



А.В. Абрамов, И.Ф. Беленічев, С.Є. Зайцев

АНТИОКСИДАНТНА ТА ПРОТИАПОПТОЗНА ДІЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ НАРКОЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОЇ ГЕМАТОМИ У ЩУРІВ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: внутрішньочерепна гематома, окислювальна модифікація білка, апоптоз, АТФ, лактат, каталаза, NO, NOS.

Ключевые слова: внутречерепная гематома, окислительная модификация белка, апоптоз, АТФ, лактат, каталаза, NO, NOS.

Key words: intracranial hematoma, oxidative modification of protein, apoptosis, ATP, lactate, catalase, NO, NOS.

Здійснено оцінку впливу препаратів загальної анестезії (тіопентал натрію, кетамін, ГОМК, пропофол, фентаніл, лідокаїн) при моделюванні внутрішньочерепної гематоми на інтенсивність оксидантного стресу, а також вивчено їх антиапоптозну дію. Показано, що при використанні лідокаїну, фентанілу, кетаміну та ГОМКу рівень оксидантного стресу, апоптозу та гіпоенергетичного пошкодження виражений найменше.

Произведена оценка влияния препаратов общей анестезии (тиопентал натрия, кетамин, ГОМК, пропофол, фентанил, лидокаин) при моделировании внутречерепной гематомы на интенсивность окислительного стресса, а также изучено и их противоапоптозное действие. Показано, что при использовании лидокаина, фентанила, кетамина и ГОМКа уровень оксидантного стресса, апоптоза и гипонергетического повреждения выражен наименьшим образом.

The paper evaluated the influence of drugs general anesthesia (thiopental sodium, ketamine, GHB, propofol, fentanyl, lidocaine) on the intensity of oxidative stress, and their antiapoptosis action in the simulation of intracranial hemorrhage. It is shown that the use of lidocaine, fentanyl, ketamine and GHB levels of oxidative stress and apoptosis expressed in the smallest way.

Сучасні досягнення нейрохірургічної допомоги при внутрішньочерепних гематомах невід'ємно пов'язані з удосконаленням методів анестезіологічного забезпечення. Вивчити дію препаратів, що використовуються для нейроанестезії, на інтенсивність окислювальної модифікації білку, рівень оксидантного стресу, інтенсивність утворення АТФ та лактату у нейронах мозку в клініці неможливо. Тому експеримент є дуже корисним засобом для вивчення цих показників для подальшого використання результатів у практичній медицині.

МЕТА РОБОТИ

Для вдосконалення нейроанестезії дослідити антиоксидантну та протиапоптозну дії препаратів, що використовуються при нейроанестезії шляхом вивчення рівня окислювальної модифікації білка (ОМБ), рівня лактату, АТФ, каталази та продуктів NO у плазмі та гомогенаті щурів з модельованою внутрішньочерепною гематомою (ВЧГ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вивчення антиапоптозної та антиоксидантної дії препаратів для наркозу дослідження виконано на 70 білих щурах-самцях масою 180–220 г, яким в умовах ефірного наркозу моделювали внутрішньочерепну гематому [11]. Потім тваринам проводили анестезію наступними препаратами в дозах: тіопентал натрію – 40 мг/кг [12]; кетамін – 50 мг/кг [13]; ГОМК – 150 мг/кг [14]; пропофол – 10 мг/кг; фентаніл – 0,36 мг/кг [15–16]; лідокаїн – 1,5 мг/кг [17]. Експеримент здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [18]. Піддослідні тварини стратифіковані відповідно до використовуваних препаратів на 10 груп: група кетаміну (n=7); група пропофолу (n=7); група ГОМК (n=7); група тіопенталу (n=7); група фентанілу (n=7); група лідокаїну (n=7); група комбінованого наркозу (фентаніл, лідокаїн, пропофол, кетамін, ГОМК, n=7); група удаванооперованих тварин

(n=7); група інтактних тварин (n=7). У якості контрольної групи використовували тварин групи ефіру (n=7). Удаванооперованим тваринам проведено всі етапи експерименту, крім безпосереднього введення аутокрові. Через 24 години тварин виводили з експерименту. В тканинах головного мозку (гомогенаті) й плазмі крові піддослідних щурів з експериментальною внутрішньочерепною гематомою досліджували у гомогенаті: АТФ (мкм/г тканини); лактат (мкмоль на 1 л сироватки/плазми); каталаза, мкат/мг/білка/хв; NO₂, мкмоль/г білка; NO-синтаза нмоль/г тканини/хв; продукти ОМБ, у.о./г білка. У плазмі: АТФ (мкм/л); лактат (мкмоль на 1 л сироватки/плазми); нітрити (NO₂, мкмоль/г білка); каталаза (мкат/мг/білка/хв); продукти ОМБ, у.о./г білка.

