

На правах рукописи

КОСТРОВА  
Таисия Александровна

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД  
ПОСЛЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НЕЙРОТОКСИКАНТАМИ И ИХ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ  
(экспериментальное исследование)

14.03.04 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург  
2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Кашуро Вадим Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Башарин Вадим Александрович**

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты

**Батоцыренов Баир Васильевич**

доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», главный научный сотрудник отделения клинической токсикологии

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «31» марта 2020 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Луковникова Любовь Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Острые тяжелые отравления в Российской Федерации остаются серьезной медико-социальной проблемой: регулярная встречаемость, внушительный уровень летальных исходов, инвалидизация (Остапенко Ю.Н. и др., 2014). В картине острых отравлений первое место занимают интоксикации веществами, вызывающими первичное поражение головного мозга. Доля отравлений нейротоксикантами достигает 65%, при этом более трети случаев – это интоксикации тяжелой и крайне тяжелой степени (Ливанов Г.А. и др., 2007; Васильев С.А. и др., 2013).

Анализ данных литературы показал, что при достаточной изученности начальных этапов патогенеза и клинического течения острых отравлений нейротоксикантами (Ливанов Г.А. и др., 2008; Лоладзе А.Т. и др., 2016; Ливанов Г.А. и др., 2018) недостаточно внимания уделяется вопросу отдаленных последствий интоксикации веществами нейротоксического действия, отсутствуют репрезентативные данные статистики об отсроченных нарушениях функций нервной системы. Например, при широко распространенных бытовых отравлениях поражения ЦНС, возникающие в отдаленном периоде после острой тяжелой интоксикации, обычно с нею не связываются (Горский А.А. и др., 2014). Отдаленные последствия отравления веществами депримирующего действия могут возникать при неправильной дозировке препаратов внутривенного наркоза (пропофол, тиопентал, кетамин) вследствие их медленного выведения из организма (Martí Н.Н., 2004). Многообразные проявления отсроченного нейротропного действия характерны, в частности, для острых отравлений фосфорорганическими веществами, а также карбаматами, производными карбаминовой кислоты, вызывающими судорожный синдром (Зобнин Ю.В., 2008).

Среди отдаленных проявлений острых отравлений химическими веществами неуклонно растет число неврологических расстройств по типу астенического синдрома, энцефалопатии, других органических и функциональных патологий нервной системы. Однако доступные в литературе описания клинических вариантов астенического синдрома и синдрома органического поражения головного мозга можно считать лишь феноменологической оценкой, не позволяющей эффективно планировать направления фармакологической коррекции данных нарушений (Остапенко Ю.Н., 2002; Шилов В.В. и др., 2011).

Известно, что патогенез острых химических токсикозов сопровождается активацией свободно-радикальных процессов, в частности перекисного окисления липидов (ПОЛ), и генерацией активных форм кислорода (АФК) как проявлениями окислительного стресса (ОС) (Белова М.В., 2015; Глушков С.И. и др., 2016). При этом, важным механизмом повреждения клеток ЦНС является развитие биоэнергетической гипоксии (Кашуро В.А. и др., 2010), приводящей к нарушению функции митохондрий, дисбалансу энергетических путей и разрушению клеточных мембран путем прямого воздействия на биоэнергетический аппарат клетки с последующим нарушением его функций (Лукиянова Л.Д. 1994; Новиков В.Е. и др., 2002; Батоцыренова Е.Г. и др., 2018). Однако сведения о роли антиоксидантной системы (АОС), в частности системы глутатиона, которая принимает участие во второй фазе биотрансформации – конъюгации с токсическим агентом и его метаболитами, а также является одним из главных звеньев антиоксидантной защиты (Adams J. D., 1984) в патогенезе отдаленных последствий тяжелых отравлений нейротоксикантами, носят фрагментарный характер.

Несмотря на информативность биохимических исследований антиоксидантного статуса организма на фоне действия стрессорных факторов, полученные результаты характеризуют функциональное состояние организма в целом, нежели дают оценку повреждения конкретных систем. Степень повреждения нервной ткани, наряду с показателями АОС и ПОЛ, определяются балансом специфических пептидных маркеров нейротоксичности и нейропротекции, таких как нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S-100, основной белок миелина (MBP), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF), глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), мелатонин (Григорьев Е.В. и др., 2010). Кроме того, интегральными показателями деятельности ЦНС в отдаленном периоде после острых отравлений нейротоксикантами служат изменения поведенческих и когнитивных функций, которые оцениваются с помощью тестов «открытое поле» и «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ).

**Цель работы** – выявить роль биохимических и поведенческих показателей в патогенезе отдаленных последствий острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, и их фармакологическая коррекция.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать изменение содержания биохимических маркеров гомеостаза (АОС, ПОЛ и активность ферментов энергетического обмена) в гемолизате эритроцитов и тканях головного мозга через 1 и 3 месяца после интоксикации тиопенталом натрия и фенилкарбаматом.

2. Выявить особенности изменения концентрации нейротрофических маркеров в сыворотке крови через 1 и 3 месяца после интоксикации тиопенталом натрия и фенилкарбаматом.

3. Изучить поведенческие и когнитивные функции лабораторных крыс-самцов в тестах «Открытое поле» и «Условная реакция пассивного избегания» через 1 и 3 месяца после интоксикации тиопенталом натрия и фенилкарбаматом.

4. Изучить влияние биологически активных соединений на исследованные биохимические показатели в гемолизате эритроцитов и тканях головного мозга, поведенческие и когнитивные функции лабораторных животных через 1 и 3 месяца после интоксикации тиопенталом натрия и фенилкарбаматом.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование отдаленных последствий острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, характеризующихся сходными изменениями биохимических показателей, поведенческих и когнитивных функций. Через 1-3 месяца после интоксикации установлено нарушение перекисно-антиоксидантного баланса, заключающееся в достоверном снижении концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-S-трансферазы (ГТ) и интенсификации процессов перекисного окисления липидов (достоверное увеличение концентрации диеновых конъюгатов (ДК)). Впервые показано достоверное увеличение активности ферментов энергетического обмена (креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)) в тканях головного мозга как механизма долгосрочной адаптивной реакции на воздействие нейротоксикантами. Выявлено нарушение баланса нейротрофических факторов головного мозга, сопряженное с нарушением двигательных, поведенческих и когнитивных функций лабораторных животных в отдаленном периоде после острого отравления нейротоксикантами.

Обнаружено, что нарушение системы глутатиона и активация перекисного окисления липидов, нарушение баланса нейротрофических факторов, как результат отсроченного действия нейротоксикантов, эффективно корректировались применением биологически активных соединений, обладающих антиоксидантными и нейропротекторными свойствами: цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты, сукциноильного производного мелатонина и белок теплового шока 70. Их применение приводило к нормализации двигательной и исследовательской активности животных, улучшения кратковременной и долговременной памяти через 1 и 3 месяца после острого отравления нейротоксикантами.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты расширяют представления об основных патогенетических механизмах отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами, как то: нарушение гомеостаза антиоксидантной системы и активация перекисного окисления липидов, дисбаланс нейротрофических факторов, а также их проявлениях – угнетении поведенческих и когнитивных функций. Выявленные информативные биохимические показатели крови (концентрация восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов, концентрация малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат, концентрация нейротрофических факторов NSE и MBP) могут использоваться для клинко-лабораторной диагностики поражений ЦНС в отдаленном периоде после острых отравлений веществами нейротоксического действия. Экспериментально обоснована возможность оценки эффективности перспективных препаратов фармакологической коррекции отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами по показателям АОС и ПОЛ (концентрация восстановленного глутатиона, активность глутатион-S-трансферазы, концентрация диеновых конъюгат и малонового диальдегида), концентрации нейротрофических факторов (NSE и MBP).

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования состояла в моделировании отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами (тиопентал натрия и фенилкарбамат) в лонгитюдном эксперименте на лабораторных животных с определением в динамике маркерных биохимических показателей. Выявленные статистически достоверные сдвиги в поведении животных и особенностях протекания метаболических процессов были использованы для обоснования направлений планируемой фармакологической коррекции. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню экспериментальных и лабораторных исследований. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования. Исследования выполнены с соблюдением всех правил доказательной медицины.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Дисбаланс АОС, увеличение интенсивности ПОЛ, нарушение гомеостаза нейротрофических факторов являются основными патогенетическими звеньями отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами. Данные изменения неспецифичны и характеризуются сходной динамикой через 1 и 3 месяца после интоксикации веществами депримирующего и судорожного действия.

2. В результате тяжелого однократного отравления нейротоксикантами происходит нарушение высших интегративных функций ЦНС, которое проявляется в отдаленном периоде (через 1 и 3 месяца после интоксикации) в развитии тревоги, снижении

эмоционального статуса, замедлении процессов обучения и запоминания, нарушении процессов долговременной и кратковременной консолидации памятного следа.

3. В качестве перспективных средств фармакологической коррекции отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами могут рассматриваться препараты: цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты (KZ-03), сукциноильное производное мелатонина (KSE-02), белок теплового шока 70 (БТШ 70), которые устраняют дисбаланс АОС, снижают интенсивность ПОЛ, нормализуют баланс нейротрофических факторов и предотвращают нарушение поведенческих и когнитивных функций.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные данные диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и используются в лекционных материалах и семинарских занятиях дисциплины «Токсикология», также в лекционных материалах для адъюнктов (аспирантов) по специальностям «Токсикология».

### **Степень достоверности**

Степень достоверности результатов определяется достаточным и репрезентативным объёмом выборки, рандомизацией и формированием исследуемых групп и контрольных групп сравнения, надлежащими токсикологическими, поведенческими моделями, использованием современных методов оценки клинических и лабораторных показателей острого отравления, достаточными сроками наблюдения. Методы математической обработки результатов адекватны поставленным задачам.

