

І. Ф. Бєленічев, О. П. Соколик, А. В. Абрамов

Фармакологічна модуляція сигналіngu апоптозу нейронів СА1-зони гіпокампа щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: нейрон, ВС1-2, апоптоз, хронічна алкогольна інтоксикація, цереброкурин, нейропротекція

Щороку в Україні від алкоголізму помирає понад 40 тис. осіб, налічується більше 900 тис. алкоголіків і набагато більше людей, які регулярно вживають алкогольні напої. Інтоксикація алкоголем, що триває роками, викликає стійкі морфологічні зміни в різних органах [1–2]. М. О. Гуревич вказував, що хворим з хронічною інтоксикацією алкоголем властиві дифузні зміни, поширені по всій нервовій системі, і вогнищеві ураження (місцевий паренхіматозний розпад, гліозні рубці, крововиливи, переважно розташовані в певних місцях, головним чином, під епендимною на дні III шлуночка, у Сільвієвому водопроводі); відбуваються також зміни в периферичних нервах [3–4]. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні даного питання, проблема залишається актуальною. До теперішнього часу не зовсім зрозумілі молекулярні механізми загибелі нейронів під дією етанолу та його метаболітів. Саме вивчення інтимних механізмів, що запускають процеси нейроапоптозу або некрозу, дозволять підійти більш обґрунтовано до призначення нейропротективної терапії в умовах алкогольної хвороби. Враховуючи результати, отримані нами та іншими дослідниками в області алкогольної нейродеструкції, доцільним вважаємо застосування нейротрофічних церебропротекторів (цереброкурин, кортексин, церебролізин), які мають терапевтичну дію при різних патологіях ЦНС [5–6].

Мета дослідження – на підставі експериментальних досліджень молекулярно-морфологічних змін головного мозку

щурів з хронічною алкоголізацією, обґрунтувати застосування і провести оцінку нейропротективної дії нейропептидних препаратів – церебролізину, цереброкуруину і кортексину.

Матеріали та методи. У дослідях використовували 50 білих безпородних щурів-самців із масою тіла 180–220 г і віком 4,5 місяців, що перебували у віварії при вільному доступі до їжі (стандартний гранульований корм) і води, природній зміні дня та ночі. Тварини були отримані з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Усі експериментальні процедури здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях» [7–8].

Хронічну алкогольну інтоксикацію викликали щоденним внутрішньошлунковим введенням у перші 10 днів – 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів – 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг і наступні 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. Одночасно проводили експериментальну терапію досліджуваними препаратами протягом усього етапу алкоголізації (30 днів). Усі щури були розділені на 5 груп:

1-а група отримувала протягом 30 днів етанол і цереброкурин у дозі 0,06 мг/кг;

2-я група отримувала протягом 30 днів етанол і церебролізин у дозі 4 мг/кг;

3-я група отримувала протягом 30 днів етанол і кортексин у дозі 0,5 мг/кг;

4-а група отримувала протягом 30 днів етанол (контроль);

5-а група – інтактні тварини (замість етанолу – фізіологічний розчин) [9–10].

Для проведення морфологічних досліджень тканину головного мозку експериментальних тварин поміщали

