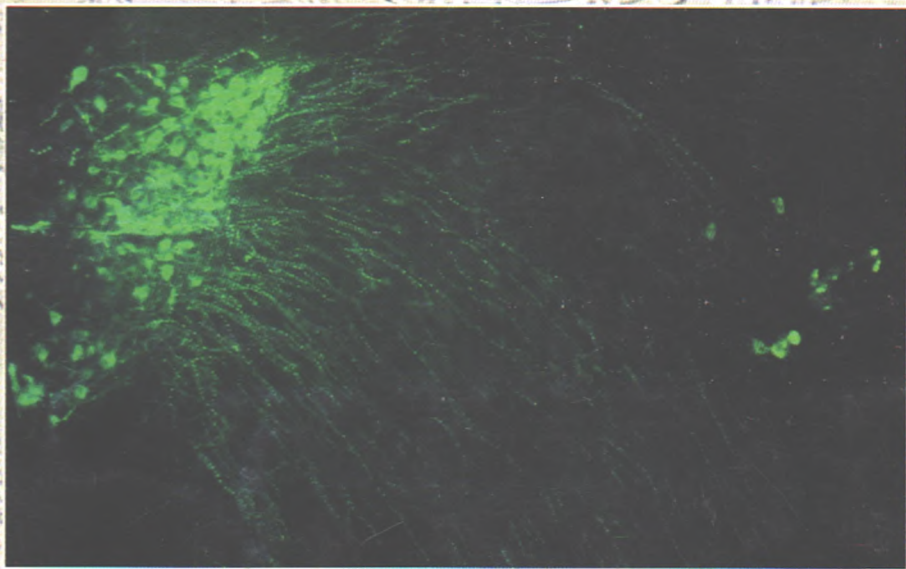


Асоціація патологів України
Запорізький державний медичний університет

ПАТОЛОГІЯ

Том. 1, № 1
2004



Видавництво ЗДМУ
Запоріжжя, 2004

Лекції

В.А.Туманский

Сепсис: классическая патологоанатомическая доктрина, патофизиология и современная клиническая концепция

Огляди літератури

А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник

Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов

На вістрі науки

Г.Г.Скибо

Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга

Експериментальні дослідження

І.В.Чекмарьова, Ю.Б.Чайковський

Морфометричне дослідження тимусу за умов травматичного ушкодження периферійного нерва та дії імунодепресанту

В.Н.Запорожан, Б.А.Насибуллин,

Е.Л.Холодкова, Д.М.Пыхтеев

Морфологические изменения кожи мышей, выявляемые при введении фетальной ткани печени

Ю.М.Колесник, Ю.В.Лебедь,

М.А.Орловский, А.В.Абрамов

Морфофункциональная характеристика вазопрессинергической системы гипоталамуса в онтогенезе

А.Ф.Яковцова, Р.С.Назарян, В.В.Гаргин

Рівень активності апоптозу у тканинах пародонту при утворенні експериментальної несбалансованості фактичного раціону

Б.А.Насибуллин, А.И.Гоженко

К вопросу структурно-функциональных коррелятов гомеостатической стабильности функций сенсомоторной коры головного мозга крыс

М.А.Орловский

Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете

И.В.Сидорова

Сравнительная оценка противоишемического действия антиоксидантов ряда 4-гидразинохиназолина, эмоксипина, тиотриазолина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения

О.М.Иванова, В.П.Терещенко,

Т.Г.Козлова, О.М.Науменко

Амілоїдоз слизової оболонки носа у хворих на хронічний риніт - учасників ліквідації наслідків чорнобильської катастрофи

Lectures

4 V.A. Tumansky

Sepsis: classical pathologoanatomic doctrine, pathophysiology and modern clinical conception

Literature review

14 A.V. Abramov, Ju.M. Kolesnik

Immunomodulatory properties of the hypothalamic neuropeptides

Latest news of science

22 G.G. Skibo

Application of different experimental models for study of cellular mechanisms of ischemic brain injury

Experimental research

31 I.V. Chekmaryova, Ju.B. Chaykovsky

Morphometrical research of thymus after traumatic damage of the peripheral nerve and action of immunosuppressive drug

34 V. Zaporozhan, B. Nasibullin,

E. Kholodkova, D. Pykhtyeyev

Morphological changes of the mice skin in the case of fetal hepatic tissue introduction