### **Апробация результатов**

Результаты работы были представлены и обсуждены на V съезде физиологов СНГ, V съезде биохимиков России, конференции ADFLIM (Сочи, 2016), Всероссийской конференции с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии» (Санкт-Петербург, 2016), IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний» (Сочи, 2016), VI Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 2017), VII Балтийском форуме «Актуальные проблемы современной медицины» (Санкт-Петербург, 2017), Первой Всероссийской научной конференции «Токсикология и радиобиология XXI века» (Санкт-Петербург, 2017), XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2018), XVII Всероссийском конгрессе – Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скорая медицинская помощь 2018» (Санкт-Петербург, 2018), VIII Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, 2018), Международной конференции «Современные молекулярно-биохимические маркеры в клинической и фундаментальной медицине-2018» (Прага, 2018), III Всероссийской научной конференции молодых ученых «Медико-биологические аспекты химической безопасности» (Санкт-Петербург, 2018), XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2019), Научно-

практической конференции «Актуальные вопросы токсикологии и фармакологии» (Санкт-Петербург, 2019).

Победитель конкурса молодых ученых в рамках III Всероссийской научной конференции молодых ученых «Медико-биологические аспекты химической безопасности» (Санкт-Петербург, 2018), конкурса молодых ученых в рамках Научно-практической конференции «Актуальные вопросы токсикологии и фармакологии» (Санкт-Петербург, 2019), конкурса работ молодых ученых и специалистов в номинации «Лучшая работа в области клинической токсикологии», который проводился журналом «Токсикологический вестник» и учредителем журнала «Токсикологический вестник» – ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора (Санкт-Петербург, 2019).

### **Личный вклад соискателя**

Самостоятельно автором или при его непосредственном участии были получены экспериментальные результаты, которые подвергались статистической обработке, систематизации и оформлению в рукописи диссертации автором лично. Постановка задач, интерпретация полученных результатов осуществлялись совместно с научным руководителем и другими соавторами публикаций.

### **Связь темы диссертации с плановой тематикой научно-исследовательской работы учреждения**

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» в рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2015 – 2020 годы)».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований.

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, включающих обзор литературы, описание материала и методов исследования, изложение собственных результатов и их обсуждения; заключения, выводов и списка 289 источников цитируемой литературы (168 отечественный и 114 зарубежных). Материалы диссертации изложены на 188 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 34 таблицами.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, в котором рассмотрены физико-химические свойства и механизмы действия нейротоксикантов, использованных для моделирования последствий комы (тиопентал натрия) и судорожного синдрома (фенилкарбамат). Рассмотрены возможные отдалённые последствия острых отравлений указанными нейротоксикантами, их клиническая и биохимическая картина, а также вопросы их фармакологической коррекции. Во второй главе описаны методы исследования, включающие моделирование отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами, определение биохимических показателей и постановку поведенческих и когнитивных тестов, оценку эффективности препаратов фармакологической коррекции, статистическую обработку полученных данных. В третьей и четвертой главах изложены

результаты собственных исследований и их обсуждение. В заключении подводятся итоги выполненных исследований, приведены выводы и практические рекомендации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 304 белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 грамм. Животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Для моделирования последствий острых отравлений использовали тиопентал натрия (ТН), в дозе 85 мг/кг массы животного и 2-(диметиламинометил) фениловый эфир диметилкарбаминовой кислоты (условное название – фенилкарбамат - ФК) в дозе 1 мг/кг массы животного, которые вводили внутривенно однократно (Башарин В.А., 2001; Мелехова А.С. и др., 2018).

Препараты фармакологической коррекции вводили на следующий день после отравления в течение двух недель: цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты (KZ-03) в дозе 50 мг/кг (Бурбелло А.Т., 1991), перорально 1 раз в 2 дня, сукциноильное производное мелатонина (KSE-02) в дозе 2 мг/кг (не более 0,02 от LD50) (Мендель В.Э. и др., 2010), интраназально 1 раз в сутки, белок теплового шока 70 (БТШ 70) в дозе 50 мкг/кг (рекомендации ФГБУН Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук) интраназально 1 раз в 2 дня. Контрольным животным (отравленным или интактным) в те же сроки вводили воду для инъекций. Для отбора биологического материала животных выводили из эксперимента через 1 и 3 месяца после введения нейротоксикантов путем декапитации под наркозом.

В гемолизате эритроцитов и гомогенатах тканей головного мозга, определяли концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ), малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). В цитозольной фракции, полученной методом дифференциального центрифугирования при 3000 об./мин, определяли активность глутатион-S-трансферазы (ГТ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинкиназы (КК).

Концентрацию ВГ определяли методом Ellman G.L. (1959) в модификации, заключающейся в осаждении белка 20%-ым раствором сульфосалициловой кислоты. Определение концентрации ДК проводили по методике Стальной И.Д. (1977), МДА – по методу Uchiyama M. (1978), ГТ – по методу Habig W.H., Jakoby W.B. (1981). Концентрацию общего белка, активность Г-6-Ф-ДГ, СОД, ГП, ГР, ЛДГ и КТ определяли на биохимическом анализаторе «А-25» с использованием наборов BioSystems S.A. (Испания) (общий белок, ЛДГ и КК) и Randox (Великобритания) (СОД, ГП, ГР, Г-6-ФДГ). Расчет концентраций и активности ферментов производили на грамм гемоглобина или белка.

Биохимические маркеры нейротоксичности: нейронспецифическая енолаза (NSE), основной белок миелина (MBP), белок S100, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF), глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) и мелатонин (MT) в сыворотке крови лабораторных животных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США).

Поведенческие реакции животных определяли в тесте «Открытое поле» по общепринятой методике. Когнитивные функции изучали на установке «Условная реакция пассивного избегания» PACS-30 (Columbus Instruments, США), состоящей из соединенных дверцей освещенного и затемненного отсека с электрифицированным полом (сила тока 1 мА).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel» с пакетом AtteStat. Вычисляли средние значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), оценку достоверности различий средних данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Состояние антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов, энергетического обмена, нейроспецифических белков, двигательных и когнитивных функций в отдаленном периоде после острого отравления нейротоксикантами**

В результате проведенных исследований установлено, что повреждения системы глутатиона, занимающие ведущее место в реализации механизмов цитотоксического действия при острых отравлениях ксенобиотиками, регистрируются в отдаленном периоде после тяжелой интоксикации тиопенталом натрия (ТН) и фенилкарбаматом (ФК). Так концентрация ВГ в гемолизате эритроцитов была значимо ниже на 45,6% по сравнению с контрольной группой через 1 месяц после отравления ФК, а через 3 месяца – на 26,4% и 23,2% ( $p \leq 0,05$ ) ниже контрольных значений соответственно после отравления ТН и ФК (табл. 1). Уменьшение концентрации ВГ сопровождалось незначительным повышением активности глутатионпероксидазы (ГП) и существенным снижением (от 12 до 45%) активности глутатион-S-трансферазы (ГТ) ( $p \leq 0,05$ ), обладающей также глутатионпероксидазной активностью (Кулинский В.И. и др., 1993), что можно объяснить ингибирующим влиянием повышенного содержания  $H_2O_2$  и гидроперекисей в результате активации ПОЛ. По нашим данным, концентрация первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгат была в 1,3-1,8 раз ( $p \leq 0,05$ ) выше контрольных показателей во всех экспериментальных группах и обеих временных точках, что свидетельствует о нарушении баланса АОС, как пусковом звене отдаленных повреждений нейротоксикантами (Кашуро В.А. и др., 2016). Аналогичные изменения АОС выявлены в тканях головного мозга отравленных животных (табл. 2), при этом достоверное снижение активности глутатион-S-трансферазы на 15-25% сопровождалось значимым увеличением активности глутатионпероксидазы на 33-40% через 3 месяца после интоксикации, что указывает на ведущую роль данного фермента в обезвреживании продуктов ПОЛ (ДК и МДА) (Тиунов Л.А., 1995; Лапина Н.В. и др., 2016). Выявленный сходный характер достоверного повышения ДК в гемолизате эритроцитов и тканях головного мозга через 1 и 3 месяца после острого отравления ТН и ФК свидетельствует о возможности использования определения содержания первичных продуктов ПОЛ в крови в качестве информативного теста для лабораторной диагностики тяжести поражения головного мозга при химических токсикозах.

Известно, что система глутатиона играет ведущую роль в реализации механизмов цитотоксичности, связанных с нарушением состояния клеточных мембран (Кашуро В.А., 2003). Повреждение клеточных мембран нервных клеток приводит к нарушению функции митохондрий и дисбалансу энергетических путей (Башарин В.А., 2011). При исследовании ферментов энергетического обмена (рис. 1) выявлено значимое увеличение активности креатинкиназы и ЛДГ в тканях головного мозга лабораторных животных через 1 и 3 месяца после острого тяжелого отравления ТН и ФК. Так через 3 месяца после отравления тиопенталом натрия активность КК возрастала на 37,5% и ЛДГ на 55,3%, а после отравления фенилкарбаматом – на 47,2% и 92,8% соответственно ( $p \leq 0,05$ ).



Увеличение активности ЛДГ и КК является механизмом адаптивной реакции: активация анаэробного гликолиза в тканях головного мозга в ответ на снижение окислительного фосфорилирования (Батоцыренова Е.Г. и др., 2017).

