

Ю.И. Губский, член-кор. АМН Украины,\*  
 И.Ф. Беленичев, проф.,  
 Е.Л. Левицкий, д.б.н.\*, С.В.Горбачева, Н.В. Бухтиярова, к.м.н.,  
 А.Г. Горюшко, к.х.н.\*, Л.П. Бабенко\*, О.В. Задорина, к. б. н.\*\*

## ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА, ГЛИЦИНА, МАГНИЯ И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ОТВЕТ ГЕНОМА И ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Запорожский государственный медицинский университет

\*Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, г.Киев

\*\* Национальный медицинский университет  
 им. А.А.Богомольца, г.Киев

В последние годы отмечается рост распространённости сосудистых заболеваний, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Ишемическое повреждение головного мозга сопровождается тяжёлыми неврологическими расстройствами (нарушение когнитивных, моторных, вербальных и других функций ЦНС). Инсульт занимает первое место среди причин стойкой утраты трудоспособности. Среди всех видов инсультов преобладают ишемические поражения мозга [1].

При ишемическом поражении мозга в результате снижения мозгового кровотока происходит нарушение функции дыхательной цепи митохондрий и энергетического обмена, глутаматная "эксайтотоксичность", нарушение ионного гомеостаза клетки с повышением внутриклеточного содержания ионов кальция, синтеза NO, которые сопровождаются развитием оксидативного стресса, экспрессией генов раннего реагирования, аноксической деполаризацией мембран и смертью клетки [1-4].

Поэтому поиск способов фармакологической коррекции этих нарушений, а также препаратов, снижающих степень дегенерации структур

мозга при ишемии, является актуальной задачей современной фармакологии.

В настоящее время активно проводится поиск новых церебропротекторов среди веществ, воздействующих на глутамат- и ГАМК-эргическую системы, антагонистов кальция и оксида азота, антиоксидантов, нейропептидов, ингибиторов экспрессии провоспалительных цитокинов [5-9].

В условиях ишемического поражения происходит активация глутаматных рецепторов, которая приводит к открытию ионных каналов, проницаемых для  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{K}^{+}$ . Следствием активации этих каналов является внутриклеточная продукция активных форм кислорода (АФК), в первую очередь  $\text{O}_2^{\cdot -}$  и  $\text{OH}^{\cdot -}$ . АФК выполняют функции вторичных мессенджеров и могут обеспечивать адаптацию клетки к изменяющимся условиям функционирования. Основная регуляторная система, которая контролирует экспрессию генов в ответ на действие MAP (Mitogen-Activated Protein) -киназами. АФК способны активировать MAP-киназный каскад, регулируя активность глобальных транскрипционных факторов NF- $\kappa\text{B}$ , AP-1 и ATF-2.

Избыток АФК ( $\text{NO}^{\cdot -}$ ,  $\text{OH}^{\cdot -}$ ) способен ограничивать активность MAP-киназ. Активация MAP-киназ под действием АФК начинается с активации редокс-зависимой киназы ASK-1 (Apoptosis Signal Regulating Kinase-1). Активность ASK-1 зависит от тиоредоксина — низкомолекулярного многофункционального тиолсодержащего белкового фактора. В зависимости от состояния SH-группы, тиоредоксин находится либо в окисленном, либо в восстановленном состоянии. Таким образом, тиоредоксин довольно чувствителен к изменению равновесия "АФК/антиоксиданты" и является внутриклеточным буфером АФК [3, 5, 9, 10].