37 Ju.M. Kolesnik, Ju.V. Lebed,

M.A. Orlovsky, A.V. Abramov

Morphology and functional activity of vasopressin hypothalamic system in ontogenesis

44 A.F. Yakovtsova, R.S. Nazaryan, V.V. Gargin

Level of apoptotic activity in periodontal tissues at creation of experimental unbalance of actual ration

47 B. Nasibullin, A. Gogenko

To a question of structurally functional correlation of homeostatic stability of function of rat sensomotoric cerebral cortex

52 M.A. Orlovsky

Consistent patterns of hyperglycemia development during experimental diabetes mellitus

57 I.V. Sidorova

Comparative estimation of antiischemic action of antioxidants of row of 4-hydrazinoquinazolines, emoxipin, thiotriazoline in the conditions of modeling of acute stroke

62 O.N. Ivanova, V.P. Tereshchenko,

T.G. Kozlova, A.N. Naumenko

Amyloidosis of the nasal mucosa in liquidators of consequences of the chernobyl catastrophe, with chronical rhinitis

И.В. Сидорова

Сравнительная оценка противоишемического действия антиоксидантов ряда 4-гидразинокиназолина, эмоксипина, тиотриазолина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: антиоксиданты • ишемия • 4-гидразинокиназолин • эмоксипин • тиотриазолин

Key words: antioxidants • ischemia • 4-hydrazinoquinazoline • emoxipin • thiotriazolin

Порівняльна оцінка протиішемичної дії антиоксидантів ряду 4-гідразінокіназоліну, емоксипіну, тіотриазоліну в умовах моделювання гострого порушення мозкового кровообігу

I.V. Sidorova

Двостороння перев'язка загальних сонних артерій у щурів приводить до стійких порушень метаболізму мозкової тканини - активації анаеробного гліколізу, роз'єднуванню реакцій циклу Кребса, зменшенню енергетичного фонду нейрона, гіперферментемії. Курсове призначення в гострий період тваринам з ГПМК емоксипіна (100 мг/кг), тіотриазоліна (50 мг/кг), похідних 4-гідразінокіназоліна - НН-103; НН-90; НН-91; НН-87 (25 мг/кг) зменшувало ступінь враженості ішемічного пошкодження головного мозку за рахунок позитивного впливу на шляхи аеробного вироблення енергії, на відміну від пірацетаму (200 мг/кг), призначення якого приводило до активації, переважно, анаеробних процесів синтезу енергії. Порівняльний аналіз протиішемичної дії похідних 4-гідразінокіназоліна і препаратів порівняння дозволив виділити найперспективніші сполуки - НН-103 і НН-90 для подальших досліджень.

Патологія. - 2004. - Т. 1, №1. - С. 57-61

Comparative estimation of antiischemic action of antioxidants of row of 4-hydrazinoquinazolines, emoxipin, thiotriazoline in the conditions of modeling of acute stroke

I.V. Sidorova

The cerebroprotective effect of experimental group of antioxidants - derivative of 4-hydrazinoquinazolines (NN-103; NN-90; NN-91; NN-87) was studied. In the experiment on rats the model of ischemic stroke was created - ligation of general carotids. Further every group of animals got derivative of 4-hydrazinoquinazolines (25 mg/kg) and well known medication: emoxipin (100 mg/kg), piracetam (200 mg/kg) and thiotriazoline (50 mg/kg). On fourth days after a stroke biochemical researches which showing the injuries of brain tissue.

Data of biochemical researches in the rats receiving derivative of 4-hydrazinoquinazolines, emoxipin, thiotriazoline are approximately equal. They show activating of aerobic way of creation of energy in a neuron. Data of biochemical researches in rats receiving piracetam are lower. They show activating of anaerobic way of creation of energy in a neuron.

Pathologia. 2004;1(1):57-61

Введение

Одной из сложных клинических проблем является терапия в остром периоде мозгового инсульта. Именно в этот период проводится большая группа реанимационных мероприятий, среди которых важное место принадлежит предупреждению и лечению ишемии головного мозга [8]. С этой целью широко используются препараты, нормализующие мозговое кровообращение, микроциркуляцию, блокирующие кальциевые каналы, NMDA-подтипы глутаматных рецепторов, улучшающие биоэнергетические процессы головного мозга [8,10,15].