Статистично результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «Statistica for Windows. 6.0.» №АХХR712D833214SAN5. Дані представлено у вигляді вибіркового середнього значення стандартної помилки середнього значення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст лактату, АТФ у плазмі та гомогенаті піддослідних тварин наведено в таблиці 1. Вміст АТФ у гомогенаті піддослідних тварин, яким після моделювання внутрішньочерепної гематоми вводили лідокаїн, кетамін, фентаніл і ГОМК був вище, ніж у контрольній групі на 14%, 15%, 14%, 12% відповідно. У групах тварин, яким вводили пропофол і тіопентал натрію, концентрація АТФ у нейрональних тканинах суттєво не відрізнялась від групи ефіру. Проте найвищий рівень АТФ у плазмі крові відзначали у групі кетаміну, він перевищував рівень АТФ у групі ефіру на 44%, найнижчу концентрацію АТФ у плазмі, знов таки, спостережено у групі тіопенталу.

Відносно групи не оперованих тварин найвищий рівень АТФ у гомогенаті нейронів і плазмі відзначено у групах кетаміну, ГОМКу, фентанілу, лідокаїну, а також у групі тварин, яким проведено комбіновану анестезію, рівень АТФ у



цих групах склав 55%, 53%, 54%, 55%, 58% відповідно від показника групи інтакту.

Концентрація лактату відносно інтактної групи у всіх групах піддослідних тварин була підвищеною. Це свідчить про недостатність перфузії та оксигенації внаслідок наявності внутрішньочерепної гематоми. Найбільшою вона була у групі тіопенталу й перевищувала 50% від групи порівняння. Навпаки, найнижчий рівень лактату у порівнянні з групою інтактних тварин відзначено у групах, пропофолу, лідокаїну та кетаміну і був нижче за групу порівняння на 36%, 31%, 16%.

Стан антиоксидантної системи захисту у мозковій тканині піддослідних тварин наведено в таблицях 2 і 3. Рівень каталази відносно групи інтактних тварин був найвищим у групах, де застосовували тіопентал і пропофол, і був вище за інтактну групу на 123% і 90% відповідно. Відносно контрольної групи, рівень каталази у нейрональних тканинах у групах тіопенталу та пропофолу перевищував останню на 91% та 53% відповідно.

Рівень NO і NO-синтази у плазмі та гомогенаті піддослідних тварин наведено в таблицях 2 і 3. Внутрішньочерепна гематома у експериментальних тварин посилює утворення NO і NO-синтази, рівень яких був вищим у всіх групах відносно показників інтактних тварин. Стан резервно-адаптаційних можливостей, судячи за показниками NO і NO-синтази, був найбільш виражений у групах тварин, яким вводили лідокаїн і ГОМК. Рівень NO у цих групах був нижчим за групу порівняння на 53% та 46% відповідно. Рівень NO-синтази

був на 38% та 40% нижчим за показник групи ефіру.

Рівень окислювальної модифікації білка наведено у таблицях 4 та 5, внутрішньочерепна гематома у експериментальних тварин підсилює окислювальну деструкцію нейрональних білків. Про це можна судити за збільшенням концентрації продуктів ОМБ – альдегідфенілгідразонів і кетофенілгідразонів у групах тварин, у яких після моделювання ВЧГ застосовувалися пропофол, тіопентал і комбінований наркоз рівень окислювальної деструкції білка, судячи з концентрації АФГ при спонтанній ОМБ, був вище, ніж у контрольній групі на 80%, 35% і 28% відповідно. Водночас вміст кетонфенілгідразонів був нижчим. Резервно-адаптаційні можливості в цих групах, судячи зі стимульованої ОМБ, знижувались, що засвідчують значення АФГ, які були вище контрольних значень на 142%, 28%, 45%, а КФГ – на 93%, 5% і 16% відповідно. Найменший рівень окислювальної деструкції, судячи зі спонтанної ОМБ, був у наступних групах: кетамін – АФГ 74%, КФГ–56%; ГОМК-АФГ– 57%, КФГ– 34%; фентаніл – АФГ 61%, КФГ–57%; лідокаїн – АФГ–56% , КФГ–40%, у порівнянні з контрольною групою. Значення КФГ при визначенні стимульованої ОМБ в цих групах склали: кетамін – 67%, ГОМК – 51%, фентаніл – 70%, лідокаїн – 86% від значення в групі контролю. Це дозволяє судити про високі адаптаційні можливості антиоксидантних систем у цих групах. При порівнянні експериментальних груп між собою, окислювальна деструкція найменше була виражена в групі ГОМК

