УДК 612.82:577.3

ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАМИНА И УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОККЛЮЗИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

[1]Эмирбеков Э.З., [1]Пашаева М.Э., [2]Айдунбеков Ф.Т., [3]Магомедов К.К.

[1]ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, e-mail: frgy@mail.ru;
[2]ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный университет», Махачкала, e-mail: atlastitan@mail.ru;
[3]НИИ экологической медицины при ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», Махачкала, e-mail: intel12i@yandex.ru

В статье представлены результаты исследования эффектов умеренной гипотермии и церебрамина на показатели свободнорадикальных процессов в мозге крыс в модели окклюзии сонных артерий. В условиях окклюзии сонных артерий (ОСА) недостаточная активация ферментов, восстанавливающих образующиеся гидроперекиси липидов, способствует накоплению ТБК-реактивных продуктов в мозге животных. При гипотермии накопление ТБК-реактивных продуктов в коре больших полушарий было выше, чем в стволовых структурах. В модели введения церебрамина перед ОСА, а также при моделировании ОСА перед гипотермией интенсивность окислительного стресса была ниже относительно крыс, которым моделировали ОСА. При введении церебрамина перед ОСА и последующей гипотермии интенсивность свободнорадикальных процессов была близка к контролю. Было сделано предположение о том, что сочетанное влияние церебрамина и гипотермии оказывает более существенное протективное действие на метаболические процессы в мозге крыс при окклюзии сонных артерий относительно их раздельного применения. Установлены региональные различия в состоянии антиоксидантного статуса (в коре больших полушарий и стволовых структурах) в разных экспериментальных моделях.

Ключевые слова: церебрамин, умеренная гипотермия, окклюзия сонных артерий, свободнорадикальные процессы

INFLUENCE OF CEREBRAMIN AND MILD HYPOTHERMIA ON FREE-RADICAL PROCESSES IN RAT'S BRAIN WITHIN CAROTID ARTERY OCCLUSION

[1]Emirbekov E.Z., [1]Pashayeva M.E., [2]Aydunbekov F.T., [3]Magomedov K.K.

[1]FGAOY VPO «Yuzhnyi federalnyi universitet», Rostov-on-Don, e-mail: frgy@mail.ru;
[2]FGBOY VPO «Dagestanskiy gosudarstvennyi universitet», Makhachkala, e-mail: atlastitan@mail.ru;
[3]NII ekologicheskoy meditsiny pri GBOY VPO «Dagestanskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademia», Makhachkala, e-mail: intel12i@yandex.ru

An article represents the results of the research of mild hypothermia and cerebramin effects on the free-radical processes measure in rat's brain in the model of carotid artery occlusion (CAO). In the condition of CAO insufficient activation of ferments, that restore lipid hydroperoxide, furthers accumulation of MDA in animals' brain. Within hypothermia MDA accumulation in hemisphere was higher than in brain stem. In the model of cerebramin introduction before the CAO, as well as in the model of CAO before the hypothermia, the rate of oxidative stress was lower compared to rats in the model of CAO. Within cerebramin introduction before CAO and latter hypothermia the intensity of free-radical processes was close to control. A suggestion was made that joint effect of cerebramin and hypothermia acts more protective for the metabolic processes in the rat's brain within CAO compared to one when cerebramin and hypothermia act separately. Local differences in antioxidant status condition (in hemisphere and brain stem) in different experimental models were ascertained.

Keywords: cerebramin, mild hypothermia, carotid artery occlusion, free-radical processes

Несмотря на огромное количество работ в области применения гипотермии при операциях на магистральных сосудах, головном мозге, органах грудной клетки как метода подавления избыточных реакций организма на оперативное вмешательство, предупреждения развития тяжелой гипоксии и повышения устойчивости головного мозга к кислородному голоданию [9–11, 19, 21, 23], механизмы, лежащие в основе протективных механизмов гипотермии при ишемических/гипоксических повреждениях мозга, изучены недостаточно.