В последнее время большое внимание уделяется коррекции оксидативного стресса, как одного из главных компонентов ишемического патогенетического каскада [8,16,17]. Показано, что наблюдаемая при ишемии гиперпродукция активных форм кислорода

(АФК) приводит к активации свободно-радикального окисления, модификации белков и нуклеиновых кислот, инициации апоптоза или некроза [18]. Применение в острый период нарушений мозгового кровообращения антиоксидантов - «ловушек» АФК - тиотриазолина, эмоксипина, фенил-*t*-бутил-нитрона (PBN), мексидола оказывало значительный нейропротективный эффект [8,19,20].

В этом отношении внимание заслуживают производные хинозолина, обладающие высокой антиоксидантной ноотропной активностью [4,9,12,13].

Целью настоящего исследования явилось изучение противоишемических свойств четырех соединений производных 4-гидразинокиназолина, обладающих высокой антиоксидантной активностью при ферментативном и неферментативном иницировании СРО, а также по ингибированию супероксидрадика-

ла и пероксинитрита [9,12], антиоксиданта и мембранопротектора – эмоксипина [7,8], препарата с церебропротективной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей, кардиопротективной активностью – тиотриазолина [1,2] на модели острого нарушения мозгового кровообращения, вызванного двухсторонней перевязкой общих сонных артерий у крыс.

Материалы и методы

Экспериментальная часть выполнена на 90 крысах линии Вистар, массой 220-240 грамм, полученных из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Все животные содержались на стандартном рационе вивария. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) моделировали общепринятым методом, путём двухсторонней перевязки общих сонных артерий [5]. Операцию выполняли под этиминал-натриевым наркозом (40 мг/кг), путём выделения сонных артерий и наложения на них лигатуры. Исследуемые соединения и препараты сравнения вводили в течение 4 суток после операции перорально в дозе: производные 4-гидразинохиназолина (НН-90; НН-91; НН-103; НН-87) – 25 мг/кг, эмоксипин – 100 мг/кг, тиотриазолин – 50 мг/кг, пирацетам – 250 мг/кг. На 4-е сутки после операции животные выводились из эксперимента под этиминал-натриевым наркозом (40 мг/кг), для исследования забирались кровь из брюшной артерии и головной мозг. Для биохимических исследований ткани головного мозга го-

могенизировались в жидком азоте с последующим получением безбелкового экстракта в хлорной кислоте (0,6 М) и нейтрализацией 5,0 М K_2CO_3 [11].

Для оценки состояния биоэнергетики, протективного и противоншемического действия препаратов определялось содержание адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), состояние гликолиза (лактат, пируват), окисление в цикле Кребса (малат) [5, 14]. В качестве биохимического критерия ишемического повреждения головного мозга использовался цереброспецифический изоэнзим креатинфосфокиназы (ВВ-КФК), активность которого определяли в сыворотке крови [14]. Полученные результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы «Biostatistica».

Результаты и их обсуждение

Двухсторонняя перевязка общих сонных артерий сопровождалась стойкими нарушениями метаболизма мозговой ткани (табл. 1, 2, 3). Так, при двухсторонней перевязке общих сонных артерий, в сравнении с интактными животными, происходило снижение уровней АТФ на 58,5%, АДФ на 50,8%, содержание АМФ увеличивалось на 120%. Выраженное снижение энергетических ресурсов тканей головного мозга происходило на фоне активации реакций анаэробного гликолиза (повышение уровня лактата на 174,4%, снижение содержания пирувата на 59,0%) и торможение реакций цикла трикарбоновых кислот (уменьшение уровня малата на 57,8%). О поврежде-

Таблица 1. Содержание адениловых нуклеотидов (мкмоль/г ткани) в ишемизированном головном мозге крыс на 4 сутки после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

Table 1. Adenyle nucleotides level (mcmol/g) in ischemic rat brain on the 4th day after acute cerebral ischemia

