P<0,05-0,001, в сравнении с референтной группой.

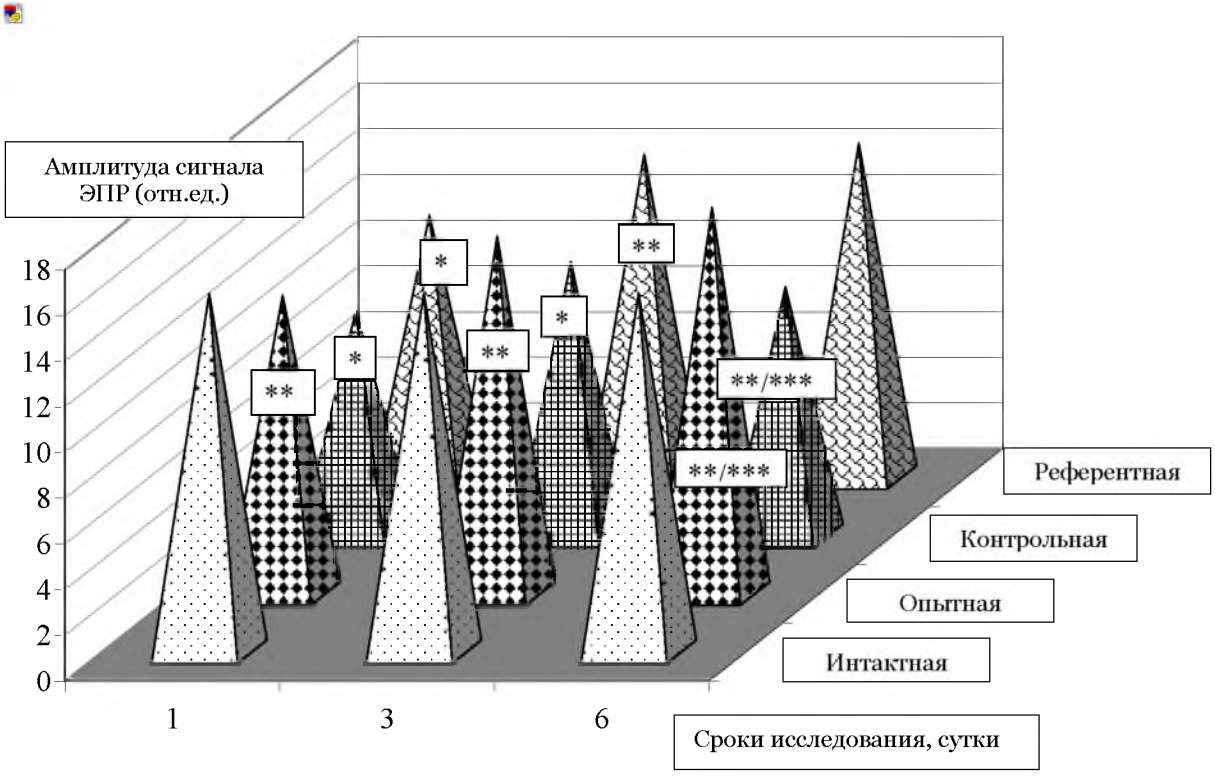

Рис. 2. Влияние ОК-3 на уровень Mn^{2+}-содержащих парамагнитных центров (g=1,97) у крыс с ЗЧМТ (n = 7).

Примечание: см. рис. 1.

В условиях ЗЧМТ (контроль) наблюдается достоверное снижение (P<0,01) уровня парамагнитных комплексов СР (g=2,00) на протяжении всего эксперимента, по сравнению с интактными крысами.

Анализ динамики изменения интенсивности сигнала ЭПР, обусловленного g-фактором 2,00, в гепатоцитах крыс с ЗЧМТ на фоне лечения ОК-3 показал, что исследуемый потенциальный церебропротектор способен увеличивать уровень СР во все сроки наблюдения в сравнении с контролем. Так, в 1-е сутки после моделирования патологии концентрация определяемого компонента в опытной группе превышает таковую, идентифицированную в контрольной серии, на 23,1%, на 3-и – на 24,8%, а на 6-е – на 19,9 %. Практически схожая динамика изменения аналогичного ЭПР-сигнала отмечается и в группе животных, получавших пирацетам (см. табл. 2).

В порядке обсуждения полученных результатов ЭПР-спектрометрии следует высказать мнение о том, что выраженный защитный эффект ОК-3 в отношении СР в условиях исследуемой патологии обусловлен, прежде всего, ранее установленными мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами церебропротектора.