Патофизиологической основой развития ишемического и реперфузионного повреждений мозга является нарушение кровоснабжения мозга [15–16]. Ишемия мозга провоцирует энергетическое голодание мозговой ткани, повреждение мембран клеток мозга вследствие высокой реактивности свободных радикалов в мозге. В результате данных изменений в нейронах и глиальных клетках головного мозга нарушаются процессы рецепторного связывания [3–4, 13]. Также ишемические и реперфузионные изменения мозга способствует аккумуляции повреждений структуры ДНК в результате окислительного стресса, что в дальнейшем приводит к запуску процесса гибели клетки [20]. Каскад реакций, сопровождающих

ишемические/реперфузионные повреждения мозга, сопровождаются гипертермией, что усугубляет степень повреждений нейронов мозга [22].

В то же время умеренная гипотермия на фоне или сразу после церебральной ишемии оказывает нейропротективное действие за счет снижения окислительных повреждений ДНК и структурных элементов мембраны клетки [18], повышения выживаемости нейронов в результате понижения активности проапоптотических и некротических факторов [24]. Таким образом, температура мозга является одним из наиболее значимых факторов, определяющих функциональное состояние мозга.

В связи с вышесказанным в экспериментальных моделях и клинических испытаниях важна разработка комбинированной патофизиологически значимой терапии с количественной оценкой обратимости повреждений вещества мозга при ишемии/гипоксии [8]. Таким образом, применение сочетанного действия умеренной гипотермии и препаратов-нейропротекторов на фоне нарушения мозгового кровообращения является актуальным в решения вопроса эффективности снижения последствий ишемического/реперфузионного повреждения мозга. В этой связи актуальным является исследование эффектов ноотропных препаратов и гипотермии при ишемизации мозга.

Целью данного исследования явилось изучение влияния умеренной гипотермии и введения церебрамина на показатели свободнорадикального окисления в мозге крыс, подвергнутых двусторонней окклюзии сонных артерий.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили 128 белых беспородных половозрелых крыс-самцов в возрасте 6-ти месяцев, массой 200–250 г. Животных содержали в условиях вивария при температуре +18–20 °С на стандартном рационе питания. Для избежания сезонных колебаний метаболизма и регуляции функций, опыты проводили в зимние месяцы: декабрь – февраль.

Животные были разделены на следующие группы: 1-я группа – ложнооперированные крысы (л/о, контрольная группа, $n = 16$). 2-я группа – животные, которым проводили перевязку правой сонной артерии (ПСА) на 3 минуты (с последующей 24-часовой реоксигенацией) и левой сонной артерии (ЛСА) на 24 часа ($n = 16$). 3-я группа – животные, которым перорально (per os) вводили церебрамин в течение 5 суток в (кормление 1 раз в сутки в утренние часы) в дозе 0,5 мг/кг с последующим проведением ложной операции ($n = 16$). 4-я группа – животные, которым перед проведением 3-минутной окклюзии ПСА и 24-часовой окклюзии ЛСА перорально вводили церебрамин в дозе 0,5 мг/кг в течение 5 суток ($n = 16$). 5-я группа – животные, которых после проведения ложной операции помещали в холодовую камеру с охлаждаемой водяной рубашкой, конструкция которой позволяла регулировать уровень охлаждения и непрерывно фиксировать термодатчиком ректальную температуру тела животного с точностью до 0,010 °С ($n = 16$). 6-я группа – животные, которых после проведения 3-минутной окклюзии ПСА и 24-часовой окклюзии ЛСА помещали в холодовую камеру ($n = 16$). 7-я группа – животные, которым перорально вводили церебрамин в течение 5 суток. После проведения ложной операции крыс помещали в холодовую камеру ($n = 16$). 8-я группа – животные, которым перед проведением 3-минутной окклюзии ПСА и 24-часовой окклюзии ЛСА перорально вводили церебрамин в дозе 0,5 мг/кг в течение 5 суток. После проведения операции крыс помещали в холодовую камеру ($n = 16$).

Через 24 часа после операций животных декапитировали, мозг извлекали на холоде и выделяли кору и стволовые структуры. Ишемизацию мозга моделировали путем перевязки левой сонной артерии на 24 часа и через минуту правой сонной артерии на 3 минуты с последующей 24-часовой реоксигенацией [2]. Гипотермию моделировали путем помещения животных 5–7 групп в холодовые камеры до тех пор, пока ректальная температура крысы не опускалась до 30 °С (умеренная гипотермия). Температура воды в водяной рубашке составляла 8 °С.