Группа животных	АТФ	АДФ	АМФ
Интактные животные	2,15 ± 0,03	0,57 ± 0,03	0,10 ± 0,01
ОНМК (контроль)	0,90 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,22 ± 0,01
ОНМК + НН-103	1,80 ± 0,01*	0,40 ± 0,09	0,19 ± 0,001
ОНМК + НН-90	1,80 ± 0,02*	0,40 ± 0,03*	0,19 ± 0,001
ОНМК + НН-91	1,70 ± 0,08*	0,40 ± 0,03*	0,18 ± 0,01*
ОНМК + НН-87	1,38 ± 0,07	0,30 ± 0,02	0,20 ± 0,02
ОНМК + эмоксипин	1,70 ± 0,08*	0,40 ± 0,03*	0,18 ± 0,01
ОНМК + пирацетам	1,47 ± 0,15*	0,38 ± 0,04	0,20 ± 0,02
ОНМК + тиотриазолин	1,82 ± 0,03*	0,42 ± 0,02*	0,18 ± 0,01

Данные представлены как средняя ± ошибка средней. * – достоверные отличия ($p < 0,05$) по отношению к группе контроля (t -критерий Стьюдента).

Values shown are mean ± S.E.M. * – significant differences ($p < 0.05$) compared to control group (Student's t -test).

Таблица 2. Содержание продуктов углеводного обмена (мкмоль/г ткани) в ишемизированном головном мозге крыс на 4 сутки после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

Table 2. Carbohydrate methabolites level (mcmol/g) in ischemic rat brain on the 4th day after acute cerebral ischemia

Группа животных	Лактат	Пируват	Малат
Интактные животные	2,50 ± 0,15	0,220 ± 0,03	0,38 ± 0,01
ОНМК (контроль)	6,86 ± 0,15	0,090 ± 0,01	0,16 ± 0,01
ОНМК + НН-103	5,67 ± 0,21*	0,125 ± 0,01*	0,26 ± 0,02*
ОНМК + НН-90	5,55 ± 0,23*	0,120 ± 0,01*	0,25 ± 0,02*
ОНМК + НН-91	6,40 ± 0,13*	0,120 ± 0,01*	0,24 ± 0,01*
ОНМК + НН-87	6,00 ± 0,11	0,115 ± 0,02*	0,20 ± 0,04*
ОНМК + эмоксипин	6,00 ± 0,07*	0,125 ± 0,01*	0,25 ± 0,02*
ОНМК + тиотриазолин	5,22 ± 0,19*	0,125 ± 0,04	0,28 ± 0,04*
ОНМК + пирацетам	7,17 ± 0,20	0,140 ± 0,03*	0,18 ± 0,04

Данные представлены как средняя ± ошибка средней. * – достоверные отличия ($p < 0,05$) по отношению к группе контроля (t -критерий Стьюдента).

Values shown are mean ± S.E.M. * – significant differences ($p < 0.05$) compared to control group (Student's t -test).

нии цитоплазматических мембран свидетельствует увеличение активности маркерного изоэнзима креатинфосфокиназы – ВВ-КФК на 294,0%.

Результаты эксперимента необходимо сопоставить с данными литературы, в которых показано, что при недостаточности кровообращения и прекращении доступа кислорода к тканям головного мозга происходит быстрое торможение цикла Кребса, переключение энергетического обмена на гликолитический путь с интенсивным расходом резервов углеводов с накоплением лактата, прогрессивным снижением уровня АТФ и появлением продуктов их гидролиза [8, 17].

Таким образом, используемая модель ОНМК характеризуется типичными биохимическими изменениями - активацией процессов гликолиза, торможением активности реакций Кребса, уменьшением фонда макроэргических фосфатов и выраженной гиперферментемией, которые соответствуют клинко-биохимическим изменениям, наблюдаемым у больных с ишемическими инсультами. Данное обстоятельство позволяет оценить эти модели адекватными и приближенными к клиническим условиям как по патогенезу развития патологии, так и для интерпретации

результатов экспериментальной терапии. Результаты исследований показали, что курсовое назначение производных 4-гидразинохиназолина (НН-103; НН-90; НН-91; НН-87), эмоксипина, тиотриазолина, а также препарата сравнения – пирацетама – в острый период ишемического инсульта животным с экспериментальной моделью ишемии приводило к нормализации многих показателей углеводно-энергетического обмена и гиперферментемии (табл. 1, 2, 3).