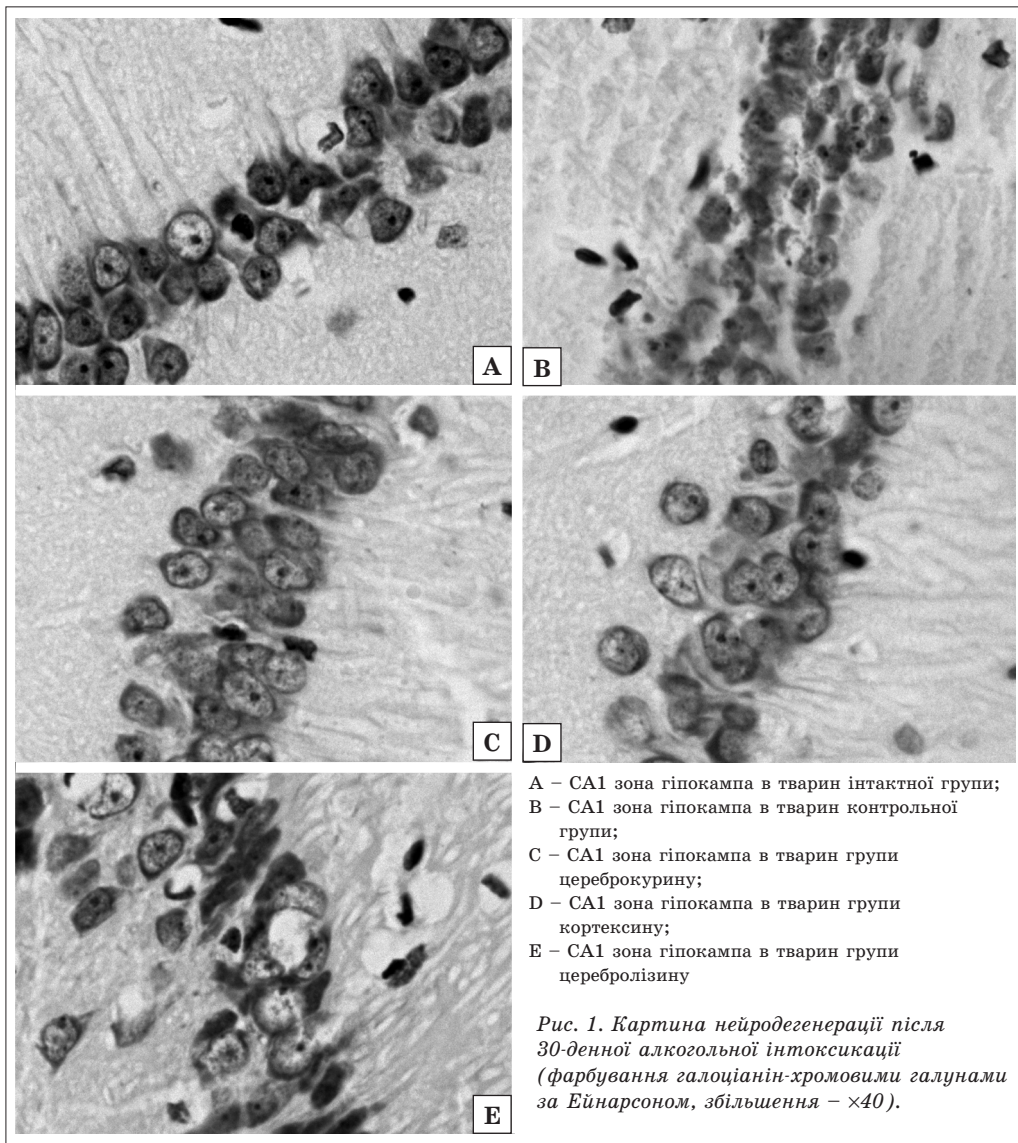
на добу в фіксатор Буена, та після стандартної гістологічної проводки тканину заливали в парафін [11]. Для вивчення морфології нейронів на ротаційному мікротомі виготовляли зрізи СА1-зони гіпокампа товщиною 5 мікрон. Зрізи гіпокампа депарафінували та фарбували для визначення нуклеїнових кислот галлоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном [12]. Морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Axioskop (Zeiss, Німеччина), збільшення – $\times 40$. Зображення нейронів зони СА1 гіпокампа, що отримували на мікроскопі за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4922 (COCHU Inc., США), вводили в комп'ютерну програмно-апаратну систему цифрового аналізу зображення VIDAS, розроблену професором кафедри патофізіології, докт. мед. наук А. В. Абрамовим. Аналіз зображень проводили в напівавтоматичному режимі [13].