Содержание ТБК-реактивных продуктов определяли флюориметрическм методом, описанным А.В. Арутюнян и др. [1]. Активность глутатионпероксидазы определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила по методу [17]. Определение концентрации ВГ проводили методом G.L. Ellman [14]. Активность глутатионредуктазы определяли по скорости окисления НАДФH_2 методом [12]. Определение активности глутатион-S-трансферазы проводили по методу, описанному в пособии [6]. Активность каталазы определяли методом М.А. Королюка.

Результатов исследования и их обсуждение

В табл. 1–2 представлены результаты исследования состояния про- и антиоксидантного статуса в мозге экспериментальных животных. В модели окклюзии сонных артерий (2 группа) выявлено накопление гидроперекисей липидов и ТБК-реактивных продуктов в мозге крыс на фоне повышения активности ГПО и ГТ, а также снижения содержания ВГ по сравнению с контролем. Кроме того, показано снижение активности ГР в коре больших полушарий относительно контрольной группы. Следовательно, в условиях окклюзии сонных артерий недостаточная активация ферментов, восстанавливающих образующиеся гидроперекиси липидов, способствует накоплению вторичных продуктов свободнорадикальных процессов (СРП) в структурах мозга животных. Вероятно, это наблюдается по причине снижения синтеза ВГ и активности ГР в клетках в условиях развивающегося ацидоза при ишемии мозга.

Таблица 1

Влияние церебрамина и гипотермии на содержание гидроперекисей липидов, ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП), восстановленного глутатиона (ВГ), активность каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) в коре больших полушарий крыс, (M ± m)

Группы	Гидроперекиси липидов	ТБК-РП, нмоль/мг белка	ГПО, мкмоль/мин/г белка	ВГ, мкмоль/г ткани	ГТ, ммоль/мин/г	ГР, мкмоль/мин/г белка	Каталазная активность, ммоль/мин/г белка
1. контроль	89,02 ± 3,51	24,35 ± 1,23	20,79 ± 0,87	0,15 ± 0,02	6,82 ± 0,83	19,80 ± 0,74	2,94 ± 0,09
2. ОСА	145,34 ± 6,75*	39,64 ± 1,43*	25,92 ± 1,12*	0,11 ± 0,05*	9,46 ± 0,31	12,75 ± 0,59*	3,75 ± 0,11*
3. Церебрамин + л/о	102,54 ± 5,01	33,42 ± 1,21*	26,75 ± 1,03*	0,19 ± 0,007*	8,30 ± 0,42*	23,17 ± 0,52	3,97 ± 0,12*
4. Церебрамин + ОСА	124,75 ± 5,29	29,47 ± 1,16*	27,92 ± 1,34*	0,13 ± 0,006	9,79 ± 0,45*	14,38 ± 0,64*	3,61 ± 0,13*
5. л/о + гипотермия	133,93 ± 6,91*	32,38 ± 1,45*	21,59 ± 0,09	0,12 ± 0,005*	6,03 ± 0,27	13,22 ± 0,61*	2,46 ± 0,10
6. ОСА + гипотермия	120,60 ± 5,72*	28,51 ± 1,06	26,17 ± 1,11*	0,09 ± 0,004*	8,32 ± 0,40*	11,53 ± 0,49*	3,25 ± 0,12
7. Церебрамин + л/о + гипотермия	95,35 ± 4,24	26,58 ± 1,20	24,55 ± 1,21	0,18 ± 0,007	6,26 ± 0,23	18,36 ± 0,09	3,42 ± 0,13
8. Церебрамин + ОСА + гипотермия	113,52 ± 5,63*	28,29 ± 1,13	18,04 ± 0,08	0,17 ± 0,03	7,13 ± 0,29	16,04 ± 0,05*	3,04 ± 0,14

Примечание. * достоверные ($p < 0,05$) отличия показателей относительно контрольных значений.