При развитии ОНМК наблюдается резкое, неконтролируемое защитными механизмами клетки, повышение количества АФК. В условиях оксидативного стресса происходит непосредственное связывание АФК с цистеин-зависимыми участками ДНК-связывающих белков — c-Jun, c-Fos и p50. Они содержат в своих доменах высокочувствительные к АФК остатки цистеина — Cys 252, Cys 154, Cys 61. В этом случае наблюдается окисление их SH-групп, приводящее (в зависимости от соотношения "АФК/антиоксиданты") как к обратимой, так и к необратимой инактивации AP-1 и NF- $\kappa\text{B}$ . Обратимое восстановление этих групп происходит при участии фактора Ref-1, реокисление которого происходит в неферментативной реакции дисульфидного замещения с тиоредоксином. В результате окислительной инактивации (в условиях оксидативного стресса при неконтролируемой продукции АФК) факторов транскрипции (AP-1, JNK) происходит подавление экспрессии целого ряда генов (c-Fos и др.) и переключение путей гибели клеток с апоптоза на некроз [3, 5, 9, 10].

Целесообразным является включение в комплексную терапию мозговых инсультов препаратов, обладающих антиоксидантным, противоишемическим, ноотропным действием. Единственными безопасными первичными нейропротекторами являются препараты магния — эффективные неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов. Естественным активатором тормозных нейротрансмиттерных систем является препарат глицин. В условиях ишемии он устраняет дис-

баланс между возбуждающими и тормозными медиаторными системами. Эффективность указанных препаратов доказана клиническими исследованиями [1, 11, 12]. Исходя из этого, глицин и соли магния могут использоваться в качестве препаратов сравнения при экспериментальном изучении новых средств с предполагаемыми нейропротективными свойствами.

Целью настоящего исследования является сопоставление показателей антиоксидантной системы (АОС) и свободно-радикального окисления (СРО) с содержанием в нейронах белка раннего реагирования *c-fos* в головном мозге крыс на фоне медикаментозной терапии тиотриазолоном, глицином, магния хлоридом и их комбинированным препаратом "Магнелонг".

#### Материалы и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах Вистар массой 170-200 г. Животных содержали на стандартном рационе вивария при естественной смене дня и ночи. Крысы получены из питомника ИФТ АМН Украины. Все процедуры и оперативные вмешательства осуществляли в соответствии с "Положением об использовании лабораторных животных в биомедицинских исследованиях".

Острое нарушение мозгового кровообращения вызывали необратимой двухсторонней окклюзией общих сонных артерий. Процедуру выполняли под этионал-натриевым наркозом (40 мг/кг); посредством хирургического доступа выделяли общие сонные артерии, подвешивали под них шелковые лигатуры и перевязывали [13].

Животные были разделены на 6 групп по 10 крыс. Первая группа — ложнооперированные животные, вторая — с ОНМК (контрольная), третья — с ОНМК, которым вводили тиотриазолин (50 мг/кг), четвертая — с ОНМК, которым вводили „Магнелонг“ (1 мл/кг), пятая — с ОНМК с введением магния хлорида (15 мг/кг), шестая — с ОНМК с введением глицина (200 мг/кг). Изучаемые препараты вводили внутривенно сразу после выхода животных из наркоза, 1 раз в сутки в течение 4 (острый период ишемии) и 18 (восстановительный период) дней. По истечении указанных сроков животных вы-

водили из эксперимента под этионал-натриевым наркозом путем декапитации. Мозг быстро извлекали, отделяли височные доли, которые гомогенизировали в жидком азоте. В гомогенате биохимическими методами определяли содержание продуктов окислительной модификации белков по уровню альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [14]. Также определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), триенкетон (ТК) и малонового диальдегида (МДА) [15 — 16]. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПР) в ткани мозга [5, 17 — 19]. Активность NO-синтазы определяли по скорости убывания количества НАДФН<sup>+</sup>, содержание нитратов определяли по реакции Грисса [20].

Оставшийся мозг фиксировали в 10% жидкости Буэна (24 час) и по стандартной схеме заливали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные фронтальные 15-микронные гистологические срезы в области постцентральной извилины (сомато-сенсорная кора) [21].