При общей положительной направленности в действии изучаемых препаратов на биоэнергетические процессы выявляются и определённые количественные различия в их влиянии на изучаемые показатели. Так, чрезвычайно важным моментом в действии производных 4-гидразинохиназолина (НН-103; НН-90; НН-91; НН-87), эмоксипина, тиотриазолина и пирацетама являлось увеличение у леченных животных уровня АТФ на фоне увеличения содержания его предшественника АДФ и уменьшения количества АМФ, по сравнению с нелечеными животными. Так, при назначении НН-103, НН-90, НН-91 уровень АТФ в мозговой ткани увеличивался на 100,0; 100,0; 88,2% соответственно. Назначение НН-87 не вызывало достоверных изменений в уровне АТФ по сравнению с нелечеными животными. Назначение эмоксипина и тиотриазолина повышало уровень АТФ в мозговой ткани на 88,8% и 102,2 % в сравнении с контрольной группой, а применение пирацетама увеличивало этот показатель на 63,3% (табл. 1).

Производные 4-гидразинохиназолина и тиотриазолин оказывают выраженное влияние на аэробные процессы окисления углеводов. Так, назначение НН-103, НН-91, НН-90, эмоксипина и тиотриазолина увеличивало содержание малата на 62,5; 56,2; 50,0; 56,2; 75,0% соответственно по сравнению с контрольной группой животных (табл. 2). При этом у животных, получавших эмоксипин, тиотриазолин и исследуемые производные хинозолина, отмечалось снижение уровня лактата и незначительное повышение уровня пирувата в мозговой ткани.

Пирацетам оказывает преимущественное влияние на анаэробные процессы окисления углеводов, не оказывая влияния на уровень молочной кислоты и повышая на 55,5% уровень пировиноградной кислоты в мозговой ткани животных с ОНМК. Таким образом, все исследуемые препараты оказывают активизирующее влияние на процессы биоэнергетики, увеличивая энергетический фон нейронов, но удельный вес их активирующих влияний различен.

При этом стоит отметить, что НН-103 и НН-90 по силе фармакологического действия превосходят пирацетам и сопоставимы с эмоксипином и тиотриазолином не только по цифровым значениям, но и по механизму оказываемого действия.

Таблица 3. Активность церебрального изоэнзима креатинфосфокиназы (ВВ-КФК) в сыворотке крови крыс на 4-е сутки после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

Table 3. Activity of kreatinphosphokinase cerebral isoenzyme in blood serum on the 4th day after acute cerebral ischemia

Группа животных	ВВ-КФК, ммоль/л/час	Изменения, % к контролю
Интактные животные	0,050 ± 0,002	
ОНМК (контроль)	0,197 ± 0,004	
ОНМК + НН-103	0,090 ± 0,002**	-54,3%
ОНМК + НН-90	0,095 ± 0,001**	-51,7%
ОНМК + НН-91	0,127 ± 0,004*	-44,1%
ОНМК + НН-87	0,157 ± 0,004*	-20,3%
ОНМК + эмоксипин	0,120 ± 0,002	-40,0%
ОНМК + тиотриазолин	0,110 ± 0,004	-44,1%
ОНМК + пирацетам	0,166 ± 0,003	-20,8%

Данные представлены как средняя ± ошибка средней.

* – достоверные отличия (p<0,05) по отношению к группе контроля (t-критерий Стьюдента).

† – достоверные отличия (p<0,05) по отношению к группе с применением пирацетама (t-критерий Стьюдента).

Values shown are mean ± S.E.M.

* – significant differences (p<0.05) compared to control group (Student's t-test).

† – significant differences (p<0.05) compared to piracetam group (Student's t-test).

Результатом общего позитивного действия на процессы биоэнергетики мозговой ткани в условиях ОНМК является уменьшение выраженности ишемического повреждения нейронов, которое было характерным в одинаковой степени для действия всех исследуемых препаратов и производных 4-гидразиноксиназолина. Об уменьшении повреждения нейронов и противоишемическом действии соединений судили по снижению показателей гиперферментемии (табл. 3). Так, активность ВВ-КФК снижалась на 20,8% при назначении пирацетама. Назначение тиотриазолина и эмоксипина приводило к снижению этого показателя на 44,1% и 40,0% соответственно. Среди производных 4-гидразиноксиназолина стоит отметить НН-103 и НН-90, уменьшающих гиперферментемии ВВ-КФК на 54,3% и 51,7% соответственно. Таким образом, исследуемые препараты и соединения производные 4-гидразиноксиназолина, характеризующиеся антиоксидантным механизмом действия, по силе противоишемического действия в условиях моделирования ОНМК превосходят пирацетам.