Таблица 2

Влияние церебрамина и гипотермии на содержание гидроперекисей липидов, ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП), восстановленного глутатиона (ВГ), активность каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) в стволовых структурах мозга крыс, (M ± m)

Группы	Гидроперекиси липидов	ТБК-РП, нмоль/мгбелка	ГПО, мкмоль/мин/г белка	ВГ, мкмоль/г ткани	ГТ, ммоль/мин/г	ГР, мкмоль/мин/г белка	Каталазная активность, ммоль/мин/г белка
1. контроль	95,64 ± 4,38	31,55 ± 1,72	46,83 ± 1,39	0,13 ± 0,01	10,64 ± 0,45	14,19 ± 1,06	2,97 ± 0,15
2. ОСА	138,83 ± 6,09*	42,78 ± 2,11*	58,72 ± 2,33*	0,08 ± 0,003*	15,83 ± 0,71*	15,04 ± 0,61	3,42 ± 0,11
3. Церебрамин + л/о	112,06 ± 0,47	35,41 ± 1,66	49,70 ± 2,31	0,17 ± 0,005*	16,44 ± 0,68*	16,62 ± 0,58*	3,78 ± 0,12*
4. Церебрамин + ОСА	132,75 ± 0,55*	37,59 ± 1,52*	54,11 ± 2,49*	0,10 ± 0,004*	14,29 ± 0,59*	17,38 ± 0,83*	3,29 ± 0,10
5. л/о + гипотермия	143,89 ± 0,59*	37,22 ± 1,37*	41,35 ± 1,96	0,16 ± 0,009*	13,94 ± 0,64*	10,86 ± 0,44*	2,13 ± 0,09*
6. ОСА + гипотермия	106,28 ± 0,37	36,52 ± 1,15	53,04 ± 2,07*	0,07 ± 0,003*	15,32 ± 0,70*	18,25 ± 0,74*	4,06 ± 0,18*
7. Церебрамин + л/о + гипотермия	120,53 ± 0,49*	30,06 ± 1,32	42,77 ± 2,16	0,14 ± 0,006	13,09 ± 0,54*	12,09 ± 0,50	2,54 ± 0,13
8. Церебрамин + ОСА + гипотермия	109,67 ± 0,51	33,85 ± 1,04	49,48 ± 2,35	0,11 ± 0,004	14,70 ± 0,69*	16,77 ± 0,77	3,48 ± 0,14

Примечание. * достоверные ($p < 0,05$) отличия показателей относительно контрольных значений.

При моделировании гипотермии (5 группа) также наблюдали повышение содержания липоперекисей и ТБК-реактивных продуктов в структурах мозга животных. Однако антиоксидантный статус в коре больших полушарий и стволовых структурах различался. В том числе в коре больших полушарий установлено снижение уровня ВГ и активности ГР, тогда как в стволовых структурах на фоне снижения активности ГР и каталазы выявлено увеличение активности ГТ и содержания ВГ по сравнению с контрольной группой. В результате накопление вторичных продуктов СРП в коре больших полушарий было выше, чем в стволовых структурах.

У животных в модели окклюзии сонных артерий и последующей гипотермии (6 группа) повышение содержания липоперекисей в структурах мозга было менее выражено относительно крыс, которым моделировали ОСА или гипотермию: в 6 группе крыс значительное накопление первичных продуктов СРП наблюдали только в коре

больших полушарий относительно контроля. Одновременно наблюдали повышение активности ГПО и ГТ на фоне снижения содержания ВГ в мозге. Однако такие изменения происходили при разнонаправленных изменениях активности ГР в структурах мозга: если в коре больших полушарий происходило снижение данного показателя, то в стволовых структурах – его повышение относительно контрольной группы. Также в стволовых структурах показано возрастание каталазной активности по сравнению с 1-й группой крыс. Таким образом, в данной модели эксперимента установлены особенности ответа антиоксидантного звена свободнорадикальных процессов в разных структурах мозга: предотвращение чрезмерной активации СРП в коре больших полушарий происходит на фоне увеличения антиоксидантной емкости ГПО и ГТ, тогда как в стволовых структурах – преимущественно за счет активации ГТ и каталазы. Известно, что сродство ГПО к пероксиду водорода выше, чем у каталазы, поэтому первая более эффективно работает при низких концентрациях субстрата, в то же время при высоких концентрациях ключевая роль принадлежит каталазе [7]. Действительно, согласно полученным результатам исследования, именно в коре больших полушарий происходило накопление гидроперекисей.