Для выявления экспрессии *c-fos*-белка в сенсомоторной зоне коры использовали иммуногистохимический метод непрямого иммунофлуоресценции. Сперва на срезы наносили первичные антитела к белку *c-fos* (Sigma Chemical, USA) и инкубировали при +4° С 24 часа. После инкубации срезы трижды промывали 0,1 М фосфатным буфером. Затем на образцы наносили вторичные антитела (флуоресцент конъюгированный козий IgG, Sigma Chemical, USA) и инкубировали при комнатной температуре 60 мин. После инкубации срезы промывали 0,1 М фосфатным буфером. На флуоресцентном микроскопе Axioskop (Zeiss, Germany) исследование Fos-иммунопозитивных нейронов осуществляли при помощи видеокамеры COHU — 4922 (USA) и вводили в систему цифрового анализа изображения VIDAS — 386 (Kontron Elektronik, Germany). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ "Statistica 4.0" (Statistica Inc. USA).

Отличия между группами устанавливали использованием пара-

метрического критерия t-Стьюдента с помощью программы "Biostat" и MS Excell. Достоверность отличий относительных величин оценивали применением критерия  $\chi^2$ . Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что двухсторонняя перевязка общих сонных артерий приводит к значительному (двукратному) увеличению стабильного метаболита NO — NO<sub>2</sub> и повышению (в 2,4 раза) активности NO-синтазы на 4 сут эксперимента, что свидетельствует о гиперпродукции NO (табл. 1).

Подобные данные были получены ранее нами, а также другими исследователями на моделях ишемии мозга, которая вызвана окклюзией средней мозговой артерии и временной четырехсторонней окклюзией мозговой артерии [22, 23]. В последнее время широко обсуждается вопрос о роли оксида азота и его более агрессивных форм в развитии оксидативного стресса при ОНМК [20, 24]. Большинство авторов считает, что гиперпродукция NO, которая обусловлена активацией NMDA-рецепторов, приводит не только к непосредственному повреждению белковых структур нейрона (рецепторы, ионные каналы, ферменты) в острый период ОНМК, но и принимает участие в опосредованных и отсроченных повреждениях нейронов (апоптоз и др.) [10]. Это суждение подтверждается нашими экспериментами. У животных с ОНМК наблюдалось увеличение в коре мозга продуктов ОМБ - АФГ и КФГ (табл. 2), а также свободно-радикального перекисного окисления липидов - ДК, ТК и МДА (табл. 3). Увеличение продуктов свободнорадикальных реакций происходило на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов СОД, каталазы, ГПР (табл. 4).

Введение тиотриазолина, „Магнелонга“, глицина и магния хлорида приводило к уменьшению ( $p < 0,05$ ) продуктов ОМБ - АФГ и КФГ, МДА, ДК, и ТК в ткани головного мозга животных с ОНМК. Наиболее эффективным оказался „Магнелонг“.

Выраженный нейропротективный эффект „Магнелонга“, на наш взгляд, объясняется взаимопотенцирующим эффектом глицина и

Таблица 1

**Влияние изучаемых препаратов на содержание стабильных метаболитов оксида азота и активность NO-синтазы в мозге крыс с ишемией**

| Группа животных        | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/г белка |                           | NO-синтаза, нмоль/г ткани/мин |                           |
|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                        | 4 сут                                         | 18 сут                    | 4 сут                         | 18 сут                    |
| Ложнооперированные     | 18,3 ± 0,72                                   | 16,7 ± 0,54               | 2,37 ± 0,52                   | 2,41 ± 0,43               |
| С ОНМК                 | 47,9 ± 0,37*                                  | 44,3 ± 0,3*               | 4,84 ± 0,48*                  | 4,52 ± 0,21*              |
| С ОНМК + тиотриазолин  | 32,8 ± 0,62*                                  | 27,5 ± 0,57               | 3,30 ± 0,72*                  | 2,8 ± 0,51                |
| С ОНМК + „Магнелонг“   | 26,0 ± 0,33* <sup>#о</sup>                    | 22,1 ± 0,36* <sup>#</sup> | 2,00 ± 0,27* <sup>о</sup>     | 2,6 ± 0,33* <sup>#о</sup> |
| С ОНМК + магния хлорид | 40,0 ± 1,00                                   | 34,8 ± 0,8                | 4,21 ± 0,23                   | 3,7 ± 0,29                |
| С ОНМК + глицин        | 35,7 ± 0,52*                                  | 31,2 ± 0,47               | 3,68 ± 0,67*                  | 3,1 ± 0,37                |

Примечания (в этой и последующих таблицах):

1. \* - p < 0,05 по отношению к контролю; 2. # - p < 0,05 по отношению к глицину;

3. о - p < 0,05 по отношению к магния хлориду.