Для визначення вмісту bcl-2 білків проводили виділення нейронів кори мозку в два етапи. На першому етапі мозкову тканину дезінтегрували з метою отримання клітинної суспензії, на другому – здійснювали диференційне ультрацентрифугування. Методом імуноблотингу досліджували концентрацію білків bcl-2. Для приготування білкових проб клітини збирали, відокремлюючи їх від субстрату сумішшю розчинів трипсину та версену (1:1), тричі промивали 10 мл холодного PBS, центрифугували при 200 g протягом 5 хв. До клітинного осаду додавали 100 мкл лізуючого буфера, що складається з 20 mM Трис-HCl, pH 7,5; 150 mM NaCl, 0,5 % тритону X-100, 2 mM EDTA і 1 mM PMSF (виробництво Sigma, США). Екстракт центрифугували при 8000 g протягом 10 хв, відбирали супернатант і вимірювали в ньому концентрацію загального білка за методом Бредфорд (Bradford, 1976). Електрофорез білків проводили за методом Леммлі (Laemmli, 1970). Після перенесення білків з гелю на нітроцелюлозну мембрану її інкубували протягом 1 год з моноклональними антитілами до bcl-2, і з вторинними антитілами до імуноглобуліну (IgG) миші, міченими пероксидазою хрому (Sigma, США) [14–15].

Порівняння отриманих показників проводили за критерієм t-Ст'юдента. Результати дослідження оброблено з застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXX R712D833214SAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

Результати та їх обговорення. Моделювання хронічної алкогольної інтоксикації призводить до стійкого порушення гістоструктури СА-1 зони гіпокампа та розвитку апоптозу. Дані зміни проявились достовірним зниженням щільності нейронів на 30 добу алкогольної інтоксикації до $892,2 \pm 147,82$ нейронів/мм² у порівнянні з інтактними тваринами, у яких цей показник становить $1\ 389,8 \pm 275,65$ нейронів/мм² (рис. 1).

Як видно з рисунку 1, за умов алкогольної інтоксикації ядро нейронів зменшується в об'ємі, стає зморшкуватим, щільним, інтенсивно базofilним – розвивається каріопікноз. Пікнотичне ядро розривається на численні маленькі базofilні частинки (каріорексис) або піддається лізису в результаті дії лізосомної дезоксирибонуклеази (каріолізіс). Перетравлювання клітини ферментами, що вивільняються з власних лізосом, викликає автолізіс клітини [16]. Таким чином, у цитоплазмі відбувається коагуляція білків, змінюється здебільшого їхня коліквалія. У результаті цього зменшується площа та щільність нейронів. Порушення реплікативної та білоксинтезуючої функцій виявляється в зниженні вмісту РНК. Відзначено збільшення кількості апоптотично змінених клітин. Регулювання апоптозу в нервовій системі здійснюється численними сигнальними системами. Причому, шляхи реалізації цього процесу можуть бути різними: модуляція активності ферментів, модуляція факторів транскрипції (p 53, AP-1, NF-кВ), пряма активація генів ранньої негайної відповіді (c-jun, c-fos) [17–18]. Первинна реакція з боку нервової клітини на апоптотичний вплив, мабуть, реалізується генами ранньої негайної відповіді. Активація цих генів розглядається як один з основних, що збереглися в еволюції, компонентів нейрональної відповіді на пошкодження. Ці гени відносяться до протоонкогенів, причому най-



А – СА1 зона гіпокампа в тварин інтактної групи;
 В – СА1 зона гіпокампа в тварин контрольної групи;
 С – СА1 зона гіпокампа в тварин групи цереброкуруну;
 D – СА1 зона гіпокампа в тварин групи кортексину;
 Е – СА1 зона гіпокампа в тварин групи церебролізину

Рис. 1. Картина нейродегенерації після 30-денної алкогольної інтоксикації (фарбування галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсеном, збільшення – $\times 40$).

постійніше в центральній нервовій системі відзначається експресія c-jun. Його продуктом є регуляторний протеїн c-Jun, що відноситься до факторів транскрипції, які реалізують клітинну відповідь на пошкодження через активацію або репресію генів. Регулювання апоптозу в II стадії (ефекторній) здійснюється переважно білками сімейства Bcl-2, причому виділяють два класи цих білків: ті, що гальмують апоптоз (Bcl-2, bcl-Xl Bcl-w, Bfl-1, Brag-1, Mcl-1, Al) та індують цей процес (Bax, Bak, Bcl-Xs, Bad, Bid, Bik, Hrk). Усі білки цього сімейства багато в чому гомологічні між собою, що дозволяє їм взаємодіяти. Співвідношення білків Bcl-2, агоністів та антаго-