Результаты исследования динамики нейротрофических маркеров (рис. 2) также указывают на патологические изменения в клетках головного мозга отравленных животных. Так, через 1 месяц после острого тяжелого отравления ТН и ФК концентрация нейронспецифической енолазы была на 27% ( $p \leq 0,05$ ) ниже контрольных значений, свидетельствуя о возможном нарушении нейронального гликолиза. В этот же период наблюдения концентрация основного белка миелина, фактора нейродеструкции, достоверно увеличивалась в 2,7 раза после отравления ТН и на 36,3% после отравления ФК, что может служить доказательством разрушения миелиновых оболочек нейронов (демиелинизации) и, как следствие, нарушения проводящей, трофической и защитной функций нервных окончаний (Чехонин В.П. и др., 2000; Кашуро В.А. и др., 2015). Достоверное увеличение концентрации гликопротеина PEDF, обладающего нейропротекторной и нейротрофической активностью, зарегистрировано через 1 месяц после интоксикации ТН (на 15,0%) и ФК (на 19,4%), свидетельствуя об адаптивной реакции организма на повреждение нервной ткани после отравления нейротоксикантами. Через 3 месяца после отравления нейротоксикантами достоверных отличий концентрации нейроспецифических белков от контрольных значений выявлено не было. Однако частичное восстановление уровня исследуемых маркеров до показателей нормы (контроля) в данном периоде некорректно трактовать как прогностически благоприятное течение без исследования поведенческой и когнитивной активности.

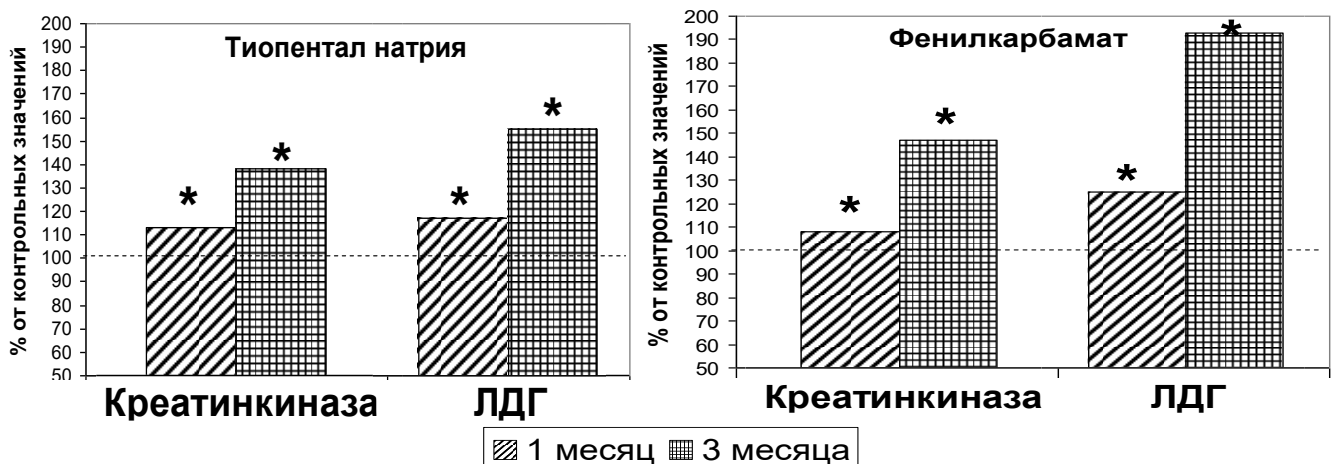


Рисунок 1 – Активность ферментов энергетического обмена в тканях головного мозга крыс через 1 и 3 месяца после острого тяжелого отравления нейротоксикантами (\* – по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ))

Данный раздел работы проводился совместно с лабораторией психофармакологии (ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России) под руководством старшего научного сотрудника Лисицкого Д.С. Изучение поведения лабораторных животных в тесте «открытое поле» через 1 месяц после острого тяжелого отравления ТН выявило значимое уменьшение двигательной активности, а именно снижение горизонтальных перемещений на 26,9%, среднего пройденного расстояния на 29,7%, общей двигательной активности на 27,6%, двигательной активности в центре площадки и на периферии – соответственно на 51,5 и 24,8% по сравнению с контролем. Также достоверно уменьшалось число вертикальных стоек (на 28,6%), указывая на подавление исследовательской активности (Мамылина Н.В. и др., 2013). При отравлении ФК наблюдалась аналогичная динамика двигательной и ориентировочно-исследовательской активности. Более выраженное значимое снижение поведенческой активности животных регистрировались через 3 месяца

после интоксикации ТН (в среднем на 37-60%) и ФК (на 40-83%), что, по-видимому, свидетельствует о глубоком нарушении возбудимости положительных эмоциогенных структур мозга (Саркизова К.Ю., 2002).

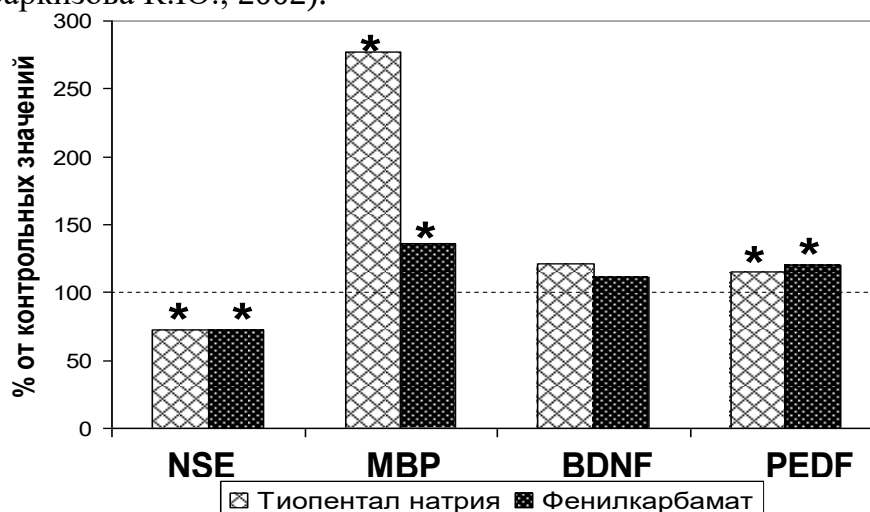


Рисунок 2 – Концентрация нейротрофических факторов в сыворотке крови крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления нейротоксикантами (\* – по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ))

При исследовании когнитивных функций в тесте «условная реакция пассивного избегания» установлено, что через 1 месяц после острого тяжелого отравления ТН число обученных животных спустя 2 и 24 часа после обучения было достоверно ниже на 20% и 30%, чем в контрольной группе. Это свидетельствует о негативных последствиях влияния ТН на процессы консолидации как кратковременной, так и долговременной памяти (Лисицкий Д.С. и др., 2015). В аналогичном периоде после отравления ФК наблюдалось снижение на 30% ( $p \leq 0,05$ ) числа обученных животных по сравнению с контролем через 2 часа после обучения, а через 24 часа отмечалась стойкая тенденция к уменьшению времени захода животных в темную камеру. Аналогичные нарушения когнитивных функций отмечены через 3 месяца после отравления нейротоксикантами. Выявленная пониженная способность животных к выработке и сохранению приобретённого навыка избегания болевого раздражителя указывает на устойчивое повреждение памяти и процессов обучения (Лисицкий Д.С. и др., 2015).

Таким образом, полученные на первом этапе результаты исследования состояния АОС и ПОЛ в гемолизате эритроцитов и тканях головного мозга свидетельствуют о снижении активности системы антирадикальной защиты. Вследствие интоксикации наступает сдвиг баланса между про- и антиоксидантными системами отравленных животных в пользу первой, что согласуется с данными об активации процессов апоптоза через две недели после острого тяжелого отравления нейротоксикантами (Швецов А.В. и др., 2016). Очевидно, нарушение цитопротекторной функции в результате дисбаланса между АОС и ПОЛ вызывает запуск митохондриального сигнального пути апоптоза клетки. Инициация апоптоза и последующая деструкция клеточных популяций в нервной ткани сопровождаются естественной реакцией клеток головного мозга – изменением синтеза нейроспецифических белков, которое позволяет оценить степень повреждения нервной ткани (Svetlov S. et al., 2009). Как следствие, после тяжелого однократного отравления нейротоксикантами в отдаленном периоде наблюдается нарушение высших интегративных функций ЦНС, проявляющееся развитием у экспериментальных животных тревоги и снижением эмоционального статуса, а также нарушением когнитивных функций через 1 и 3 месяца после интоксикации.

**Влияние препаратов фармакологической коррекции на состояние антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов, энергетического обмена, нейроспецифических белков, двигательных и когнитивных функций в отдаленном периоде после острого тяжелого отравления нейротоксикантами**

На первом этапе исследования установлено наличие отдаленных последствий отравления нейротоксикантами депримирующего и судорожного действия. Были определены основные биохимические и нейротрофические маркеры, а также показатели негативных изменений высшей нервной деятельности, которые сохранялись через 1 и даже 3 месяца после острой тяжелой интоксикации ТН и ФК и были использованы для оценки эффективности препаратов фармакологической коррекции.

На втором этапе исследования в качестве препаратов для фармакологической коррекции отдаленных последствий поражения ЦНС после отравления нейротоксикантами использовались цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты (KZ-03), который является антигипоксантом и нейропротектором; сукциноильное производное мелатонина (KSE-02), являющееся антиоксидантом и нейропротектором; белок теплового шока (БТШ 70), участвующий в защите клеток от апоптоза, блокирующий пути его активации и стабилизирующий клеточные структуры.

Применение препаратов фармкоррекции сопровождалось следующими эффектами:

1. Положительная динамика концентрации ВГ в гемолизате эритроцитов и тканях головного мозга отравленных животных (табл. 3-10). Так уже через 1 месяц после интоксикации его концентрация повышалась на 5-20% ( $p \leq 0,05$ ) и практически восстанавливалась до контрольных значений во всех группах с фармакологической коррекцией. При этом использование БТШ 70 значительно повышало концентрацию ВГ на 10,4% от контрольного уровня через 3 месяца после отравления ТН.