При введении церебрамина (3 группа) увеличение содержания ТБК-реактивных продуктов происходило только в коре больших полушарий крыс относительно контроля. Одновременно показано увеличение в структурах мозга также уровня ВГ, активности ГТ и каталазы; в коре больших полушарий также обнаружено возрастание активности ГПО. Повышение про- и антиоксидантных звеньев свободнорадикальных процессов при введении пептидных препаратов связывают с так называемым их прекондиционирующим эффектом [5].

В условиях введения церебрамина перед моделированием ОСА (4 группа) в мозге выявлено накопление липоперекисей и ТБК-реактивных продуктов, активности ГПО и ГТ относительно контроля. Также в коре больших полушарий была снижена активность ГР и повышена каталазная активность, в то же время в стволовых структурах активность ГР была выше контрольного уровня. Следовательно, введение церебрамина перед ОСА снижает интенсивность СРП в мозге животных, однако механизмы, лежащие в основе данного явления, различаются в коре больших полушарий и стволовых структурах: в коре больших полушарий большую роль в снижении накопления продуктов СРП берут на себя ферменты, обладающие каталазной активностью, тогда как в стволовых структурах – глутатионтрансфераза.

При введении церебрамина перед гипотермией (7 группа) изменения показателей СРП установлены только в стволовых структурах: происходило повышение уровня липоперекисей и активности глутатионтрансферазы по сравнению с контролем. В модели введения ноотропа перед ОСА и моделированием гипотермии (8 группа) также выявлены минимальные отклонения от контрольного уровня в состоянии СРП. Так, в коре больших полушарий показано накопление липоперекисей на фоне снижения активности ГР, а также активности ГПО ($0{,}1 < p < 0{,}05$); в стволовых структурах наблюдали лишь повышение активности ГТ.

Таким образом, сочетанное влияние церебрамина и гипотермии оказывает более существенное протективное действие на метаболические процессы в структурах мозга крыс при окклюзии сонных артерий, нежели их раздельное применение в качестве факторов, снижающих эффекты ишемии мозга. Также установлены региональные различия защитных механизмов против развития окислительного повреждения ткани мозга.

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и тиоксидантной системы организма. – СПб.: Фолиант, 2000. – 104 с.

2. Защитный эффект антиоксиданта ионола при ишемии мозга с рециркуляцией в эксперименте / И.В. Ганнушкина, В.П. Шафранова, Т.Н. Федорова и др. // Патол. физиол. и экспериментальная терапия. – 1986. – № 3. – С. 36–38.

3. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, А.В. Коваленко, М.А. Соколов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 2. – С. 65–70.

4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М., 2001. – 328 с.

5. Лысенко А.В., Альперович Д.В., Ускова Н.И. Сравнительное изучение эффективности применения ДСИП для коррекции функционально-метаболических сдвигов в условиях гипоксии и физической нагрузки // Нейрохимия. – 1999. – Т. 16. – № 1. – С. 37–44.

6. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. / под ред. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 23–24.

7. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

8. Фишер М., Шебитз В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее, будущее // Журнал неврологии и психиатрии (Инсульт). – 2000. – № 1. – С. 21–33.

9. Эмирбеков Э.З., Пашаева М.Э., Эмирбекова А.А. Молекулярные процессы в мозге при принудительной гипотермии. – Ростов-на-Дону: Изд-во Южного федерального университета, 2012. – 122 с.

10. Эмирбеков Э.З., Айдунбеков Ф.Т. Влияние гипотермии и церебрамина на содержание моноаминов в мозге и крови крыс при окклюзии сонных артерий // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2009. – № 4. – С. 78–81.

11. Эмирбеков Э.З., Айдунбеков Ф.Т. Влияние сочетанного воздействия гипотермии, церебрамина и окклюзии сонных артерий на баланс аминокислотных нейротрансмит-

теров в мозге крыс // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2009. – № 1. – С. 70–73.

12. Beutler E. Red cell metabolism: A Manual of Biochemical Methods. – Grune and Stratton: New York, 1975. – 160 p.

13. Bilenko M.V. Free Radical Mechanisms of Ischemic and Reperfusion Injuries to Varies Organs. Monographia. Nova Science Publishers, Inc. Huntington, New York. – 2001. – 380 p.