Таблица 2

**Влияние изучаемых препаратов на показатели окислительной модификации белков в мозге крыс с церебральной ишемией**

| Группа животных        | Продукты ОМБ, у.е./г белка |                           |                            |                            |
|------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                        | АФГ (270 нм)               |                           | КФГ (363 нм)               |                            |
|                        | 4 сут                      | 18 сут                    | 4 сут                      | 18 сут                     |
| Ложнооперированные     | 0,83 ± 0,04                | 0,84 ± 0,02               | 0,56 ± 0,02                | 0,55 ± 0,05                |
| С ОНМК                 | 5,02 ± 0,3*                | 4,6 ± 0,21*               | 3,93 ± 0,1*                | 3,47 ± 0,13*               |
| С ОНМК + тиотриазолин  | 2,46 ± 0,34                | 2,1 ± 0,4                 | 1,17 ± 0,05                | 1,02 ± 0,04                |
| С ОНМК + „Магнелонг“   | 1,05 ± 0,3* <sup>#о</sup>  | 0,92 ± 0,37* <sup>#</sup> | 0,79 ± 0,02* <sup>#о</sup> | 0,64 ± 0,07* <sup>#о</sup> |
| С ОНМК + магния хлорид | 4,35 ± 0,23*               | 3,8 ± 0,31*               | 1,67 ± 0,08*               | 1,3 ± 0,1*                 |
| С ОНМК + глицин        | 2,72 ± 0,1*                | 2,4 ± 0,26*               | 1,38 ± 0,09*               | 1,14 ± 0,06*               |

Таблица 3

**Влияние изучаемых препаратов на показатели свободно-радикального окисления в мозге крыс с ишемией**

| Группа животных        | ТК, мкм/г ткани            |                           | ДК, мкм/г ткани            |                            | МДА, мкм/г ткани           |                            |
|------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                        | 4 сут                      | 18 сут                    | 4 сут                      | 18 сут                     | 4 сут                      | 18 сут                     |
| Ложнооперированные     | 0,48 ± 0,01                | 0,46 ± 0,06               | 1,16 ± 0,12                | 1,14 ± 0,16                | 0,54 ± 0,04                | 0,55 ± 0,07                |
| С ОНМК                 | 1,37 ± 0,20                | 1,35 ± 0,24               | 2,42 ± 0,31                | 2,27 ± 0,23                | 1,20 ± 0,02                | 1,17 ± 0,1                 |
| С ОНМК + тиотриазолин  | 0,77 ± 0,05*               | 0,72 ± 0,04*              | 2,05 ± 0,09*               | 1,86 ± 0,11                | 0,72 ± 0,03*               | 0,68 ± 0,08*               |
| С ОНМК + „Магнелонг“   | 0,62 ± 0,04* <sup>#о</sup> | 0,54 ± 0,02* <sup>о</sup> | 1,72 ± 0,08* <sup>#о</sup> | 1,48 ± 0,13* <sup>#о</sup> | 0,59 ± 0,02* <sup>#о</sup> | 0,56 ± 0,05* <sup>#о</sup> |
| С ОНМК + магния хлорид | 1,00 ± 0,06*               | 0,87 ± 0,07*              | 2,20 ± 0,10*               | 1,82 ± 0,09*               | 1,05 ± 0,03*               | 0,96 ± 0,07*               |
| С ОНМК + глицин        | 0,80 ± 0,04*               | 0,65 ± 0,03*              | 2,05 ± 0,21*               | 1,76 ± 0,17*               | 0,87 ± 0,02*               | 0,71 ± 0,05*               |