2. Снижение интенсивности ПОЛ в группах фармкоррекции (уменьшение концентрации ДК на 30-40%, МДА на 20-47% через 1 месяц после отравления ( $p \leq 0,05$ )). При этом концентрация продуктов ПОЛ в гемолизате эритроцитов и тканях головного мозга была значимо ниже на 24-47% и 8-77% контрольных значений, но через 3 месяца восстанавливалась до уровня контрольных животных при использовании всех препаратов коррекции.

3. Повышение активности СОД, которая является первой линией защиты от негативного воздействия АФК. Максимальное увеличение активности данного фермента (на 15-52% от уровня отравленных животных и на 6-21% от контрольных значений ( $p \leq 0,05$ )) зарегистрировано в гемолизате эритроцитов через 1 месяц после интоксикации и проведенной фармкоррекции. Однако после 3 месяцев активность СОД в эритроцитах вновь снижалась до контрольных и даже более низких значений. При этом в тканях головного мозга не выявлено четкой тенденции изменения активности СОД в зависимости от используемых препаратов.

4. Повышение активности ферментов восстановления глутатиона: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы. Применение препаратов фармкоррекции способствовало повышению активности Г-6-ФДГ в гемолизате эритроцитов до контрольного уровня уже через 1 месяц после отравления ТН. При этом активность ГР, катализирующей реакцию НАДФ•Н-зависимого восстановления окисленного глутатиона (Кулинский В.И. и др., 1993), также была значимо выше контрольного уровня (на 69% и 91% при использовании KZ-03 и KSE-02). В тканях головного мозга уровень ГР после их применения в 2,3 и 2,5 раз превышал показатели животных без фармкоррекции.

Таблица 3

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели (M±m)                                                                            | Экспериментальные группы |                     |                |               |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------|---------------|---------------|
|                                                                                                         | Контроль (N=6)           | Без коррекции (N=6) | KZ-03 (N=6)    | KSE-02 (N=6)  | БТШ 70 (N=6)  |
| ВГ, мкмоль/г гемоглобина                                                                                | 11,7±0,5                 | 9,5±0,3*            | 11,3±0,4#      | 10,7±0,3#     | 11,2±0,3#     |
| МДА, нмоль/г гемоглобина                                                                                | 19,4±0,5                 | 20,7±1,1            | 18,0±0,8#      | 19,3±0,9      | 17,0±0,8#     |
| ДК, нмоль/г гемоглобина                                                                                 | 2,03±0,25                | 2,66±0,02*          | 1,23±0,24*#    | 1,81±0,33#    | 1,82±0,31#    |
| СОД, Ед. акт./г гемоглобина                                                                             | 3964,0±333,3             | 3364,8±196,1        | 5118,4±209,2*# | 4654,7±182,5# | 4620,9±158,9# |
| ГТ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 141,4±5,0                | 113,7±9,3*          | 133,6±14,3     | 123,2±9,4     | 105,6 ±23,7   |
| ГП, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 32,7±1,0                 | 31,7±0,5            | 34,9±1,0#      | 32,3±1,7      | 33,4±1,1      |
| ГР, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 1,54±0,15                | 1,05±0,14*          | 1,52±0,20      | 1,39±0,06     | 1,13±0,20     |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                         | 11,3±1,4                 | 8,4±0,5             | 10,5±1,2       | 11,6±0,6#     | 10,6±0,7#     |
| * – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при $p \leq 0,05$ |                          |                     |                |               |               |

Таблица 4

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления фенилкарбаматом и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели (M±m)                                                                            | Экспериментальные группы |                     |               |               |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                                                                         | Контроль (N=6)           | Без коррекции (N=6) | KZ-03 (N=6)   | KSE-02 (N=6)  | БТШ 70 (N=6)  |
| ВГ, мкмоль/г гемоглобина                                                                                | 10,8±0,3                 | 9,3±0,4*            | 10,4±0,4#     | 10,0±0,5      | 9,8±0,5       |
| МДА, нмоль/г гемоглобина                                                                                | 19,9±1,8                 | 22,2±0,7            | 17,1±2,1#     | 21,1±0,5      | 20,9±2,1      |
| ДК, нмоль/г гемоглобина                                                                                 | 1,56±0,11                | 2,78±0,06*          | 1,40±0,11#    | 1,21±0,13#    | 1,20±0,12#    |
| СОД, Ед. акт./г гемоглобина                                                                             | 3862,6±140,9             | 3556,8±186,4        | 4079,3±145,1# | 4305,2±114,5# | 4298,9±143,8# |
| ГТ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 149,0±3,7                | 121,5±2,2*          | 139,0±9,8     | 138,3±6,7     | 130,3±12,6    |
| ГП, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 32,0±0,8                 | 31,2±0,3            | 30,5±0,7      | 32,5±0,4#     | 30,3±0,6      |
| ГР, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 1,44±0,11                | 1,46±0,08           | 1,21±0,17     | 1,28±0,06     | 1,40±0,30     |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                         | 8,1±0,4                  | 7,4±0,2             | 7,0±0,5       | 7,4±0,4       | 7,2±0,4       |
| * – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при $p \leq 0,05$ |                          |                     |               |               |               |

5. Повышение активности ферментов АОС: глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Через 1 месяц после отравления ТН в гемолизате эритроцитов отмечалось значимое повышение активности ГП до уровня контроля при использовании KSE-02 и БТШ 70 и на 10% выше контроля – при использовании KZ-03 ( $p \leq 0,05$ ). В тканях головного мозга также возрастала активность ГП при введении KZ-03 – на 14% через 1 месяц после отравления ФК и на 30% через 3 месяца после отравления ТН, по сравнению с группой без фармакоррекции ( $p \leq 0,05$ ). В обоих временных периодах наблюдалась строгая тенденция к восстановлению уровня ГТ до уровня контроля на фоне использования всех препаратов.

Таким образом, применение препаратов фармакологической коррекции приводило к увеличению активности ферментов антиоксидантной защиты и снижению концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Это согласуется с данными литературы о стабилизации состояния АОС при фармакологической коррекции антиоксидантными препаратами при тяжелых отравлениях ксенобиотиками (Кашуро В.А., 2003; Глушков С.И. и др., 2007).

Как видно из рис. 3, исследуемые препараты способствовали нормализации активности ферментов энергетического обмена в тканях головного мозга отравленных животных уже через 1 месяц после интоксикации ТН и ФК. В частности, применение KZ-03 приводило к уменьшению активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы до значений на 7-20% ниже контрольных (достоверное снижение активности КК на 19,6% и 43,5%, а ЛДГ – на 17,7% и 29,8% по сравнению с группой без фармакоррекции) и последующему восстановлению активности ферментов до уровня контролей через 3 месяца (рис. 4). Под воздействием KZ-03 и БТШ 70 активность КК и ЛДГ также снижалась, но менее интенсивно, и восстанавливалась до значений контрольной группы через 3 месяца после отравления как ТН, так и ФК (рис. 3 и 4). Снижение активности ферментов энергетического обмена до нормального уровня свидетельствует о восстановлении баланса между анаэробными и аэробными окислительными процессами в клетках мозга, в частности о нормализации процессов гликолиза и усилении процессов митохондриального окислительного фосфорилирования (Schurr A., 2002; Батоцыренова Е.Г., 2018).

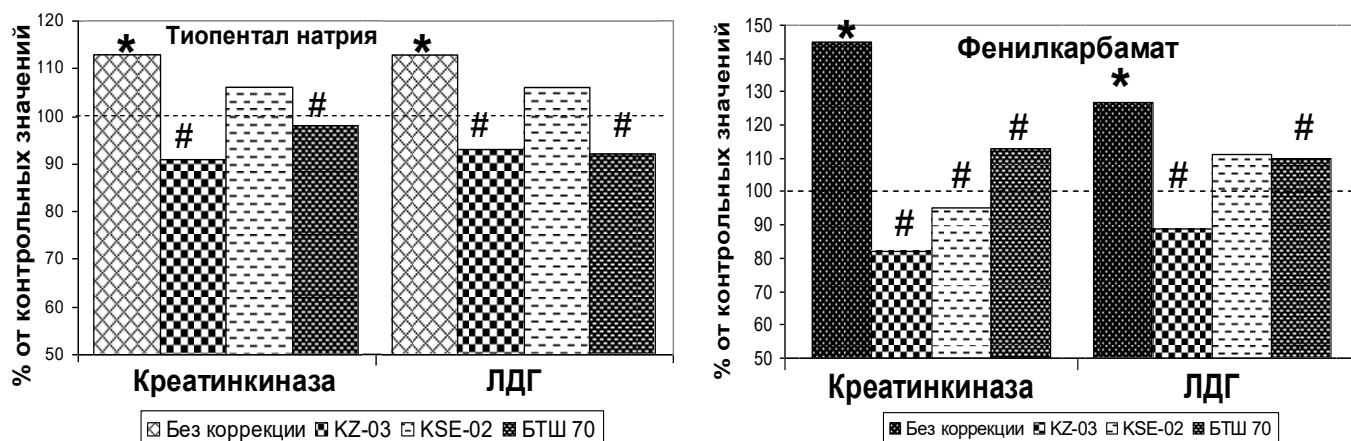


Рисунок 3 – Влияние фармакологической коррекции на активность ферментов энергетического обмена в гомогенате тканей головного мозга крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления нейротоксикантами (\* – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению группой без коррекции ( $p \leq 0,05$ ))

При исследовании уровней нейроспецифических пептидных маркеров в сыворотке крови отравленных животных обнаружено положительное влияние препаратов фармакологической коррекции на баланс показателей нейродеструкции и нейропротекции (рис. 5 и 6).