По данным литературы [11, 17, 18], к белкам, в состав которых помимо железа входит оксид азота, относятся НКЖ, имеющие соответствующий сигнал ЭПР с g-фактором 2,03. Эти комплексы не являются обязательными компонентами клеточного метаболизма, однако могут возникать в тканях при нарушениях гомеостаза различного генеза. Это дает возможность рассматривать эти парамагнитные центры как маркерный показатель цитолиза при различных патологических состояниях. Предполагается, что ЗЧМТ в данном смысле не является исключением.

Из рис. 1 видно, что в условиях ЗЧМТ имеет место резкое повышение интенсивности ЭПР-сигнала с g=2,03 во все сроки наблюдения в среднем на 20,5% по сравнению со значениями, полученными в интактной серии.

На фоне проведения фармакологической коррекции координационным соединением регистрируется значительное угнетение накопления НКЖ, которое реализуется снижением величины ЭПР-сигнала с g=2,03 в среднем в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой. Более того, ОК-3 настолько эффективно снижает величину исследуемого параметра, что уже через 1 сутки с момента моделирования данного неотложного состояния уровень НКЖ в группе опытных животных находится почти на одинаковой отметке (P>0,05) с таковым, который идентифицируется в сериях «здоровых» животных и в условиях применения пирацетама (см. рис. 1). Поэтому, можно предположить, что выявленная способность ОК-3 предотвращать накопление НКЖ связана с угнетением высвобождения гемового и негемового железа и, как следствие, возможностью дальнейшего образования комплексов с оксидом азота и сульфгидрильными группами белков, определяющих нормальную «работу» как микросомальной, так и дыхательной цепей электронного транспорта [19, 20].

Весьма существенный вклад в общую картину состояния биоэнергетических процессов в клетке могут внести данные об уровне парамагнитных комплексов марганца, ион которого входит в состав АТФ-азы, фосфотрансферазы, пируваткарбоксилазы.

Представленные на рис. 2 данные свидетельствуют, что ЗЧМТ сопровождается существенным снижением интенсивности сигнала ЭПР с g=2,17, который принадлежит Mn^{2+}-содержащим парамагнитным центрам. Так, уже на 1-е сутки острого посттравматического периода величина анализируемого ЭПР-сигнала составляет лишь 62,9% от значений, которые определяются в интактной группе. В дальнейшем хотя и присутствует некоторая тенденция к повышению величины данного показателя (3-и сутки), однако в последний срок наблюдения снова регистрируется резкое его снижение (в 1,4 раза) в сравнении с «нормальными» значениями.

На фоне же фармакокоррекции ОК-3 наблюдается нормализация уровня Mn^{2+}-содержащих парамагнитных центров в гепатоцитах крыс опытной группы на уровне, идентичном таковому в интактной группе и при применении препарата сравнения во все сроки наблюдения.

Вывод. Подводя итог проведенного ЭПР-спектрометрического исследования влияния ОК-3, можно сделать вывод, что его церебропротекторное свойство на модели ЗЧМТ заключается в способности корригировать содержание парамагнитных комплексов гепатоцитов. Протекторная активность ОК-3 реализуется относительно компонентов микросомальной электрон-транспортной цепи, а именно: цитохрома Р-450 и Mo^{5+}-содержащих парамагнитных центров; а также звеньев цепи транспорта электронов в митохондриях, результатом чего является предотвращение деградации с одновременной интенсификацией синтеза Fe,S-протеинов и семихинонных радикалов, на фоне подавления образования маркеров цитолиза – НКЖ. Такого рода объяснение церебропротекторной эффективности ОК-3 определяется высокой мембраностабилизирующей активностью, в основе которой лежат антирадикальные, в т.ч. антиоксидантные свойства, что в целом реализуется защитой компонентов электрон-транспортных цепей митохондрий и эндоплазматического ретикулума, способствуя, таким образом, улучшению тканевого дыхания и повышению функциональной активности системы детоксикации организма.

Литература

1. Внукова, М.А. ЭПР-спектрометрический анализ протекторного действия координационного соединения германия с никотинамидом в условиях токсического медикаментозного гепатита / М.А. Внукова//

Матеріали VII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Клінічна фармація в Україні»; Харків, 15-16 лист. 2007 р., МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. – Харьков, 2007. – С. 132-133.

2. Висоцька, Л.В. Пошук церебропротекторних засобів серед нових координаційних сполук германію з біолігандами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Л.В. Висоцька. – Харків, 2009. – 20 с.

3. Лукьянчук, В.Д. Влияние фенобарбитала на кинетику изменения уровня парамагнитных комплексов некоторых металлопротеидов при интоксикации динитрофенолами / В.Д. Лукьянчук // Фармакология и токсикология. – 1985. – № 6. – С. 102-104.