Таблица 4

**Влияние изучаемых препаратов на показатели антиоксидантной системы в мозге крыс с ишемией**

| Группа животных        | СОД, у.е./мг белка/мин     |                          | Каталаза, мкат/мг белка/мин |                            | ГПР, мкмоль/мг белка/мин   |                            |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                        | 4 сут                      | 18 сут                   | 4 сут                       | 18 сут                     | 4 сут                      | 18 сут                     |
| Ложнооперированные     | 283,4 ± 11,6               | 278,3 ± 12,3             | 7,82 ± 0,77                 | 7,24 ± 0,64                | 72,4 ± 4,8                 | 70,8 ± 4,3                 |
| С ОНМК                 | 78,6 ± 6,21*               | 82,7 ± 5,8*              | 2,44 ± 0,31*                | 2,91 ± 0,22*               | 32,7 ± 0,12*               | 36,4 ± 0,22*               |
| С ОНМК + тиотриазолин  | 137,6 ± 10,7*              | 149 ± 11,5               | 4,62 ± 0,20*                | 4,71 ± 0,18                | 52,6 ± 0,11*               | 55,2 ± 0,18                |
| С ОНМК + „Магнелонг“   | 188,7 ± 7,2* <sup>#о</sup> | 197 ± 6,8* <sup>#о</sup> | 4,78 ± 0,12* <sup>#о</sup>  | 4,95 ± 0,24* <sup>#о</sup> | 58,7 ± 0,10* <sup>#о</sup> | 61,3 ± 0,14* <sup>#о</sup> |
| С ОНМК + магния хлорид | 98,5 ± 5,72*               | 114 ± 5,3*               | 3,00 ± 0,48*                | 3,7 ± 0,52*                | 38,6 ± 0,11*               | 44,2 ± 0,27*               |
| С ОНМК + глицин        | 110,6 ± 4,21*              | 126 ± 5,16*              | 3,25 ± 0,37*                | 4,2 ± 0,28*                | 40,0 ± 0,21*               | 47,8 ± 0,32*               |

магния хлорида, а также входящей в состав препарата ГАМК. Так, соли магния, ограничивая возбуждение NMDA-рецепторов потенциал-зависимым путем, предупреждают кальций-зависимую гиперактивацию NO-синтазы и продукцию NO и, в дальнейшем, ограничивают влияние оксидативного стресса. Ряд авторов подтверждают нейропротективное действие солей магния на разных моделях ишемии [10]. Глицин, благодаря связыванию с глициновыми сайтами NMDA-рецепторов, обеспечивает оптимальное функционирование этого рецепторно-ионоформного комплекса, предупреждая его гиперактивацию и, тем самым, ограничивая глутаматную эксайтотоксичность и, возможно, усиливая действие ионов магния [1, 11]. Этим объясняется снижение оксидативного стресса при введении глицина как при монотерапии, так и в составе „Магнелонга”. Следует отметить, что глицин, который назначается самостоятельно в дозе, в два раза выше, чем в составе „Магнелонга”, уступает по эффективности последнему.

ГАМК ограничивает возбуди-

мый стимул как пре-, так и постсинаптически, снижая глутамат-аспаратное возбуждение нейрона, усиливая потенциал-зависимое торможение активности NMDA-рецепторов, особенно в коре мозга, гиппокампе, стволе мозга и мозжечке [25].

В условиях острой ишемии головного мозга наблюдается снижение уровня белка c-Fos на 4 сут (снижение c-Fos-позитивных клеток в 3,6 раз, табл. 5).