Таблица 5

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемоллизате эритроцитов крыс через 3 месяца после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели<br>(M±m)                                                                         | Экспериментальные группы |                     |              |               |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------|---------------|--------------|
|                                                                                                         | Контроль (N=6)           | Без коррекции (N=6) | KZ-03 (N=6)  | KSE-02 (N=6)  | БТШ 70 (N=6) |
| ВГ, мкмоль/г гемоглобина                                                                                | 10,6±0,3                 | 10,8±0,3            | 10,9±0,3     | 10,6±0,3      | 11,7±0,2*    |
| МДА, нмоль/г гемоглобина                                                                                | 18,3±2,2                 | 19,0±2,3            | 9,7±0,5*#    | 10,7±1,2#     | 13,7±1,7     |
| ДК, нмоль/г гемоглобина                                                                                 | 1,50±0,39                | 2,77±0,23*          | 1,11±0,07#   | 1,01±0,06#    | 1,14±0,07#   |
| СОД, Ед. акт./г гемоглобина                                                                             | 4964,1±749,6             | 3129,1±575,0        | 3577,8±981,6 | 2275,2±355,1* | 3876,8±664,6 |
| ГТ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 158,8±4,2                | 114,9±1,6*          | 132,8±3,1*#  | 121,9±3,9*    | 138,2±5,1*#  |
| ГП, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 33,7±1,3                 | 34,9±0,2            | 34,0±0,8     | 35,3±0,7      | 36,4±2,0     |
| ГР, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 1,83±0,12                | 1,91±0,10           | 3,10±0,20*#  | 3,50±0,50*#   | 2,30±0,40    |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                         | 8,8±0,1                  | 7,3±1,0             | 8,6±0,4      | 7,8±0,4       | 9,0±0,6      |
| * – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при $p \leq 0,05$ |                          |                     |              |               |              |

Таблица 6

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемоллизате эритроцитов крыс через 3 месяца после острого тяжелого отравления фенилкарбаматом и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели<br>(M±m)                                                                         | Экспериментальные группы |                     |              |              |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                                                                         | Контроль (N=6)           | Без коррекции (N=6) | KZ-03 (N=6)  | KSE-02 (N=6) | БТШ 70 (N=6) |
| ВГ, мкмоль/г гемоглобина                                                                                | 11,3±0,4                 | 12,1±0,3            | 11,7±0,3     | 11,8±0,9     | 12,3±0,6     |
| МДА, нмоль г гемоглобина                                                                                | 23,0±2,0                 | 30,3±4,7            | 18,0±3,4#    | 21,2±1,0     | 15,4±1,1#    |
| ДК, нмоль/г гемоглобина                                                                                 | 2,09±0,21                | 3,02±0,02*          | 1,74±0,03#   | 1,87±0,10#   | 1,73±0,03#   |
| СОД, Ед. акт./г гемоглобина                                                                             | 4144,6±605,2             | 2359,7±319,2*       | 2781,1±454,4 | 2944,8±193,3 | 2809,0±397,6 |
| ГТ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 142,6±8,4                | 102,9±2,6*          | 128,9±7,8#   | 124,3±9,6    | 125,3±10,1   |
| ГП, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 36,3±1,3                 | 34,2±1,1            | 35,2±0,9     | 34,5±0,8     | 34,4±1,8     |
| ГР, Ед. акт./г гемоглобина                                                                              | 1,76±0,63                | 1,86±0,55           | 3,10±0,60    | 3,50±1,10    | 3,30±0,60#   |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г гемоглобина                                                                         | 10,7±0,4                 | 9,6±0,4             | 9,2±0,7      | 9,3±0,7      | 9,4±0,6      |
| * – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при $p \leq 0,05$ |                          |                     |              |              |              |

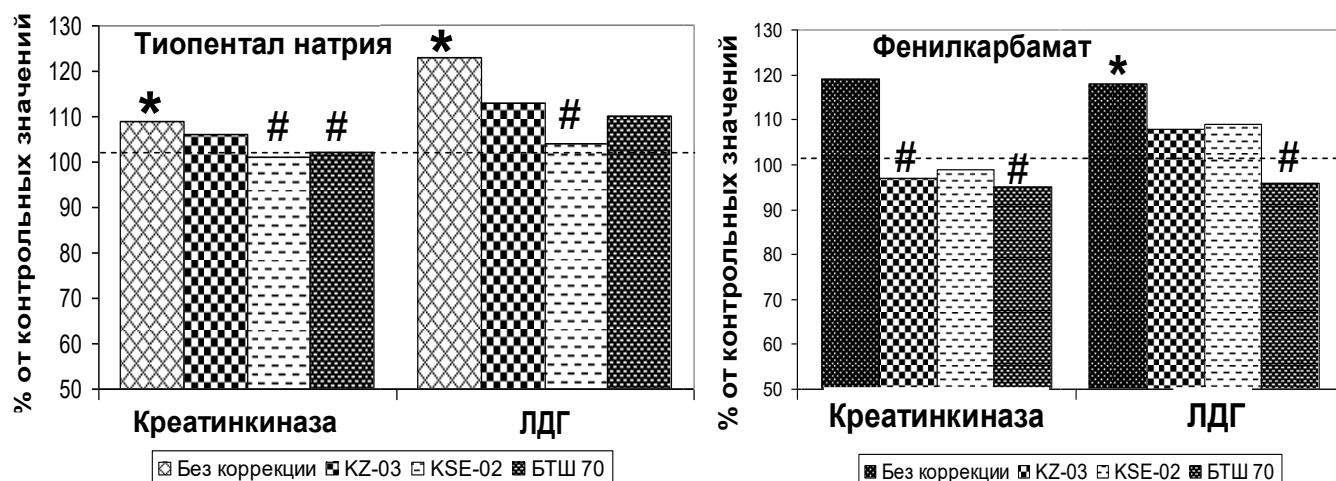


Рисунок 4 – Влияние фармакологической коррекции на активность ферментов энергетического обмена в гомогенате тканей головного мозга крыс через 3 месяца после острого тяжелого отравления нейротоксикантами (\* – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению группой без коррекции ( $p \leq 0,05$ ))

Так, применение всех препаратов приводило к значимому снижению концентрации белка S100 до показателей контрольной группы (на 20-30% от показателей группы без фармкоррекции ( $p \leq 0,05$ )). Данный белок является маркером повреждения головного мозга, он отвечает за связывание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и, как следствие, кальций-зависимое специфическое межмолекулярное взаимодействие с другими белками, сопровождающееся изменением конформации белковых молекул (Barger S.W. et al., 1992; Firat Oğuz E, 2018). Достоверное увеличение концентрации NSE до показателей контрольной группы (на 38% и на 37% по сравнению с группой без фармкоррекции ( $p \leq 0,05$ )) зарегистрировано лишь в группе отравленных тиопенталом натрия животных, получавших KSE-02 и БТШ 70.



Рисунок 5 – Влияние фармакологической коррекции на концентрацию нейротрофических факторов в сыворотке крови крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия (\* – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению группой без коррекции ( $p \leq 0,05$ ))

Известно, что NSE является маркером всех дифференцированных нейронов, а также нарушения нейронального гликолиза при шизофрении, сенильной деменции и болезни Альцгеймера (Бурбаева Г.Ш., 1992). С другой стороны, установлена закономерность понижения уровня NSE в различных структурах больных с психическими заболеваниями, что выступает следствием энергетического дефицита в ткани мозга этих пациентов (Ingebrigtsen T. et al., 2002; Преображенская И.С. и др., 2001).

Таблица 7

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гомогенате тканей головного мозга крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели<br>(M±m) | Экспериментальные группы |                           |             |              |              |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|--------------|--------------|
|                                 | Контроль (N=6)           | Без коррекции №1<br>(N=6) | KZ-03 (N=6) | KSE-02 (N=6) | БТШ 70 (N=6) |
| ВГ, мкмоль/г белка              | 2,39±0,09                | 2,17±0,05*                | 2,18±0,06   | 2,19±0,03    | 2,06±0,05*   |
| МДА, нмоль /г белка             | 178,9±4,2                | 196,4±3,9*                | 133,4±5,5*# | 157,2±4,3*#  | 175,0±3,4#   |
| ДК, нмоль/г белка               | 96,2±1,4                 | 99,1±1,3                  | 91,4±1,9#   | 91,2±1,7*#   | 90,0±1,2*#   |
| СОД, Ед. акт./мг белка          | 71,0±4,1                 | 71,8±4,8                  | 61,4±4,5    | 81,9±5,3     | 69,0±3,5     |
| ГТ, Ед. акт./г белка            | 333,7±6,6                | 265,5±10,8*               | 291,3±5,3*# | 296,1±5,9*#  | 287,2±7,6*   |
| ГП, Ед. акт./мг белка           | 1,32±0,11                | 1,11±0,02*                | 1,14±0,04   | 1,19±0,05    | 1,13±0,07    |
| ГР, Ед. акт./г белка            | 64,9±5,4                 | 32,7±2,6*                 | 75,6±13,1#  | 80,9±3,5#    | 53,8±4,8     |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г белка       | 58,9±5,9                 | 58,7±2,5                  | 52,5±2,0    | 50,8±4,2     | 52,2±5,4     |

\* – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при  $p \leq 0,05$

Таблица 8

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гомогенате тканей головного мозга крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления фенилкарбаматом и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели<br>(M±m) | Экспериментальные группы |                           |             |              |              |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|--------------|--------------|
|                                 | Контроль (N=6)           | Без коррекции №2<br>(N=6) | KZ-03 (N=6) | KSE-02 (N=6) | БТШ 70 (N=6) |
| ВГ, мкмоль/г белка              | 2,39±0,08                | 2,33±0,03                 | 2,39±0,08   | 2,35±0,05    | 2,48±0,06#   |
| МДА, нмоль /г белка             | 166,2±5,5                | 215,7±8,9*                | 174,9±7,3#  | 179,8±5,7#   | 171,2±6,3#   |
| ДК, нмоль/г белка               | 89,3±1,3                 | 92,8±1,0*                 | 87,6±0,3#   | 88,8±0,7#    | 88,3±0,7#    |
| СОД, Ед. акт./мг белка          | 80,2±4,5                 | 75,3±2,0                  | 78,3±9,3    | 71,0±3,6*    | 80,6±6,8     |
| ГТ, Ед. акт./г белка            | 245,8±4,3                | 218,1±3,5*                | 230,2±11,2  | 231,6±2,2#   | 234,1±6,1    |
| ГП, Ед. акт./мг белка           | 0,93±0,02                | 0,77±0,03*                | 0,88±0,04#  | 0,87±0,04    | 0,89±0,03#   |
| ГР, Ед. акт./г белка            | 70,4±7,4                 | 39,1±5,9*                 | 48,7±3,3    | 68,8±5,4#    | 55,1±4,4     |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г белка       | 54,2±2,6                 | 52,0±1,6                  | 53,3±1,9    | 50,9±3,0     | 58,0±1,9#    |

\* – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при  $p \leq 0,05$

Концентрация основного белка миелина MBP достоверно снижалась на 30-60% во всех группах с фармакологической коррекцией (за исключением KSE-02 при интоксикации ТН). Известно, что MBP является маркером повреждения олигодендроцитов, которые представляют собой группу глиальных клеток, локализующихся в центральной нервной системе и участвующих в миелинизации аксонов ЦНС. Блокирование этого белка антителами вызывает воспалительный процесс в мозге и демиелинизацию (Маркелова Е.В. и др., 2018). В связи с этим, снижение концентрации MBP под действием исследуемых препаратов является прогностически благоприятным признаком. Наиболее выраженное значимое повышение концентрации нейротрофического фактора головного мозга PEDF (на 76% по сравнению с контрольной группой) после применения KSE-02, коррелирующее с патологически высоким уровнем MBP в данной группе отравленных ТН животных, свидетельствует о компенсаторном механизме восстановления нервных клеток (Berger R.P. et al., 2006; Кашуро В.А. и др., 2013).

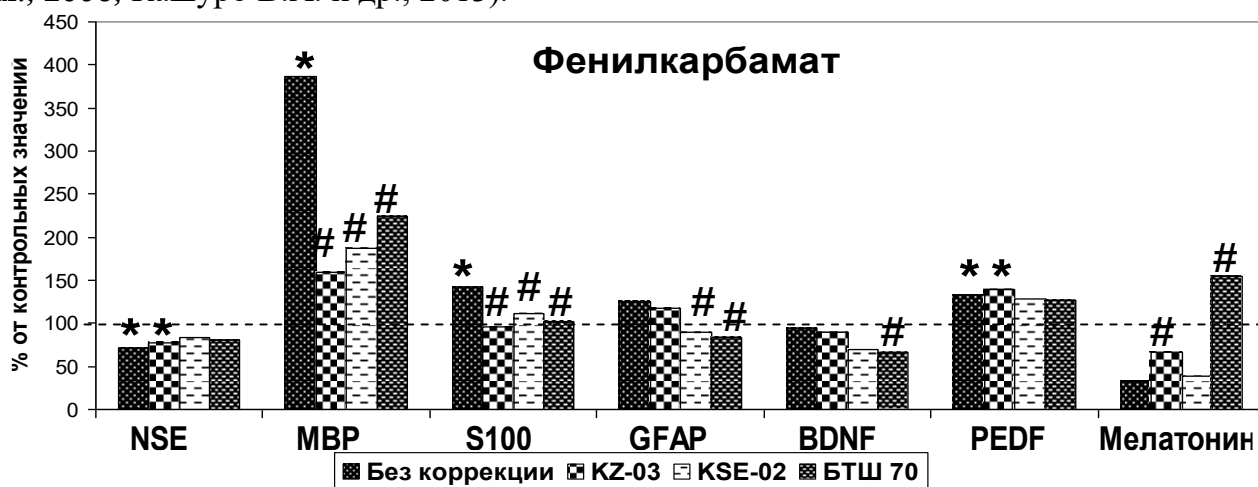


Рисунок 6 – Влияние фармакологической коррекции на концентрацию нейротрофических факторов в сыворотке крови крыс через 1 месяц после острого тяжелого отравления фенилкарбаматом (\* – по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ); # – по сравнению группой без коррекции ( $p \leq 0,05$ ))

Интересные данные получены при определении динамики мелатонина, рассматриваемого как нейропротективный агент и ловушка свободных радикалов, которые, инициируя процессы окисления липидов, участвуют в инициации деструктивных процессов в клетке (Мендель В.Э., 2010). В частности, применение KZ-03 и БТШ 70 приводило к двух- и 5-кратному значимому увеличению концентрации мелатонина в сыворотке животных, отравленных ТН и ФК, что свидетельствует о повышении потенциала антиоксидантной защиты.

Таким образом, исследуемые препараты фармакологической коррекции оказывают выраженное протекторное действие на нервные клетки отравленных животных, однако, о полной нормализации функций ЦНС возможно говорить только после исследования состояния высшей нервной деятельности.

Данный раздел работы проводился совместно с лабораторией психофармакологии (ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России) под руководством старшего научного сотрудника Лисицкого Д.С. По нашим данным, ориентировочно-исследовательская реакция крыс, выражаемая в количестве стоек и горизонтальной двигательной активности, достигала значений контрольной группы в результате проведенной фармакологической коррекции. При этом, использование KZ-03 способствовало значимому увеличению количества горизонтальных перемещений на 70,7%, среднего пройденного расстояния – на 92,5%, средней скорости перемещений – на 90,1%, общей двигательной активности

Таблица 9

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гомогенате тканей головного мозга крыс через 3 месяца после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели<br>(M±m)                                                                         | Экспериментальные группы |                           |                |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                                         | Контроль<br>(N=6)        | Без коррекции №1<br>(N=6) | KZ-03<br>(N=6) | KSE-02<br>(N=6) | БТШ 70<br>(N=6) |
| ВГ, мкмоль/г белка                                                                                      | 2,12±0,10                | 1,97±0,20                 | 2,20±0,09      | 2,04±0,22       | 2,14±0,14       |
| МДА, нмоль /г белка                                                                                     | 183,6±5,7                | 204,4±3,3*                | 163,7±7,0*#    | 175,4±7,3#      | 149,2±16,7#     |
| ДК, нмоль/г белка                                                                                       | 99,1±1,1                 | 102,6±0,7*                | 97,3±2,4#      | 100,3±1,0       | 98,3±1,2#       |
| СОД, Ед. акт./мг белка                                                                                  | 78,8±6,0                 | 58,9±5,9*                 | 79,7±8,4       | 63,1±8,8        | 78,1±6,1#       |
| ГТ, Ед. акт./г белка                                                                                    | 306,1±16,1               | 258,1±11,5*               | 303,7±11,5#    | 260,9±19,5      | 279,1±16,2      |
| ГП, Ед. акт./мг белка                                                                                   | 1,92±0,07                | 1,66±0,10*                | 2,17±0,22#     | 1,77±0,11       | 2,13±0,33       |
| ГР, Ед. акт./г белка                                                                                    | 49,9±5,5                 | 41,8±3,2                  | 63,1±9,6       | 44,5±1,6        | 50,3±7,0        |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г белка                                                                               | 48,2±2,8                 | 44,3±2,4                  | 54,1±4,8       | 45,2±3,2        | 53,6±3,6#       |
| * – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при $p \leq 0,05$ |                          |                           |                |                 |                 |

Таблица 10

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гомогенате тканей головного мозга крыс через 3 месяца после острого тяжелого отравления фенилкарбаматом и проведенной фармакологической коррекции

| Исследуемые показатели<br>(M±m)                                                                         | Экспериментальные группы |                           |                |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                                         | Контроль<br>(N=6)        | Без коррекции №2<br>(N=6) | KZ-03<br>(N=6) | KSE-02<br>(N=6) | БТШ 70<br>(N=6) |
| ВГ, мкмоль/г белка                                                                                      | 2,76±0,12                | 2,45±0,15                 | 2,57±0,11      | 2,47±0,16       | 2,84±0,24       |
| МДА, нмоль /г белка                                                                                     | 212,2±6,3                | 283,8±14,4*               | 251,7±24,1     | 243,5±14,4#     | 231,9±13,5#     |
| ДК, нмоль/г белка                                                                                       | 101,7±0,7                | 105,8±1,3*                | 100,3±1,2#     | 101,5±1,7       | 100,5±2,0#      |
| СОД, Ед. акт./мг белка                                                                                  | 69,4±2,4                 | 64,7±7,7                  | 62,9±7,9       | 71,5±7,3        | 59,1±5,9        |
| ГТ, Ед. акт./г белка                                                                                    | 425,5±10,7               | 402,5±6,4*                | 431,3±13,9     | 428,8±7,4#      | 438,8±19,5#     |
| ГП, Ед. акт./мг белка                                                                                   | 1,57±0,10                | 1,64±0,15                 | 1,46±0,21      | 1,56±0,22       | 1,31±0,14       |
| ГР, Ед. акт./г белка                                                                                    | 43,3±3,1                 | 36,8±3,5                  | 39,0±2,3       | 37,2±2,2        | 37,0±2,8        |
| Г-6-ФДГ, Ед. акт./г белка                                                                               | 42,2±4,0                 | 40,7±3,0                  | 36,6±3,9       | 38,6±3,9        | 39,7±1,9        |
| * – по сравнению с контрольной группой; # – по сравнению с группой без фармакоррекции при $p \leq 0,05$ |                          |                           |                |                 |                 |

– на 53,5% и двигательной активности в центре – в 4,8 раза по сравнению с группой без фармакоррекции. Также через 3 месяца после интоксикации ТН отмечалось достоверное уменьшение количества актов груминга (на 50% по сравнению с группой без фармакоррекции ( $p \leq 0,05$ )) при использовании всех препаратов фармакоррекции, что можно трактовать как снижение эмоционального статуса животных, в частности пассивно-оборонительного компонента (Буреш Я., 1991; Бахтиярова Ш.К. и др., 2017).