Таблиця 1

Вміст АТФ і лактату у гомогенаті мозку та плазмі експериментальних тварин

Група тварин	Гомогенат		Плазма	
	АТФ (мкм/г тканини)	Лактат (мкмоль на 1 л сироватки/плазми)	АТФ (мкм/л)	Лактат (мкмоль на 1 л сироватки/плазми)
ВЧГ+кетамін	1,82 ± 0,01*§†	12,68 ± 1,65§	226,23 ± 4,34*§†	205,86 ± 44,65†
ВЧГ+пропофол	1,59 ± 0,02§†	9,56 ± 0,07*§	186,66 ± 8,74*§†	278,68 ± 88,44
ВЧГ+ГОМК	1,76 ± 0,02*§†	17,94 ± 0,60*§†	156,65 ± 3,88§†	403,59 ± 68,11§
ВЧГ+тіопентал	1,57 ± 0,02§†	22,83 ± 1,32*§†	142,64 ± 2,05*§†	389,93 ± 51,93§
ВЧГ+фентаніл	1,79 ± 0,01*§†	19,27 ± 0,24*§†	179,31 ± 5,89*§†	678,76 ± 48,99*§†
ВЧГ+лідокаїн	1,80 ± 0,01*§†	10,39 ± 0,30*§	164,70 ± 4,47§†	485,65 ± 101,19§
ВЧГ+комбінований наркоз	1,91 ± 0,01*§†	19,30 ± 0,57*§†	166,54 ± 6,98§†	184,12 ± 34,49*†
ВЧГ+ефір	1,57 ± 0,01§†	15,11 ± 0,18§†	156,57 ± 4,48§†	315,62 ± 16,28§†
Удаванооперовані тварини	2,99 ± 0,03*§	5,26 ± 2,28*	404,15 ± 3,68*§	495,88 ± 13,88*§
Інтактні тварини	3,27 ± 0,02*†	2,24 ± 0,29*	504,74 ± 15,72*†	190,26 ± 36,61*†

Примітки: * – результати достовірні відносно контрольної групи (P<0,05); § – результати достовірні відносно інтактної групи (P<0,05); † – результати достовірні відносно групи удаванооперованих (P<0,05).

Таблиця 2

Стан антиоксидантної системи захисту у мозковій тканині піддослідних тварин

Група тварин	Каталаза, мкат/мг/білка/хв	NO ₂ ⁻ , мкмоль/г білка	NO-синтаза, нмоль/г тканини/хв
ВЧГ+кетамін	4,89 ± 0,24†	14,25 ± 0,11*§†	6,29 ± 0,08*§†
ВЧГ+пропофол	8,01 ± 0,20*§†	13,34 ± 0,36*§†	19,44 ± 0,13*§†
ВЧГ+ГОМК	4,35 ± 0,27*†	8,76 ± 0,43*†	5,81 ± 0,13*†
ВЧГ+тіопентал	10,00 ± 0,37*§†	14,14 ± 0,44*§†	22,34 ± 1,13*§†
ВЧГ+фентаніл	4,15 ± 0,01*†	15,78 ± 0,73§†	4,47 ± 0,29*
ВЧГ+лідокаїн	3,83 ± 0,09*	7,58 ± 0,27*†	6,06 ± 0,10*§†
ВЧГ+комбінований наркоз	7,27 ± 1,11†	15,78 ± 0,26§†	15,25 ± 1,15*§†
ВЧГ+ефір	5,22 ± 0,23†	16,23 ± 0,13§†	9,78 ± 0,31§†
Удаванооперовані тварини	3,57 ± 0,10*	10,56 ± 0,40*§	4,57 ± 0,18*
Інтактні тварини	4,20 ± 0,41	8,67 ± 0,32*†	5,13 ± 0,30*

Примітки: * – результати достовірні відносно контрольної групи (P<0,05); § – результати достовірні відносно інтактної групи (P<0,05); † – результати достовірні відносно групи удаванооперованих (P<0,05).