ністів апоптозу, визначає здатність клітини, у тому числі й нейрона, відповісти на апоптотичні сигнали. Припускають, що антиапоптотична дія Bcl-2 пов'язана з нормалізацією функцій мітохондрій, які беруть участь у реалізації апоптозу [19–21]. Конкретними механізмами цього процесу є: 1) блокування вивільнення з мітохондрій цитохрому; 2) участь білків Bcl-2 у формуванні трансмембранних мітохондріальних пор, що визначає трансмембранний потенціал, а також вивільнення різних активних сполук та іонів з мітохондрій; 3) можливість проникнення цих білків у ліпідні структури мембран і формування іонних каналів, що має значення в субклітинному розпо-

ділі Ca^{2+} між ядром, мітохондріями і ендоплазматичним ретикулумом [22–24].

У групі контролю на тлі алкоголізації нами вперше було визначено зниження експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 (табл. 1).

Гіперекспресія білка Bcl-2 в групах тварин, які отримували нейропептидні препарати, свідчить про активацію антиапоптотичного захисту пошкоджених нейронів (рис. 2).

Експериментальна терапія тварин уведенням церебролізину, кортексину та цереброкуруну демонструвала ефект нейропротективної дії збільшенням щільності нейронів на 23,28, 34,43 і 44,87 % відповідно відносно до контрольної групи тварин (табл. 2).

Також нейропептидні препарати (церебролізін, кортексин і цереброкурин) збільшували площу нейронів в зоні CA1-гіпокампа щурів на 11,61, 28,75 і 40,54 % і вміст РНК на 22,96, 31,63 і 40,82 % у порів-

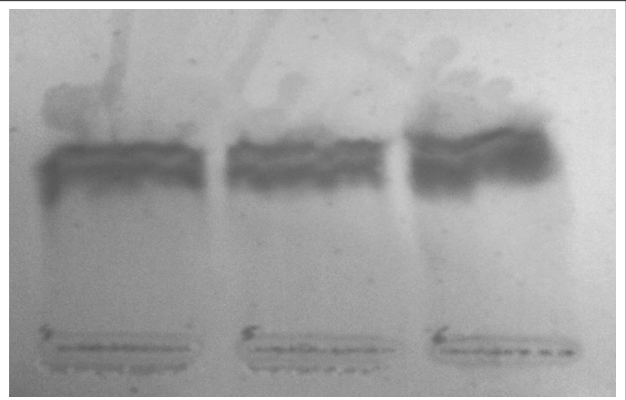


Рис. 2. Експресія білка Bcl-2 в головному мозку щурів.

нянні з контролем.

При вивченні гліальних клітин нами було відмічено зменшення щільності гліальних клітин у групі контролю до $399,9 \pm 85,57$ клітин/мм², тоді як той самий показник у групі інтактних тварин склав $445,9 \pm 101,98$ клітин/мм². Після проведеного курсу нейропротективної терапії нейропептидами, що вивчаються, виявлений позитивний ефект – церебролізін, кортексин і цереброкурин збільшували щільність гліальних клітин на 4,6 %,

Таблиця 1

Вплив нейропептидних препаратів на експресію білка Bcl-2 у головному мозку щурів з хронічною 30-денною алкоголізацією

Групи тварин	Досліджувані показники	
	площина, у. о.	оптична щільність забарвленого комплексу, у. о.
Інтактні (n=10)	61,43	0,14
Контрольні (n=10)	59,08	0,02
+ Церебролізін (n=10)	54,21	0,09*
+ Кортексин (n=10)	51,12	0,10*
+ Цереброкурин (n=10)	49,94	0,12*

Примітка. Тут і в табл. 2–4 * $P < 0,05$ відносно контролю.

Таблиця 2

Вплив церебролізину, кортексину та цереброкуруну на щільність нейронів, площу тіл нейронів, вміст РНК у зоні CA1-гіпокампа щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією

Групи тварин	Досліджувані показники		
	щільність нейронів, нейронів/мм ²	площа нейронів, мкм ²	вміст РНК, у. о.
Інтактні (n=10)	1389,80±275,65	155,80±37,35	14,10±2,85
Контрольні (n=10)	892,20±147,82	106,80±23,72	9,80±1,78
+ Церебролізін (n=10)	1099,90±251,02*	119,2±21,1*	12,05±2,37*
+ Кортексин (n=10)	1199,40±260,61*	137,5±27,6*	12,90±2,46*
+ Цереброкурин (n=10)	1292,50±287,51*	150,10±32,04*	13,80±3,11*

7,25 % і 9,63 % відповідно відносно до контрольної групи (табл. 3).