Таким образом, применение препаратов фармакологической коррекции приводило к восстановлению показателей двигательной и ориентировочно-исследовательской активности экспериментальных животных, что свидетельствует о снижении негативного влияния последствий острых отравлений нейротоксикантами на поведенческие реакции.

Изучение когнитивных функций лабораторных животных выявило максимальный положительный эффект КЗ-03 через 1 месяц после интоксикации ТН. При этом наблюдалось как увеличение времени нахождения в светлой камере через 2 и 24 часа (почти в 2 раза по сравнению с группой без фармакоррекции ( $p \leq 0,05$ )), так и уменьшение времени нахождения в темной камере через 2 и 24 часа (в 2 и 3,5 раза по сравнению с группой без фармакоррекции ( $p \leq 0,05$ )) до показателей контрольной группы. Через 3 месяца применения всех исследуемых препаратов результаты обучения превосходили показатели контрольной группы – увеличилось относительное количество обученных животных через 2 и 24 часа после обучения (от 20 до 50% по сравнению с группой без фармакоррекции ( $p \leq 0,05$ )). Полученные данные свидетельствуют о сохранении памятного следа – улучшении консолидации кратковременной и долговременной памяти в результате восстановления высших интегративных функций при применении препаратов фармакоррекции и может служить критерием их эффективности (Кругликов Р.И., 1981; Захаров В.В. и др., 2005; Титович И.А. и др., 2017).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное экспериментальное исследование подтверждает участие антиоксидантной системы, ПОЛ, ферментов энергетического обмена и нейротрофических факторов в патогенезе отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами.

Анализ полученных результатов показал, что характер изменений изученных биохимических показателей в исследуемых тканях при отравлении нейротоксикантами с различным механизмом действия имеет одинаковую направленность и неспецифический характер, что согласуется с данными литературы (Лужников Е.А., 1982; Голиков С.Н. и др., 1986; Катаманова Е. В., 2012; Нельсон Д., 2017).

При исследовании изменений показателей состояния антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов и тканях головного мозга были получены данные, свидетельствующие о снижении активности системы антирадикальной защиты (Кашуро В.А., 2003). Вследствие интоксикации наступает сдвиг баланса между про- и антиоксидантными системами отравленных животных в пользу первой. Согласно современным представлениям, нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза клетки, проявляющееся в увеличении скорости свободнорадикальных процессов и генерации большого количества активных форм кислорода, приводит к окислительному стрессу (Новиков В.Е. и др., 2014). В результате проведенного исследования установлено, что повреждения системы глутатиона, занимающие ведущее место в реализации механизмов цитотоксического действия при острых отравлениях ксенобиотиками, так же регистрируются в отдаленном периоде после тяжелой интоксикации тиопенталом натрия и фенилкарбаматом. Уменьшение концентрации ВГ сопровождалось существенным снижением активности глутатион-S-трансферазы. По нашим данным, концентрация

первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгат была в 1,5-2 раз выше контрольных показателей во всех экспериментальных группах и обеих временных точках, что свидетельствует о нарушении перекисно-антиоксидантного баланса как пусковом звене отдаленных повреждений в клетках крови (Кашуро В.А., 2003). Аналогичные изменения АОС выявлялись в тканях головного мозга отравленных животных, при этом 15-25%-ное снижение активности глутатион-S-трансферазы сопровождалось увеличением на 33-40% активности глутатионпероксидазы через 3 месяца после интоксикации.

Достаточно точным критерием наличия отдаленных последствий и положительного влияния препаратов фармакоррекции явилось определение активности ферментов энергетического обмена (ЛДГ и КК) в тканях головного мозга. Так, активность ЛДГ и КК значительно повышалась при интоксикации и поддерживалась на высоком уровне в течение 1-3 месяцев после отравления ТН и ФК. Увеличение активности ЛДГ и КК является механизмом адаптивной реакции в ответ на увеличение потребности в АТФ в тканях головного мозга (Проскурякова М.В. и др., 2015). При фармакоррекции их активность снижалась до контрольного уровня, свидетельствуя об эффективности тестируемых препаратов антигипоксанта и антиоксидантного действия в восстановлении баланса между аэробными окислительными процессами и анаэробным гликолизом (Schurr A., 2002; Батоцыренова Е.Г. и др., 2018).

Исследование нейротрофических маркеров также оказалось весьма информативным – изменение концентрации показателей нейродеструкции (MBP, S100) и нейропротекции (NSE, мелатонин) в сыворотке крови выявило картину долгосрочных патологических изменений мозга в результате отравления нейротоксикантами, а также возможность их предотвращения препаратами фармакологической коррекции с нейропротекторным действием (Вакау R.A. et al., 1986; Гомазков О.А., 2013). Результаты исследования изменения концентрации нейротрофических маркеров также указывают на патологические изменения в тканях головного мозга отравленных животных. Так, через 1 месяц после острого тяжелого отравления ТН и ФК концентрация нейронспецифической енолазы, маркера всех дифференцированных нейронов, была на 27% ниже контрольных значений, свидетельствуя о возможном нарушении нейронального гликолиза. В этот же период наблюдения концентрация основного белка миелина, фактора нейродеструкции, увеличивалась почти в 3 раза после отравления ТН и на 36% после отравления ФК, что может служить доказательством разрушения миелиновых оболочек нейронов (Чехонин В.П. и др., 2000). Достоверное увеличение концентрации гликопротеина PEDF, обладающего нейропротекторной и нейротрофической активностью, зарегистрировано через 1 месяц после интоксикации, свидетельствует об адаптивной реакции организма на повреждение нервной ткани после отравления нейротоксикантами (Кашуро В.А. и др., 2013).

Решающую роль в выявлении отдаленных последствий отравлений играет оценка двигательной и поведенческой функций (Berger R.P. et al., 2006). Изменения в поведении доказывают наличие скрытой патологии нервной системы, часто не принимаемой во внимание при распространенных бытовых отравлениях (Лисицкий Д.С. и др., 2015). Используя поведенческий и когнитивный тесты, нами было показано положительное влияние исследованных препаратов фармакоррекции для восстановления высших интегративных функций ЦНС в отдаленном периоде после отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом. Изучение поведения лабораторных животных в тесте «открытое поле» через 1 месяц после острого тяжелого отравления ТН выявило уменьшение двигательной активности, а именно снижение горизонтальных перемещений и общей двигательной активности по сравнению с контролем. Также достоверно

уменьшалось число вертикальных стоек, указывая на подавление исследовательской активности (Мамылина Н.В., Павлова В.И., 2013). При отравлении ФК наблюдались аналогичные изменения двигательной и ориентировочно-исследовательской активности. Более выраженное снижение поведенческой активности животных регистрировались через 3 месяца после интоксикации ТН и ФК, что, по-видимому, свидетельствует о глубоком нарушении активности положительных эмоциогенных структур мозга (Саркизова К.Ю. и др., 2002). При исследовании когнитивных функций в тесте «условная реакция пассивного избегания» установлено, что через 1 месяц после острого тяжелого отравления ТН число обученных животных было на 20% и 30% ниже, чем в контрольной группе спустя 2 и 24 часа после обучения. В аналогичном периоде после отравления ФК наблюдалось 30%-ное снижение числа обученных животных по сравнению с контролем через 2 часа после обучения. Аналогичные нарушения когнитивных функций отмечены через 3 месяца после отравления нейротоксикантами. Это свидетельствует о негативных последствиях влияния острых отравлений на процессы консолидации как кратковременной, так и долговременной памяти (Кругликов Р.И., 1981; Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005; Лисицкий Д.С. и др., 2015).

Проведенное экспериментальное исследование показало, что состояние антиоксидантной системы и ПОЛ в эритроцитах отравленных животных отражает истощение резервов данной биохимической системы в других тканях, а поэтому, является информативным при оценке наличия отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами. В связи с тем, что нарушения состояния антиоксидантной системы и ПОЛ в тканях головного мозга занимают важное значение в патогенезе острых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом, наличие сходных изменений в гемолизате эритроцитов приобретает важнейшее диагностическое значение (Кашуро В.А., 2003). Действительно, динамика таких показателей в эритроцитах, как концентрация ВГ, ДК, МДА, активность Г-6-Ф-ДГ, ГР, ГП и ГТ максимально соответствовала динамике этих показателей в тканях головного мозга при острых отравлениях ТН и ФК, а также при фармакологической коррекции.

В ходе исследования была установлена эффективность проводимой фармкоррекции для устранения дисбаланса между про- и антиоксидантной системами; нормализации активности ферментов энергетического обмена и, как следствие, активации окислительного фосфорилирования; устранения нарушений баланса нейротрофических факторов; нормализации двигательной и исследовательской активности животных, улучшения кратковременной и долговременной памяти в отдаленном периоде после острых тяжелых отравлений нейротоксикантами. Обоснована необходимость комплексного изучения показателей антиоксидантной системы и ПОЛ, активности ферментов энергетического обмена, определением концентрации нейротрофических факторов и исследованием поведения для понимания механизмов поражения ЦНС в отдаленном периоде после отравлений нейротоксикантами, а также правильного выбора препаратов фармакологической коррекции.

## ВЫВОДЫ

1. В отдаленном периоде после острых тяжелых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом выявлено выраженное нарушение баланса антиоксидантной системы (достоверное снижение концентрации восстановленного глутатиона до 46% через 1 месяц и снижение активности фермента глутатион-S-трансферазы до 45% через 3 месяца), интенсификация процессов перекисного окисления липидов (достоверное увеличение

концентрации малонового диальдегида до 32% через 3 месяца и диеновых конъюгат до 58% через 1 месяц).