Патогенез ишемического инсульта сложен, основу его составляют патобioхимические реакции глутаматно-кальциевого каскада и оксидативного стресса, которые можно условно разделить на последовательные этапы, каждый из которых представляет собой потенциальную мишень для терапевтического воздействия [8,19].

В последнее время большое внимание уделяется коррекции свободно-радикального окисления, как одного из ведущих звеньев патогенеза ишемического инсульта [5,8,17]. Показано, что гиперпродукция АФК, а особенно супероксидрадикала и пероксинитрита приводит к окислительной модификации и инактивации белковых макромолекул ключевых ферментов биоэнергетических процессов нейрона, гиперполяризации мембран митохондрий, нитрованию сульфгидрильных групп белков, окислительной модификации нуклеиновых кислот и снижению экспрессии генов, ответственных за синтез ряда ферментов цикла Кребса, тем самым усиливая ишемические повреждения головного мозга [15,16,17,20]. Соответствующая коррекция степени продукции АФК антиоксидантами различных фармакологических групп приведет к нормализации метаболических процессов мозговой ткани и к снижению выраженности ишемического повреждения головного мозга. Механизм противоишемического действия эмоксипина в значительной степени обусловлен его антиоксидантными свойствами [7,8,18,20] и связан со способностью препарата оказывать позитивное влияние на экзогенную антиоксидантную систему головного мозга, повышая активность супероксиддисмутазы, глутатионзависимых ферментов, увеличивая концен-

трацию восстановленного глутатиона, нейтрализуя гиперпродукцию свободных радикалов, путём прямого взаимодействия с АФК, ослабляя таким образом проявление оксидативного стресса в ишемизированном головном мозге. Можно предположить, что эмоксипин, снижая уровень АФК, вызывая репарацию структурно-функциональных нарушений в мембране и одновременно оказывая ГАМК-позитивный эффект [7,17], способен корректировать нарушения углеводно-энергетического обмена, повышая энергетический фонд клеток, оказывая выраженный противоишемический эффект [8].

Тиотриазолин оказывает прямой антиоксидантный эффект, инактивируя свободные радикалы и АФК за счёт свойств тиогруппы, а также за счёт связывания железа (II), снижая тем самым интенсивность реакций Фентона и Габера-Вейсса [1]. Тиотриазолин тормозит образование АФК по энергетическим системам нейрона при ишемии [2], способен усиливать процессы синтеза белка, уменьшать уровень свободных аминокислот в тканях мозга [1], тормозить окислительную модификацию белка, снижая инактивацию ферментов цикла трикарбоновых кислот [2], тем самым препарат оказывает активирующее действие в отношении аэробной продукции энергии, оказывая противоишемическое действие. Эффективность производных 4-гидразиноксиназолина, а особенно наиболее активных соединений НН-103 и НН-90, обусловлена, по-видимому, их прямым взаимодействием с АФК - супероксидрадикалом, пероксинитритом [12], стабилизирующим влиянием на окислительную модификацию белка, способностью уменьшать синтез NO, характерным для 4-R-хиназолинов [3,4,6,13], и как следствие, оказывать стабилизирующее влияние на митохондриальную дисфункцию нейрона и нормализовывать ключевые звенья углеводно-энергетического обмена в условиях ишемии.

Таким образом, исследуемые в настоящей работе производные 4-гидразиноксиназолина, эмоксипин и тиотриазолин действуют на различные, но взаимосвязанные звенья патогенеза ишемии головного мозга, обеспечивая противоишемическое действие.

Выводы

1. Двухсторонняя перевязка общих сонных артерий у крыс приводит к стойким нарушениям метаболизма мозговой ткани – активации анаэробного гликолиза, разобщению реакций цикла Кребса, уменьшению энергетического фонда нейрона, гиперферментемии.

2. Курсовое назначение в острый период животным с ОНМК эмоксипина (100 мг/кг), тиотриазолина (50 мг/кг), производных 4-гидразиноксиназолина - НН-103; НН-90; НН-91; НН-87 (25 мг/кг) уменьшало сте-

пень выраженности ишемического повреждения головного мозга за счёт позитивного влияния на аэробные пути выработки энергии, в отличие от парацетама (200 мг/кг), назначение которого приводило к активации, преимущественно, анаэробных процессов синтеза энергии.