14. Ellman, G.L. Tissue sulfhydryl groups.// Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82. – P. 70–81.

15. Fields W.S. Cerebral ischemia: Less famillar types // Joint study of extracranial arterial occlusion as a cause of stroke.// JAMA.- 1968. – Vol. 203. – P. 955–960.

16. Fields W.S. Occlusion of the carotid arteries: Further experiences // Joint study of extracranial arterial occlusion // JAMA. – 1976. – Vol. 235. – P. 2734.

17. Gunzler W.A., Flohe L. Glutathione peroxidase.// Handbook of methods for oxygen radical research. – Boca Ration: CRC Press, 1986. – P. 203–211.

18. Ji X., Luo Y., Ling F. et al. Mild hypothermia diminishes oxidative DNA damage and pro-death signaling events after cerebral ischemia: a mechanism for neuroprotection. // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P. 1737–1747.

19. Kline A.E., Bolinger B.D., Kochanek P.M. et al. Acute systemic administration of interleukin-10 suppresses the beneficial effects of moderate hypothermia following traumatic brain injury in rats. // Brain Res. – 2002. – Vol. 937. – № 1–2. – P. 22–31.

20. Luo Y., Ling F., Li W. et al. Impaired DNA Repair Via the Base-excision Repair Pathway After Focal Ischemic Brain Injury: a Protein Phosphorylation-dependent Mechanism Reversed by hypothermic Neuroprotection // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P. 1852–1862.

21. Lyeth B.G., Jiang J.Y., Liu S. Behavioral protection by moderate hypothermia initiated after experimental traumatic brain injury. //J Neurotrauma. – 1993. – Vol. 10. – № 1. – P. 57–64.

22. Noor R., Wang C.X., Shuaib A. Hyperthermia Masks the Neuroprotective Effects of Tissue Plasminogen Activator // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 665–669.

23. Robertson C.L., Clark R.S., Dixon C.E. et al. No long-term benefit from hypothermia after severe traumatic brain injury with secondary insult in rats. // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – № 9. – P. 3218–3223.

24. Van Hemelrijck A., Hachimi-Idrissi S., Sarre S. et al. Post-ischemic Mild Hypothermia Inhibits Apoptosis in the Penumbral Region by reducing neuronal Nitric Oxide Synthase Activity and Thereby Preventing Endothelin-1-induced Hydroxyl Radical Formation // Eur. J. Neurosci. – 2005. – Vol. 22. – № 6. – P. 1327–1337.

References

1. Arutjunjan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okislenija i tioksidantnoj sistemy organizma. SPb.: Foliant, 2000. 104 p.

2. Gannushkina I.V., Shafranova V.P., Fedorova T.N. i dr. Zashhitnyj jeffekt antioksidanta ionola pri ishemii mozga s recirkuljaciej v jeksperimente. // Patol. fiziol. i jeksperimental'naja terapija. 1986. no. 3. pp. 36–38.

3. Gusev E.I., Skvorcova V.I., Kovalenko A.V., Sokolov M.A. Mehanizmy povrezhdenija tkani mozga na fone ostroj fokal'noj ishemii mozga // Zhurn. nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 1999. T. 99, no. 2. pp. 65–70.

4. Gusev E.I.. Skvorcova V.I. Ishemija golovnogo mozga. M. 2001. 328 p.

5. Lysenko A.V., Al'perovich D.V., Uskova N.I. Sravnitel'noe izuchenie jeffektivnosti primenenija DSIP dlja korrekcii funkcional'no-metabolicheskih sdvigov v uslovijah gipoksii i fizicheskoj nagruzki.// Nejrohimija. 1999. T. 16. no. 1. pp. 37–44.

6. Medicinskie laboratornye tehnologii: Spravochnik. / pod red. Karpishhenko. SPb.: Intermedika, 1999. T. 2. pp. 23–24.

7. Men'shhikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. i dr. Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty. M.: Slovo, 2006. 556 p.

8. Fisher M., Shebitz V. Obzor podhodov k terapii ostrogo insul'ta: proshloe, nastojashhee, budushhee. // Zhurnal nevrologii i psihiatrii (Insul't). 2000. no. 1. pp. 21–33.