Начиная с 7 сут экспериментальной ишемии, наблюдается постепенное восстановление количества c-Fos в нейронах 4-5 слоя сенсомоторной зоны коры с максимальным проявлением активности на 18 сут. Однако и в эти сроки содержание c-Fos остается низким. Изменение содержания c-Fos в нейронах в разные сроки ишемии, с нашей точки зрения, тесно связано с преобладанием определенного типа гибели клеток. Так, увеличение содержания c-Fos происходило на фоне преобладания гибели клеток по типу апоптоза, а снижение - к повышению гибели по типу некроза. В восстановительный период происходит адаптация клетки и переключение гибели с

некроза на апоптоз и снижение последнего. Введение антиоксидантов в условиях ОНМК (тиотриазолин, глицин, магния хлорид, „Магнелонг”) увеличивает содержание белка c-Fos и, следовательно, уменьшает интенсивность некроза нейронов и усиливает апоптоз. Уменьшается не только процент гибели нейронов, но и меняется ее морфологический тип, увеличивается доля апоптоза. Все это происходит на фоне снижения угнетения экспрессии c-fos и содержания белка c-Fos. Апоптотическая гибель клетки является оптимальным упорядоченным процессом прекращения жизнедеятельности клетки, при котором стабилизируются клеточные мембраны, содержимое клетки утилизируется путем образования апоптотических тел и их фагоцитоза без развития воспалительной реакции [6]. Мы считаем, что гиперактивация глутаматных рецепторов вызывает не только открытие ионных каналов и нарушение мембранного потенциала, но и активирует внутриклеточные мессенджеры (G-белки, кальмодулин и др.). Последние, связываясь с ДНК, инициируют ответ генома и запускают процессы гибели клетки.

Таким образом, моделирование ОНМК путем двухсторонней перевязки общих сонных артерий вызывает возникновение значительных биохимических и морфологических нарушений у экспериментальных животных. Введение животным как в острый период, так и в отдаленные сроки мозгового инсульта тиотриазолина, „Магнелонга”, магния хлорида и глицина приводит к нормализации показателей антиоксидантного статуса и свободно-радикальных реакций на фоне индукции синтеза ДНК-связывающего белка c-Fos и активации апоптоза. Композиционная лекарственная форма „Магнелонг” проявляет значительные нейропротективные свойства, которые превосходят аналогичные эффекты изучаемых препаратов.

Таблица 5

**Содержание c-Fos-позитивных клеток в сенсомоторной зоне коры крыс с церебральной ишемией**

| Группа животных        | Сроки ишемии (сут) | Содержание c-Fos-позитивных клеток |
|------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Ложнооперированные     | —                  | 15,4 ± 1,07                        |
| С ОНМК                 | 4                  | 4,0 ± 0,7*                         |
|                        | 18                 | 19,0 ± 0,54                        |
| С ОНМК + тиотриазолин  | 4                  | 7,6 ± 0,5*                         |
|                        | 18                 | 23,8 ± 0,86*                       |
| С ОНМК + "Магнелонг"   | 4                  | 9,4 ± 0,66** <sup>о</sup>          |
|                        | 18                 | 27,3 ± 0,7** <sup>о</sup>          |
| С ОНМК + магния хлорид | 4                  | 5,2 ± 0,58                         |
|                        | 18                 | 19,2 ± 0,66                        |
| С ОНМК + глицин        | 4                  | 8,2 ± 0,66                         |
|                        | 18                 | 26,0 ± 0,7*                        |

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328с.
2. Беленічев І.Ф., Левицький Е.Л., Губський Ю.І. Антиоксидантна система захисту організму// Совр. пробл. токсикол.— 2003.— №2.— С.32- 38.
3. Болдырев А. А., Куклей М. Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемизированном мозге // Нейрохирургия. — 1996. — Т.13. -С.271-278.
4. Мазур И.А., Стец В.Р., Чекман И.С. Тиотриазолин. — Львов: Наутилус, 2005. — 230 с.
5. Поварова О.В., Городецкая Е.И., Медвед
6. дев О.С. Антиоксиданты как нейропротекторы при ишемическом инсульте //Эксперимент. клин. фармакол. — 2003. — Т.66, №3. — С.69-73.
7. Харкевич Д.А. Основные направления создания новых лекарственных средств //Там же. — 2003. — Т.66, №3. — С.74 — 79.