2. Активацию ферментов энергетического обмена (достоверное увеличение активности лактатдегидрогеназы до 47,2% и креатинкиназы до 92,8% через 3 месяца) в отдаленном периоде после острых тяжелых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом можно рассматривать как адаптивную реакцию организма на повышенные потребности в макроэргических соединениях для обеспечения восстановительных процессов в тканях ЦНС.

3. Через 1 месяц после острых тяжелых отравлений тиопенталом натрия и фенилкарбаматом выявлено выраженное нарушение баланса нейротрофических факторов головного мозга (достоверное увеличение концентрации MBP до 2,7 раз и PEDF до 19,4%). Данные изменения указывают на наличие взаимосвязи между нарушением обмена нейротрофических факторов и реализацией отдаленных последствий отравлений нейротоксикантами.

4. Острые тяжелые отравления тиопенталом натрия и фенилкарбаматом приводили в отдаленном периоде к нарушению поведенческих функций. В тесте «Открытое поле» отмечалось нарушение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в обеих временных точках, что свидетельствует о развитии тревожности и стрессированности у животных.

5. Острые тяжелые отравления тиопенталом натрия и фенилкарбаматом приводили в отдаленном периоде к нарушению когнитивных функций. В тесте «Условная реакция пассивного избегания» наблюдалось снижение относительного количества обученных животных через 2 и 24 часа после обучения, что свидетельствует о замедлении процессов обучения и запоминания, нарушении процессов долговременной и кратковременной консолидации памятного следа.

6. Препараты различных фармакологических свойств: цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты, сукциноильное производное мелатонина и белок теплового шока БТШ 70, воздействуя на различные звенья патогенеза отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами (нарушение баланса антиоксидантной системы, активация свободнорадикального окисления, нарушение баланса нейротрофических факторов и энергетического обмена) приводили к снижению степени повреждения антиоксидантной системы, интенсивности перекисного окисления липидов, нормализации обмена нейротрофических факторов.

7. Изменение ряда показателей антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов (внутриклеточный дефицит восстановленного глутатиона, снижение активности глутатион-S-трансферазы, увеличение концентрации диеновых конъюгат и малонового диальдегида), нейротрофических факторов (снижение концентрации NSE и увеличение концентрации MBP), определяемых в крови, отражает состояние этих систем в тканях головного мозга. Эти показатели, определяемые в крови, могут рассматриваться как перспективный лабораторный метод диагностики поражения клеток центральной нервной системы в отдаленном периоде после острых тяжелых отравлений нейротоксикантами.

### **Научно-практические рекомендации**

1. В схему лечения отдаленных последствий острого тяжелого отравления нейротоксикантами рекомендуется включить препараты, обладающие антигипоксическим, нейропротекторным и антиапоптотическим эффектами, улучшающие энергетический обмен в тканях ЦНС.

2. Для подтверждения наличия отдаленных последствий отравления различными нейротоксикантами, а также для оценки эффективности лекарственной терапии рекомендуется определение в крови клинико-лабораторных показателей (концентрация восстановленного глутатиона, активность глутатион-S-трансферазы, концентрация диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, концентрация NSE и MBP).

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективным представляется дальнейшее изучение эффективности препаратов фармакологической коррекции в отдаленном периоде после острых отравлений нейротоксикантами. Оценить эффективность препаратов с помощью изучения изменений морфологической картины в тканях головного мозга, а также уровень маркеров апоптоза каспаз-3,-9, белков bcl-2, p53 с помощью методов иммуногистохимии.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в рецензируемых научных журналах ВАК**

1. Кострова, Т.А. Концентрация нейротрофических факторов в отдаленном периоде после отравления нейротоксикантами в условиях десинхроноза / Т.А. Кострова, К.М. Щепеткова, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро // Курортная медицина. – 2018. – № 3. – С. 51-53.
2. Кострова, Т.А. Исследование сочетанного действия тиопентала натрия и нарушения циркадианных ритмов на поведенческие реакции лабораторных животных / Т.А. Кострова, Д.С. Лисицкий, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро, Е.А. Золотоверхая, К.М. Щепеткова, Е.Х. Жилыева, М.А. Зайцева, Н.В. Лапина, С.В. Степанов // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Том 19. – № 1. – С. 167-181.
3. Кострова, Т.А. Оценка биохимических показателей в тканях головного мозга в крыс в отдаленный период после тяжелого отравления тиопенталом натрия / Т.А. Кострова, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро, В.Б. Долго-Сабуров, С.В. Степанов, Е.А. Золотоверхая, К.М. Щепеткова // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – № 3. – С. 429-436.
4. Кострова, Т.А. Экспериментальная оценка изменений нейротрофических и апоптотических факторов в реализации отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия / Т.А. Кострова // Токсикологический вестник. – 2019. – № 5. – С. 49-53.

### **Другие публикации**

1. Батоцыренова, Е.Г. Изменения антиоксидантной системы при интоксикации тиопенталом натрия в условиях изменения циркадианного ритма / Е.Г. Батоцыренова, Т.А. Кострова, Е.Х. Жилыева // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2016. – № S 1. – С. 189.
2. Батоцыренова, Е.Г. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза / Е.Г. Батоцыренова, Т.А. Кострова, Е.Х. Жилыева, В.А. Кашуро // Всероссийская конференция с международным участием Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. – СПб., 2016. – С. 19-20.
3. Кострова, Т.А. Изменения показателей энергетического обмена и антиоксидантной системы при острой тяжелой интоксикации фенилкарбаматом и тиопенталом натрия в условиях десинхроноза / Т.А. Кострова, Е.Г. Батоцыренова, А.Я. Беспалов, Е.Х. Жилыева, Н.В. Лапина // Сборник материалов IV Всероссийской

научной-практической конференции Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний. – СПб., 2016. – С. 290-292.

4. Кострова, Т.А. Исследование влияния изменения световой периодизации на поведение лабораторных животных в отдаленный период после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия / Т.А. Кострова, Е.Х. Жилыева, Д.С. Лисицкий, Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 36. – № 2. – С. 52-53.

5. Kostrova, T.A. Long-term effects of acute severe poisoning with sodium thiopental on behavioral reactions of laboratory rats under desynchronization conditions / T.A. Kostrova, E.Kh. Zhilyaeva, D.S. Lisitsky, E.G. Batotsyrenova, V.A. Kashuro // Материалы конференции Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии Тезисы докладов. – СПб., 2017. – С. 135.

6. Кострова, Т.А. Изменение показателей антиоксидантной системы и маркеров нейротоксичности в отдаленном периоде после тяжелого отравления фенилкарбаматом / Т.А. Кострова // Человек и его здоровье тезисы XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – СПб., 2018. – С. 213-214.

7. Кострова, Т.А. Влияние синтетического производного мелатонина на показатели антиоксидантной системы в отдаленном периоде после острого отравления тиопенталом натрия / Т.А. Кострова, К.М. Щепеткова, Е.А. Золотоверхая // Сборник трудов III всероссийской научной конференции молодых ученых. Под общей редакцией А.С. Радилова, В.Р. Рембовского. – СПб., 2018. – С. 70-71.

8. Кострова, Т.А. Изменение показателей антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов в отдаленный период после тяжелого отравления тиопенталом натрия / Т.А. Кострова, К.М. Щепеткова // Материалы научно-практической конференции Медико-биологические аспекты химической безопасности, посвященной 70-летию Клинической больницы №85 ФМБА. – СПб., 2018. – С. 183-184.

9. Щепеткова, К.М. Нейротрофические показатели как маркеры отдаленных последствий поражения ЦНС нейротоксикантами / К.М. Щепеткова, Т.А. Кострова // Материалы научно-практической конференции Промышленная медицина: вопросы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, посвященной 70-летию Клинической больницы №85 ФМБА. СПб., 2018. – С. 182-183.

10. Kostrova, T.A. Neurotoxicant effects on antioxidant system indicators and specific neurotrophic factors in the remote period after severe acute poisoning / T.A. Kostrova, K.M. Shchepetkova // Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine. – 2018. – Vol. 2. – N. 2. – С. 73.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат  
 АДФ – аденозиндифосфат  
 АОЗ – антиоксидантная защита  
 АОС – антиоксидантная система  
 АФК – активные формы кислорода  
 БТШ 70 – белок теплового шока  
 ВГ – восстановленный глутатион  
 ГП – глутатионпероксидаза  
 ГР – глутатионредуктаза  
 ГТ – глутатион-S-трансфераза  
 Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа  
 ДК – диеновые конъюгаты  
 Ед. акт./г. – единицы активности/грамм  
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
 МДА – малоновый диальдегид  
 ПОЛ – перекисное окисление липидов  
 СОД – супероксиддисмутаза  
 СРО – свободно-радикальное окисление  
 ТБК – тиобарбитуровая кислота  
 ТН – тиопентал натрия  
 УРПИ – условная реакция пассивного избегания  
 ФК – фенилкарбамат – (2-(диметиламинометил) фениловый эфир  
 диметилкарбаминовой кислоты  
 ЦНС – центральная нервная система  
 BDNF – нейротрофический фактор головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor)  
 GFAP – глиальный фибриллярный кислый протеин (Glial Fibrillary Acidic Protein)  
 KSE-02 – сукциноильное производное мелатонина  
 KZ-03 – цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты  
 MBP – основной белок миелина (Myelin Basic Protein)  
 NSE – нейронспецифическая енолаза (Enolase, Neuron Specific)  
 PEDF – пигментный фактор эпителиального происхождения (Pigment Epithelium Derived Factor)  
 S100 – кальций связывающий белок