9. Emirbekov E.Z., Pashayeva M..E., Emirbekova A.A. / Molekulyarnye processy v mozge pri prinuditelnoi hypothermii. Rostov-in-Donu, Izd-vo Yuzhnogo federalnogo universiteta, 2012. 122 p.

10. Emirbekov E.Z., Aydunbekov F.T. / Vliyanie hypothermii i cerebramina na soderzhanie monoaminov v mozge i krovi pri okklyuzii sonnyh arteriy./ Izvestiya vysshih uchebnyh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki. 2009. no. 4. pp. 78–81.

11. Emirbekov E.Z., Aydunbekov F.T. / Vliyanie sochetannogo vozdeistviya hypothermii, cerebramina i okklyuzii sonnyh arteriy na balans aminokislotnyh neirotransmitterov v mozge krys. / Izvestiya vysshih uchebnyh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki. 2009. no. 1. pp. 70–73.

12. Beutler E. Red cell metabolism: A Manual of Biochemical Methods. Grune and Stratton: New York, 1975. 160 p.

13. Bilenko M.V. Free Radical Mechanisms of Ischemic and Reperfusion Injuries to Varies Organs. Monographia. Nova Science Publishers, Inc. Huntington, New York. 2001. 380 p.

14. Ellman, G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. 1959. Vol. 82. pp. 70–81.

15. Fields W.S. Cerebral ischemia: Less famillar types // Joint study of extracranial arterial occlusion as a cause of stroke // JAMA. 1968. Vol. 203. pp. 955–960.

16. Fields W.S. Occlusion of the carotid arteries: Further experiences. //Joint study of extracranial arterial occlusion // JAMA. 1976. Vol. 235. pp. 27–34.

17. Gunzler W.A., Flohe L. Glutathione peroxidase.// Handbook of methods for oxygen radical research. Boca Ration: CRC Press, 1986. pp. 203–211.

18. Ji X., Luo Y., Ling F. et al. Mild hypothermia diminishes oxidative DNA damage and pro-death signaling events after cerebral ischemia: a mechanism for neuroprotection // Front Biosci. 2007. Vol. 12. P. 1737–1747.

19. Kline AE, Bolinger BD, Kochanek PM et al. Acute systemic administration of interleukin-10 suppresses the beneficial effects of moderate hypothermia following traumatic brain injury in rats // Brain Res. 2002. Vol. 937. no. 1–2. pp. 22–31.

20. Luo Y., Ling F., Li W. et al. Impaired DNA Repair Via the Base-excision Repair Pathway After Focal Ischemic Brain Injury: a Protein Phosphorylation-dependent Mechanism Reversed by hypothermic Neuroprotection // Front Biosci. 2007. Vol. 12. pp. 1852–1862.

21. Lyeth B.G., Jiang J.Y., Liu S. Behavioral protection by moderate hypothermia initiated after experimental traumatic brain injury // J Neurotrauma. 1993. Vol. 10 no. 1. pp. 57–64.

22. Noor R., Wang C.X., Shuaib A. Hyperthermia Masks the Neuroprotective Effects of Tissue Plasminogen Activator // Stroke. 2005. Vol. 36. pp. 665–669.

23. Robertson C.L., Clark R.S., Dixon C.E. et al. No long-term benefit from hypothermia after severe traumatic brain injury with secondary insult in rats // Crit. Care Med. 2000. Vol. 28. no. 9. pp. 3218–3223.

24. Van Hemelrijck A., Hachimi-Idrissi S., Sarre S. et al. Post-ischemic Mild Hypothermia Inhibits Apoptosis in the Penumbral Region by reducing neuronal Nitric Oxide Synthase Activity and Thereby Preventing Endothelin-1-induced Hydroxyl Radical Formation // Eur. J. Neurosci. 2005. Vol. 22. no. 6. pp. 1327–1337.

Рецензенты:

Кличханов Н.К., д.б.н, профессор кафедры биохимии и биофизики, Минобрнауки России, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дагестанский государственный университет», г. Махачкала;

Габибов М.М., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии, анатомии и гистологии, Минобрнауки России, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дагестанский государственный университет», г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 16.08.2013.