Відмічено також зменшення площі гліальних клітин у контрольній групі до $19,1 \pm 4,10$ мкм², тоді як у групі інтактних тварин цей показник склав $25,70 \pm 5,83$ мкм². Церебролізін, кортексин та цереброкурин вірогідно збільшили цей показник на 14,66, 19,90 і 30,37 % відповідно у порівнянні з контролем. Також ці препарати справили позитивний вплив на вміст РНК у гліальних клітинах, підвищивши цей показник на 11,24 % – церебролізін, 22,83 % – кортексин і на 36,21 % – цереброкурин відносно до контролю.

Щільність апоптотично змінених клітин контрольної групи досягла показника $178,5 \pm 44,86$ клітин/мм², тоді як у групі інтактних тварин щільність апоптотично змінених клітин склала $86,20 \pm 15,68$ (табл. 4).

У групі церебролізіну щільність апоптотично змінених клітин зменшилася на 21,90 %, у групі кортексину – на 28,63 %, у групі цереброкуруну – на 39,72 % відносно до контролю. Нейропептидні препарати зменшували відсоток апоптотично змінених клітин на

27,76 % – церебролізін, на 35,39 % – кортексин і на 60,26 % – цереброкурин відносно групи контролю.

Виходячи з отриманих нами результатів, простежується позитивний вплив нейропептидних церебропротекторів (церебролізін, кортексин і цереброкурин) на площу, щільність і вміст РНК як нейронів, так і гліальних клітин. Препарати викликали яскраво виражений гліоцитоз, а збільшення вмісту РНК у клітинах глії свідчило про підвищення функціональної активності клітин, активацію генів і синтезу білка. Гліоцитоз є компенсаторним механізмом, що запускається при ушкодженні нервової тканини. Також необхідно відзначити, що терапія досліджуваними препаратами призвела до значного зменшення процесів апоптозу, про що свідчить зменшення щільності і частки апоптотичних клітин. Ґрунтуючись на отриманих результатах, можна стверджувати, що найефективнішим препаратом виявився цереброкурин, упевнено лідируючи за всіма досліджуваними показниками. Це узгоджується з нашими попередніми дослідженнями, де було доведено, що цереброкурин

Таблиця 3

Вплив церебролізіну, кортексину та цереброкуруну на щільність глії, площу глії, вміст РНК у зоні СА1-гіпокампа щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією

Групи тварин	Досліджувані показники, М ± m		
	щільність гліальних клітин, клітин/мм ²	площа гліальних клітин, мкм ²	вміст РНК, у. о.
Інтактні (n=10)	445,90±101,98	25,70±5,83	5,85±0,81
Контрольні (n=10)	399,90±85,57	19,1±4,1	4,04±0,77
+ Церебролізін (n=10)	418,30±93,15*	21,90±5,55*	4,49±0,81*
+ Кортексин (n=10)	428,90±99,41*	22,90±4,94*	4,96±0,89*
+ Цереброкурин (n=10)	438,40±97,30*	24,90±5,77*	5,5±0,9*

Таблиця 4

Щільність апоптотично змінених клітин у зоні СА1-гіпокампа головного мозку щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією

Досліджувані показники	Досліджувані показники, М ± m	
	щільність апоптотично змінених клітин, клітин/мм ²	відсоток апоптотично змінених клітин
Інтактні (n=10)	86,20±15,68	4,97±0,82
Контрольні (n=10)	178,50±44,86	15,20±3,25
+ Церебролізін (n=10)	139,40±26,32*	10,98±2,15*
+ Кортексин (n=10)	127,40±19,92*	9,82±2,30*
+ Цереброкурин (n=10)	107,60±24,36*	6,04±1,11*

здатний підсилувати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує ступінь пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса, зберігає завдяки цьому внутрішньоклітинний фонд АТФ, стабілізує мембрани нейронів. Також цереброкурин підвищував експресію білка Bcl-2, що може свідчити про захист пошкоджених клітин від апоптозу. Виходячи з цього, можна рекомендувати препарат цереброкурин для включення до традиційної схеми лікування алкоголізму як найперспективнішого нейропротектора.