7. Хижняк А.А., Курсов С.В. Участие возбуждающих аминокислотных трансмиссиверов в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2003. — №1 — С.43 — 46.
8. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / Дунаев В. В., Губський Ю. И., Беленічев И. Ф. и др. // Совр. пробл. токсикол.— 2004. — №1. — С. 7-14.
9. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона // Усп. физиол. наук. — 2003.— Т.34, №3.— С.21-34.
10. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия.— 2002.— Т.67, №3.— С. 339-352.
11. Астахов А. Гліцисед КМП: просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу? // Ліки України. — 2004. — №1. — С. 35 — 36.
12. Громова О.В., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — Т. 102, №12. — С. 62 — 66.
13. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Пер. с англ. — М: Высшая школа, 1991. — 399 с.
14. Дубкіна О.Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків //Мед. хімія. — 2001. — Т.3, №2. — С. 43 — 45.
15. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988. — №11. — С.41-46.
16. Коган В. С., Орлов О. Н., Прилико Л. Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. — М.: Медицина, 1988. — 287 с.
17. Королюк М. А. Способ определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
18. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. — 272с.
19. Чевари С., Чаба И., Сеней Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале // Лаб. дело. — 1988. — №11. — С. 678-681.
20. Горбунов Н.В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитами глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток-зерен мозжечка //Бюл. эксп. биологии и медицины. — 1995. — №7. — С. 40 — 48.
21. Пирс Э. Гистохимия.— Москва, 1962. — 962с.
22. Беленічев І.Ф., Горбачова С.В., Головкін В.В., Бухтіярова Н.В. Вплив композиції „Магнелонг”, гліцину, емоксипіну та пірацетаму на розвиток оксидативного стресу в мозку щурів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ішемічний інсульт) // Мед. хімія. — 2006. — Т.8, №3. — С.107 — 110.
23. Поварова О. В., Гаритова Т. Л., Каленикова Е. И. Влияние фенил-т-бутилнитрона, мексидола и нооглютила на зону поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии // Экспер. клин. фармакол. — 2004. — Т.67, №1. — С. 3-6.
24. Chiuheh C. The neurobiology of NO and OH. — N.Y.: Acad. Sci., 1994. — 265 p.
25. Громов Л. Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів в ряду психотропних засобів // Механізм дії ліків. — 2001. — №1. — С.22 — 25.

*Ю.І. Губський, І.Ф. Беленічев, Є.Л. Левицький,  
С.В. Горбачева, Н.В. Бухтіярова, Г.Г. Горюшко,  
Л.П. Бабенко, О.В. Задорина*

# **ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ, ГЛІЦИНУ, МАГНІЮ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ НА ВІДПОВІДЬ ГЕНОМУ ТА ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ**

Введення досліджуваним тваринам у гострий період та у віддалені строки мозкового інсульту тіотриазоліну, магнія хлориду, гліцину та їх комбінації "Магнелонг" призводить до нормалізації показників антиоксидантного статусу та вільнорадикальних реакцій на фоні індукції синтезу ДНК- зв'язуючого білка c-Fos та активації апоптозу. Нейропротективна властивість „Магнелонг” перевищує таку інших препаратів, що вивчали.

*Yu.I. Gubskiy, I.F. Belenichev, E.L. Levitsky, S.V. Gorbachova,  
N.V. Buchtiyarova, A.G.Goriushko,  
L.P. Babenko, O.V.Zadorina*

# **INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE, GLYCINE, MAGNESIUM AND THEIR COMBINATION ON THE GENOME RESPONSE AND MARKERS OF ANTIOXIDANT SYSTEM ACTIVITY IN CORTEX OF RATS WITH CEREBRAL ISCHEMIA**

Injection of thiotriazoline, magnesium chloride, glycine and their combination „Magnelong” follows to normalization of antioxidant status markers and free-radical reactions in conditions of synthesis induction of DNA-linked protein c-fos and apoptosis activation. „Magnelong” neuroprotective activity exceeds of that of other research drugs.