3. Сравнительный анализ противоишемического действия производных 4-гидразинокиназолина и препаратов сравнения позволил выделить наиболее перспективные соединения – НН-103 и НН-90 для дальнейших исследований.

Литература

1. *Беленичев І.Ф.* Порівняльна оцінка антиоксидантної і протиішемичної активності тіотриазоліну і пірацетаму за умов експериментальної ішемії головного мозку // Одеський мед. журн.– 1999.– 4(54).– С.28-32
2. *Беленичев І.Ф., Мазур І.А., Коваленко С.І.* Некоторые аспекты противоишемического действия тиотриазолина в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // Акт. питання фармац. та мед. науки і практи.– Запоріжжя, 2002-Вип. VIII.– С.43-48
3. *Беленичев І.Ф., Дунаев В.В., Бухтиярова Н.В.* Коррекция свободно-радикальных процессов в сетчатке антиоксидантом "Нитрокол" // Офтальмол. журн.– 2002.– №2.– С.42-46
4. *Беленичев І.Ф., Дунаев В.В., Коваленко С.І.* Изучение возможных механизмов антиоксидантного действия потенциального препарата "Нитрокол" и роли в этом оксида азота при моделировании ишемии и реперфузии головного мозга // Арх. клин. и экспер. мед.– 2002.– т.11., №3.– С.299-303
5. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов и тканей.– М.: Медицина, 1989.– 348 с.
6. *Бухтиярова Н.В.* Пошук речовин з антирадикальною і антиперекисною активністю серед похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну.– Автореф. дис. канд. мед наук, Київ, 2004.– 26с.
7. *Воронина Т.А.* Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестн. РАМН.– 2000.– №9.– С.27-33.
8. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга.– М.: Медицина, 2001.– 328 с.
9. *Коваленко С.І., Беленичев І.Ф., Бухтиярова Н.В.* Производные хиназолина - перспективные нейропротективные средства с антиоксидантным механизмом действия // Запор. мед. журн.– 2004.– т. 2, №1 (22).– С.1-7.
10. *Кригер Д.* Неотложная терапия тяжёлых полушарных ишемических инсультов // Неврол. журн.– 1998.– т. 3, №4.– С.40-44.
11. *Методы разделения и анализа в биохимии /* Ред. Г.А. Яровая.– М.: РИО ЦОЛИУВ, 1982.– 40 с.
12. *Сидорова І.В., Нестерова Н.А., Беленичев І.Ф., Дунаев В.В., Коваленко С.І.* Коррекция экспериментальных нарушений когнитивных функций антиоксидантами, производными 4-гидразинокиназолина // Biomedical and biosocial anthropology.– 2004.– №3.– С.113-115.
13. *Сидорова І.В., Беленичев І.Ф., Коваленко С.І., Левицкий Е.Л., Нестерова Н.А.* Исследование острой токсичности производных 4-гидразинокиназолина, обладающих антиоксидантным и церебропротективным действием // Тези доповідей ІІ з'їзду Токсикологів України, Київ, 2004, с. 135
14. *Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) /* Под ред. М.И. Прохоровой.– Л.: Из-во ЛГУ, 1982.– 272 с.
15. *Bogousslavsky J., Jinsferg M.D.* Cerebrovascular Diseases - Cambridge: Blackwell, MA 1998.– 430 p.
16. *Jinsferg M.D.* New strategies to prevent neural damage from ischemic stroke.– New York: MA, 1996.– 440 p.
17. *Hallenbeck J.M.* Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma.– New York, MA.–1994.–520 p.
18. *Halliwell B.* Free radicals in biology and medicine.– Oxford University Press, 1999.– 346 p.
19. *Walz W.* Cerebral ischemia.– New Jersey: Humana Press, 1999.– 247 p.
20. *Warlow C.P.* A practical guide to management.– Oxford: Blackwell Science, 1996.– 272 p.

Поступила 05.10.2004 г.

Сведения об авторе:

Сидорова И.В. – ассистент кафедры фармакологии Запорожского государственного медицинского университета