Таблиця 3
Стан антиоксидантної системи захисту у плазмі піддослідних тварин

Група тварин	(NO ₂ ⁻ , мкмоль/г білка)	Каталаза (мкат/мг/білка/хв)
ВЧГ+кетамін	10,50 ± 0,36*§†	0,45 ± 0,03*§†
ВЧГ+пропофол	11,90 ± 1,28*§	0,50 ± 0,05*†
ВЧГ+ГОМК	8,23 ± 1,29*†	0,46 ± 0,04*§†
ВЧГ+тіопентал	27,48 ± 1,08*§†	0,49 ± 0,02*§†
ВЧГ+фентаніл	9,51 ± 0,87*§†	0,57 ± 0,02*†
ВЧГ+лідоканін	6,97 ± 0,63*†	0,57 ± 0,03*†
ВЧГ+комбінований наркоз	15,15 ± 0,87§	0,40 ± 0,03§†
ВЧГ+ефір	16,17 ± 0,70§†	0,32 ± 0,02§
ложнооперовані тварини	12,86 ± 0,45*§	0,27 ± 0,03§
інтактні тварини	7,40 ± 0,79*†	0,58 ± 0,02*†

Примітка: * – результати достовірні відносно контрольної групи (P<0,05); § – результати достовірні відносно до інтактної групи (P<0,05); † – результати достовірні відносно групи удаванооперованих (P<0,05).

і лідокаїну, значення АФГ були на 43% і 44%, а КФГ – на 66% і 60% менше, ніж у контрольній групі.

При вивченні стимульованої ОМБ рівні КФГ у групах лідокаїну, фентанілу, кетаміну та ГОМК були найменш виражені й склали 86%, 70% 67%, 51% від значення у контрольній групі, що засвідчує виразність резервно-адаптаційних можливостей у цих групах.

Зниження мозкового кровотоку до 50% від нормальної величини (до 35 мл на 100 г тканини мозку за 1 хв)

супроводжується активацією анаеробного гліколізу, збільшенням концентрації лактату, розвитком лактатацидозу і тканинного цитотоксичного набряку. Посилення ішемії (зниження до 20 мл на 100 г тканини мозку за 1 хв) призводить до зниження продукції АТФ, енергетичної дисфункції і, як наслідок, до дисфункції каналів активного транспорту іонів [1]. Ряд авторів вважає [2,4,5], що окислювальна модифікація білка є одним із раних індикаторів внутрішньоклітинних уражень тканин при реперфузії після ішемії. У нервовій тканині при внутрішньочерепних гематомах, ОМБ призводить до пригнічення активності багатьох ферментів, у тому числі ферментів циклу Кребса і факторів антиоксидантного захисту. Продукти ОМБ ушкоджують мембрани мітохондрій, викликаючи стійкі порушення метаболізму [3]. Накопичення продуктів ОМБ призводить до токсичної та апоптичної загибелі нейронів [7]. При ОМБ виникають зміни фізико-хімічних властивостей білкової молекули: фрагментація, агрегація і схильність до протеолізу [4,5]. У результаті відбувається утворення продуктів з високою функціональною активністю. Різке посилення окисних процесів при недостатності системи антиоксидантного захисту призводить спричинює розвиток оксидантного стресу, що є одним з універсальних механізмів ушкодження тканин організму [6]. У гомогенаті головного мозку визначали продукти окислювальної модифікації білків з

Таблиця 4

Дія препаратів на показники окислювальної модифікації білка у мозку щурів з ВЧГ

Група тварин	Продукти ОМБ, у.о./г білка			
	Спонтанна		Метал-каталізована	
	АФГ 270 нм	КФГ 363 нм	АФГ 270 нм	КФГ 363 нм
ВЧГ+кетамін	0,223 ± 0,006*	0,096 ± 0,007*†	0,377 ± 0,043	0,197 ± 0,023*
ВЧГ+пропофол	0,543 ± 0,012*§†	0,264 ± 0,008*†	1,160 ± 0,029*§†	0,564 ± 0,014*†
ВЧГ+ГОМК	0,171 ± 0,013*	0,058 ± 0,007*†	0,388 ± 0,078	0,148 ± 0,014*†
ВЧГ+тіопентал	0,407 ± 0,032*§†	0,144 ± 0,012	0,615 ± 0,042*§†	0,308 ± 0,019§†
ВЧГ+фентаніл	0,184 ± 0,004*	0,098 ± 0,002*†	0,616 ± 0,025*§†	0,203 ± 0,006*†
ВЧГ+лідоканін	0,170 ± 0,013*	0,069 ± 0,008*†	0,578 ± 0,036*§†	0,251 ± 0,010
ВЧГ+комбінований наркоз	0,386 ± 0,044§†	0,133 ± 0,021	0,696 ± 0,057*§†	0,340 ± 0,023§†
ВЧГ+ефір	0,301 ± 0,022§†	0,257 ± 0,089	0,480 ± 0,018§†	0,292 ± 0,007§†
Удаванооперовані тварини	0,191 ± 0,008*	0,164 ± 0,008	0,367 ± 0,026*	0,237 ± 0,011*§
Інтактні тварини	0,184 ± 0,017*	0,256 ± 0,108	0,293 ± 0,032*	0,174 ± 0,023*†