Висновки

1. При формуванні хронічної алкогольної інтоксикації в щурів упродовж 30 днів відмічено зменшення щільності, площі та вмісту РНК у нейронах і гліальних клітинах СА-1 зони гіпокампа головного

мозку, а також збільшення щільності і відсотка апоптотично змінених клітин.

2. Проведена одночасно з алкоголізацією 30-денна терапія нейропептидними церебропротекторами (церебролізин, кортексин і цереброкурин) справила позитивний вплив на площу, щільність та вміст РНК як нейронів, так і гліальних клітин, а також підвищила експресію антиапоптотичного білка Bcl-2.
3. Визначений найефективніший препарат – цереброкурин, який значно перевершував інші препарати, що вивчалися, за усіма показниками. Отримані результати експериментально обґрунтовують можливість включення цереброкурину до традиційної схеми лікування хронічної алкогольної інтоксикації.

1. Алкогольна полівісцеропатія як базис захворювання внутрішніх органів у населення Росії / Вовк Є. І., Зайрат'янц О. В., Колобов С. В., Верткін А. Л. // *Терапевт.* – 2006. – № 11–12. – С. 14–26.
2. Євсєєв В. А. Спільність нейроімунологічних механізмів наркоманії, алкоголізму, епілепсії, неврогенних больових синдромів / Євсєєв В. А., Давидова Т. В., Ветрилов Л. А. // *Вісник Російської АМН.* – 2006. – № 7. – С. 38–42.
3. Окнін В. Ю. Синдроми алкогольного ураження нервової системи / Окнін В. Ю. // *Терапевт.* – 2007. – № 1-2. – С. 61–67.
4. Шорманов С. В. Структурні зміни головного мозку хворих хронічним алкоголізмом / Шорманов С. В. // *Неврологічний журнал.* – 2006. – № 1. – С. 19–22.
5. Adachi J. Alcoholic muscle disease and biomembrane perturbation (review) / Adachi J., Asano M., Veno Y. // *J. Nutr. Biochem.* – 2003. – V. 14, № 11. – P. 616–625.
6. Behze F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological and biopsy findings / Behze F., Buchthal F. // *Ann. Neurol.* – 1977. – V. 2. – P. 95–110.
7. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації по утриманню лабораторних тварин і роботі з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдинова. – Київ, 2002.
8. Хабрієв Р. У. Рекомендації по експериментальному (доклінічному) вивченню нових фармакологічних речовин / Р. У. Хабрієв. – Москва, 2005.
9. Беленічев І. Ф. Експериментальна фармакокорекція порушень поведінки нейропептидними ноотропами в умовах 30-денної алкоголізації / Беленічев І. Ф., Соколов О. П. // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2010. – № 1-2. – С. 11–16.
10. Беленічев І. Ф. Корекція енергетичного метаболізму нейропептидами в умовах хронічної алкогольної інтоксикації / Беленічев І. Ф., Соколов О. П. // *Патологія.* – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 50–53.
11. Коган В. С. Проблема аналізу ендогенних продуктів перекисного окислення ліпідів / Коган В. С., Орлов О. Н., Прилипко Л. Л. – М.: Медицина, 1986. – 287 с.
12. Продукти вільнорадикального окиснення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) / Беленічев І. Ф., Левицький Е. Л., Губський Ю. І. та ін. // *Суч. пробл. токсикол.* – 2002. – № 4. – С. 9–14.
13. Bradford M. // *Anal. Biochem.* – 1976. – V. 72. – P. 248–254.
14. Brown I. R. // *J. Neurosci. Res.* – 1990. – V. 27. – P. 247–255.
15. Прохорова М. И. Сучасні методи біохімічних досліджень (ліпідний і енергетичний обмін) / М. И. Прохорова. – Л.: Вид-во Ленінградського університету. – 1982. – 272 с.
16. Богомолов Д. В. Морфометричне дослідження нейрогліальних комплексів головного мозку при судово-медичній діагностиці наркоманії / Богомолов Д. В., Пиголкін Ю. И., Должанський О. В. // *Суд.-мед. експерт.* – 2001. – № 4. – С. 16.