4. Немятих, О.Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. канд. фарм. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.Д. Немятих. – Харків, 2004. – 21 с.

5. Сайфутдинов, Р.Г. Парамагнитные центры некоторых биологических сред больных холециститами / Р.Г. Сайфутдинов, А.В. Щербакова // Терапевтический архив. – 2000. – № 2. – С. 26-28.

6. Сидорик, Е.П. Применение метода электронного парамагнитного резонанса в онкологических исследованиях / Е.П. Сидорик // Применение радиоэлектронных приборов в биологии и медицине. – Киев : Наукова думка, 1976. – С. 270-302.

7. Интерпритация сложных спектров ЭПР / Г.М. Жидомиров, Я.С.Лебедев, С.Н. Добряков, Н.Я. Штейнпейдер. – М.: Наука, 1975. – 213 с.

8. Скринінг і порівняльна оцінка церебропротекторної активності координаційних сполук германію на моделі закритої черепно-мозкової травми / В.Д.Лук'янчук, І.Й. Сейфулліна, А.А. Висоцький та співавт. // Ліки. – 2006. – №5-6. – С. 38-41.

9. Патент на корисну модель 13678, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'янчук, О. В. Шевчук, О. В. Бадіпов. – № u 2005 09483; Заявл. 10.10.05; Опубл. 17.04.06, Бюл. №4-8 с.

10. Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотиновою і винною кислотами в умовах закритої чепрепно-мозкової травми методом двофакторного експерименту / В.Д. Лук'янчук, А.А. Висоцький, Д.С. Кравець [та ін.] // Військова медицина України. – 2007. – Т. 7, №3. – С. 80-85.

11. Ажипа, Я.И. Медико-биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса. – М.: Наука, 1983. – 528с.

12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / пер с англ. Ю.А. Данилова ; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

13. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів: Методичні рекомендації / В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих, В.М. Радіонов – Киев : ДФЦ МОЗ Україпи, 2002. – 27с.

14. Mitochondrial Complex I: structural and functional aspects / G. Lenaz, R. Fato, M.L. Genova [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. –Vol. 9-10. – P. 1406-1420.

15. Cecchini, G. Function and structure of complex II of the respiratory chain / G. Cecchini// AnnuRev. Biochem. – 2003. – Vol. 72. – P. 77-109.

16. Biochemical assays of respiratory chain complex activity / D.M. Kirby, D.R. Thorburn, D.M. Turnbull, R.W. Taylor // Methods CellBiol. – 2007. – Vol. 80. – P. 93-119.

17. EPR and UV-Vis studies ofthe nitricoxid eadducts of bacterial phenylalaninehydroxylase: effects of cofactor and substrate on the ironenvironment /A.Y. Han, A.Q. Lee, M.M. Abu-Omar// InorgChem. – 2006. – Vol. 45(10). – P. 4277-4283.

18. Reactions of sulfur-nitrosyl iron complexes of «g=2.03» family with hemoglobin (Hb): kineticsof Hb-NO formationinaqueoussolutions / N.A. Sanina, L.A. Syrtsova, N.I. Shkondinaetal // NitricOxide. – 2007. – Vol. 16(2). – P. 181-188.

19. О соотношении свободного и депонированного железа в тканях животных / В.А. Ванин, О.А. Коваленко, Л.Н. Кубрина и др. // Биофизика. – 1982. – Т. 27, №5. – С. 804-807.

20. Свободное железо в интактных тканях крысы и его накопление при экспериментальном гемохроматозе. Исследование методом электронного парамагнитного резонанса / А.В. Козлов, А. Томази, А. Мазини, Ю.А. Владимиров // Пульмонология. – 1995. – №1. –С. 53-56.

ELECTRONIC-PARAMAGNETIC RESEARCHES OF CEREBROPROTEKTIVE ACTION OF OK-3 ATTRAUMATICDAMAGEOFCEREBRUM

V.D. LUK'YANCHUK
A.A. VYSOTSKYI

Lugansk State Medical University»

e-mail:A25antinio@mail.ru

It is proved that in the conditions of the closed craniocerebral trauma coordinating compound of germanium with nicotinic and winy acids (OK-3) shows the cerebroprotective activity due to the pharmacological regulation of levels of paramagnetic centers of hepatocytes. Pharmacotherapeutically efficiency of OK-3 is determined a high membranstabilizing action, which are underlaid the antiradical and antioxidant properties, which realized the defence of components mitochondrial and microsomal electron-transport circuits.

Keywords: the closed craniocerebral trauma, electronic-paramagnetic resonance coordinating compound of germanium with nicotinic and winy acids.