Примітка: * – результати достовірні відносно контрольної групи (P<0,05); § – результати достовірні відносно інтактної групи (P<0,05); † – результати достовірні відносно групи удаванооперованих (P<0,05).

Таблиця 5

Дія препаратів на показники окислювальної модифікації білка у плазмі щурів з ВЧГ

Група тварин	Продукти ОМБ, у.о./г білка			
	Спонтанна		Метал-каталізована	
	АФГ 270 нм	КФГ 363 нм	АФГ 270 нм	КФГ 363 нм
ВЧГ+кетамін	0,066 ± 0,001§†	0,030 ± 0,001*†	0,140 ± 0,003*†	0,030 ± 0,002§†
ВЧГ+пропофол	0,067 ± 0,002§†	0,031 ± 0,001*†	0,130 ± 0,005*§†	0,032 ± 0,003†
ВЧГ+ГОМК	0,062 ± 0,005†	0,025 ± 0,002*§†	0,143 ± 0,008*	0,056 ± 0,003§
ВЧГ+тіопентал	0,056 ± 0,004*†	0,027 ± 0,001*†	0,129 ± 0,012*†	0,061 ± 0,004§
ВЧГ+фентаніл	0,052 ± 0,001*§†	0,021 ± 0,001*§†	0,120 ± 0,004*§†	0,041 ± 0,002†
ВЧГ+лідоканін	0,051 ± 0,002*§†	0,020 ± 0,001*§†	0,132 ± 0,001*§†	0,041 ± 0,002†
ВЧГ+комбінований наркоз	0,110 ± 0,007*§†	0,021 ± 0,002*§†	0,046 ± 0,005*§†	0,031 ± 0,003†
ВЧГ+ефір	0,071 ± 0,003§†	0,036 ± 0,001§	0,170 ± 0,004§	0,111 ± 0,065
Удаванооперовані тварини	0,058 ± 0,001*§	0,039 ± 0,001§	0,173 ± 0,002§	0,057 ± 0,003§
Інтактні тварини	0,060 ± 0,001*†	0,030 ± 0,001*†	0,143 ± 0,004*†	0,039 ± 0,001†

Примітка: * – результати достовірні відносно контрольної групи (P<0,05); § – результати достовірні відносно інтактної групи (P<0,05); † – результати достовірні відносно групи удаванооперованих (P<0,05).



реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ), з утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ), кетонфенілгідразонів (КФГ) [8]. Альдегідфенілгідразони є більш ранніми маркерами окисної деструкції білка, а кетондинітрофенілгідразони – більш пізніми. Визначення продуктів спонтанної ОМБ дозволяє оцінити здатність організму оновлювати білковий фонд, що характеризує окислювальний потенціал організму. Стимульована ОМБ характеризує ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму, наскільки антиоксидантна система готова до можливих стресових пошкоджень. Оксид азоту (NO) є міжклітинним і внутрішньоклітинним месенджером, що бере участь у регуляції різноманітних метаболічних реакцій, які забезпечують життєздатність і функціональну активність клітин, але, за певних умов, він сприяє формуванню патологічних процесів. Так, при внутрішньочерепному крововиливі загибель нейронів відбувається або шляхом NO-опосередкованого нейроапоптозу, або некрозу [9]. Активація макрофагів і нейроглії у вогнищі запалення неминуче призводить до посиленого синтезу оксиду азоту. При моделюванні внутрішньочерепної гематоми у результаті [10] ішемічного ураження тканин мозку накопичуються активні кисневмісні радикали, наприклад, перекис водню. На протидію до них, в організмі виробляються ензими запобігаючої дії, що відновлюють їх. Один з них – каталаза – пероксисомальний залізовмісний металофермент. Оцінюючи рівень каталази можна оцінити рівень вільнорадикального ушкодження тканин та антиоксидантну систему захисту організму.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньочерепна гематома у експериментальних тварин підсилює окислювальну деструкцію нейрональних білків, знижує концентрацію АТФ, підвищує рівень лактату та підвищує рівень утворення NO і NO-синтази.