-
17. Bredesen D. E. Neuronal apoptosis: genetic and biochemical modulation. // In. Apoptosis II: The molecular basis of apoptosis in disease. Ed Tomei L. D., Cope F. O.– 1994. Cold Spring Harbor Lab. Press.– P. 397–421.
 18. Ceballos-Picot I. The role of oxidative stress in Neuronal Death.– 1997. Springer.– 203 p.
 19. Herdegen F. The c-Jun transcription factor – bipotential mediator of neuronal death, survival and regeneration / Herdegen F., Skene P, Bauhr M. // TINS.– 1997.– V. 20.– P. 227–231.
 20. Holtzman D. M. Caspases: a treatment target for neurodegenerative disease / Holtzman D. M., Deshmukh M. // Nature Medicine.– 1997.– V. 3.– P. 954–955.
 21. Kim T- W. Alternative cleavage of Alzheimer - associated Presenilins during apoptosis by a caspase – 3 family protease / Kim T- W., Warren H. P., Jung Y - K. // Science 1997.– V. 277.– P. 373–376.
 22. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis // Nature Medicine.– 1997.– V. 3.– P. 614–620.
 23. Martinou J. K. Overexpression of bcl-2 in transgenic mice protects neurons from naturally occurring cell death and experimental ischemia / Martinou J. K., Dubois-Dauphin V., Staple J. K. // Neuron.– 1994.– V. 13.– P. 1017–1030.
 24. McCarthy N. J. Inhibition of ced-3/ICE related proteases does not prevent cell death induced by oncogenes, DNA damage or the Bcl-2 Homologue Bak / McCarthy N. J., Whyte M. K., Gilbert C. S. // J. Cell.– 1997.– V. 36.– P. 215–227.

Беленичев И. Ф., Абрамов А. В., Соколик Е. П.

Фармакологическая модуляция сигналинга апоптоза нейронов СА1-зоны гиппокампа крыс с хронической алкогольной интоксикацией

Большим с хронической интоксикацией алкоголем свойственны диффузные изменения, распространенные по всей нервной системе, и очаговые поражения (местный паренхиматозный распад, глиозные рубцы, кровоизлияния). Поиск новых путей фармакокоррекции морфофункциональных изменений нейро-глиальных структур головного мозга и восстановление межнейронных взаимодействий при моделировании 30-дневной хронической алкогольной интоксикации у крыс определил эффективные нейропептидные церебропротекторы – церебролизин, кортексин и цереброкурин. Также результаты эксперимента показали, что наиболее терапевтически активным является препарат цереброкурин. Это обосновывает возможность его включения в традиционную схему лечения хронической алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: нейрон, Bc1-2, апоптоз, хроническая алкогольная интоксикация, цереброкурин, нейропротекция

Belenichev I. F., Abramov A. V., Sokolik E. P.

Pharmacological modulation of apoptosis' signaling in neurons of CA1-zone of hippocampus of rats with chronic alcohol intoxication

Patients with chronic alcohol intoxication have diffuse changes extended on all nervous system and focal damage (parenchymal disintegration, gliosis cicatrix, haemorrhage). Search of new ways of pharmacocorrection of morphofunctional changes neuro-glial structures of the brain and restoration of interneural interactions at modelling of 30-day chronic alcoholic intoxication on rats has defined effective neuropeptide cerebroprotectors – cerebrolisin, cortexin and cerebrocurin. Also results of experiment have shown that most active preparation is cerebrocurin. This is the background of the possibility for inclusion cerebrocurin to the traditional scheme of treatment of chronic alcoholic intoxication.

Key words: neuron, Bc1-2, apoptosis, chronic alcohol intoxication, cerebrocurin, neuroprotection

Надійшла: 23.06.2011 р.

Контактна особа: Беленичев І. Ф., проф, докт. біол. наук, зав. кафедри фармакології та лікарської рецептури, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035. Тел.: 0612 24-64-69. E-mail: olybelenicheva@mail.ru