2. Окислювальний потенціал, так само як і стан резервно-адаптаційних можливостей, були найбільш вираженими у групі тварин, яким вводили ГОМК і лідокаїн.

3. Зниження окисної деструкції нейрональних білків при застосуванні кетаміну, ГОМК, фентанілу та лідокаїну свідчить про перевагу застосування цих препаратів при нейроанестезії у хворих і потерпілих з внутрішньочерепною гематомою.

4. Найнижчий рівень гіпоенергетичного пошкодження, судячи за рівнем АТФ і лактату, був у групах, де застосовували кетамін, ГОМК, фентаніл і лідокаїн.

5. Зниження концентрації NO і NO-синтази на фоні застосування лідокаїну та ГОМК вказує на їх церебропротективні властивості, що можуть бути використані в складі нейроанестезії у хворих і потерпілих з внутрішньочерепною гематомою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, С.В. Скорцова В.И. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Influence of glycyrrhizic acid and its derivatives on permeability of mitochondrial membrane / I.N. Chuliev, V.S. Kamburova, H.K. Najimova, A.H. Juraev, D.N. Dalimov, M.I. Arsarov // International workshop on biotechnology commercialization and security, dedicated to the 90th Anniversary of Academician Sadykov, 14–17 october, 2003. – Tashkent, 2003. – P. 103.
3. Галица В.В. Нейропротективные эффекты бензилового эфира 2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-[1,2,4]-триазино[4,3-с]хиназолин-4-ил)уксусной кислоты (ко-17) в условиях моделирования внутримозгового кровоизлияния / В.В. Галица, И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2008. – №2. – С. 74–77.
4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков / Е.Е. Дубинина, И.В. Шугалей // Успехи современной биологии. – 1993. – №1. – С. 71–79.
5. Зенков Н.К. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова // Успехи современной биологии. – 1993. – №3. – С. 286–296.
6. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, С.В. Скорцова В.И. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
7. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левцкий, С.В. Павлов // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – №3. – С. 20–26.
8. Колесник Ю.М. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций / Ю.М. Колесник, И.Ф. Беленичев, О.В. Ганчева // Патология. – 2005. – Т.2, №1. – С. 4–10.
9. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник, С.В. Павлов, И.А. Андреева, А.В. Абрамов, Т.В. Островая, Н.В. Островая, Н.В. Бухтиярова, Л.И. Кучеренко. – Донецк: Изд-ль Заславский А.Ю., 2009. – С. 41–49.
10. Корнева Е.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии / Корнева Е.А. – Л.: Наука, 1987. – 16 с.
11. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О.К. Ярош, С.В. Кириченко, С.П. Халімончик, М.М. Данилов // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – №1. – С. 77–81.
12. Максимович Н.Е. Агрегация тромбоцитов при модуляции пути L-аргинин-NO у крыс с ишемией головного мозга / Н.Е. Максимович // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005 – №4. – С. 14–15.
13. Маслов Л.Н. Эндогенные опиатные пептиды и антиаритмический эффект адаптации к стрессу / Л.Н. Маслов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004 – №4. – С. 11–14.
14. Цыбулевский А.Ю. Значение нервного фактора в регуляции кислородного снабжения тонкого кишечника / А.Ю. Цыбулевский // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 2004. – №4. – С. 21–24.
15. Химия. Большой энциклопедический словарь / [гл. ред. И.Л. Кнунянц]. – 2-е изд. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1998. – 616 с.
16. Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-[3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide and N-[3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide / F.M. Willem, Van Bever, J.E. Carlos, A.J. Paul // Journal of Medicinal Chemistry. – 1974. – V. 17, № 10. – P. 10–49.
17. Lei B. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia / B. Lei, J.E. Cottrell, I.S. Kass // Anesthesiology. – 2001. – №95. – P. 445–451.
18. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експер. та клініч. фізіол. біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108–109.

Відомості про авторів:

Абрамов А.В., д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології ЗДМУ.

Беленічев І.Ф., д. біол. наук., професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури ЗДМУ.

Зайцев С.С., аспірант каф. анестезіології та реаніматології ЗДМУ.

Адреса для листування:

Зайцев Станіслав Євгенович. 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, каф. анестезіології та реаніматології ЗДМУ.

Тел.: (061) 234 41 51. E-mail: zi79@rambler.ru