

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ  
ИНТАКТНЫХ КРЫС ЛИНИИ SD**

В.А. АНИКИНА\*, Н.Л. ЛАГУНОВА\*\*, Т.И. СУББОТИНА\*\*

\*ФГБОУ ВО «Пуцинский государственный естественно-научный институт»,  
пр. Науки, д. 3, г. Пуцино, Московская обл., 142290, Россия, e-mail: viktoriya.anikina@list.ru  
\*\*ФГБОУ ВО Тульский государственный университет,  
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: dragon.natashka@rambler.ru

**Аннотация.** В данной статье рассматривается проблема патогенеза инсульта и предлагается экспериментальная модель доклинических испытаний лекарственных препаратов. Предлагается совмещение в нейропротекторной терапии фармакологического прерывания как первичных быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, так и отсроченных механизмов гибели нейронов из-за оксидативного стресса. В данной работе проведена фокальная ишемия головного мозга крыс линии SD посредством окклюзии средней мозговой артерии. Изучены нейропротекторные свойства препаратов (*Ms 9a-1*, *L1*, севанол) по определению объема зоны инфаркта. *Ms 9a-1* и *L1* – пептиды-анальгетики для облегчения болевых состояний, обусловленных участием *TRPA1* рецепторов в патологических процессах. Севанол – вещество класса полифенольных соединений, проявляет ингибирующую активность в отношении ионных каналов *ASIC3* и *ASIC1a*. Препарат *Ms1* вместо нейропротекторного показывал обратный эффект, увеличивая зону инфаркта на 23% от контроля. При использовании *L1* было зафиксировано статистически достоверное сокращение зоны поражения на 20%, а введение севанола сокращало зону инфаркта мозга на 37%. Антиоксидантные свойства экспериментальных нейропротекторов определены в сравнении с рутином в реакции их взаимодействия со стабильным свободным радикалом *2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом* (ДФПГ). Наивысшая антиоксидантная активность зарегистрирована у севанола (90%). Эффективная концентрация севанола при взаимодействии с раствором ДФПГ составила 0,01 мг/мл. Антиоксидантная активность оставалась неизменной при увеличении дозы препарата в 2,5 раза, что немаловажно с точки зрения терапевтической безопасности.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, инфаркт, окклюзия, нейропротекторы, *Ms 9a-1*, *L1*, севанол, рутин, ДФПГ, антиоксидантная активность.

**STUDYING THE EFFECTS OF EXPERIMENTAL DRUGS ON THE BRAIN OF INTACT  
RATS SD LINE**

V.A. ANIKINA\*, N.L. LAGUNOVA\*\*, T.I. SUBBOTINA\*\*

\*FSBEI HE "Pushchino State Institute of Natural Sciences",  
Nauki Ave., 3, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia, e-mail: viktoriya.anikina@list.ru  
\*\*FSBEI of HE "Tula State University",  
Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: dragon.natashka@rambler.ru

**Abstract.** This article discusses the problem of stroke pathogenesis and presents an experimental model of pre-clinical trials of drugs. The authors propose a combination of pharmacological interruption of both the primary fast reactions of the glutamate-calcium cascade and the delayed mechanisms of neuronal death due to oxidative stress in neuro-protective therapy. In this study, a focal cerebral ischemia by occlusion of middle cerebral artery in *Sprague-Dawley* rats was carried out. The neuro-protective properties of drugs (*Ms 9a-1*, *L1*, *sevanol*) were studied to determine infarct size. *Ms 9a-1* and *L1* are the peptides-analgesics to relieve painful syndromes caused by *TRPA1* receptors participation in pathological processes. The *Sevanol* is a substance of polyphenolic compounds class shows an inhibitory activity against ion channels *ASIC3* and *ASIC1a*. The drug *Ms1* instead of neuro-protective showed the opposite effect, increasing the infarction zone by 23% of the control. The reduction of the affected area by 20% was recorded statistically reliably with the use of *L1*; and the introduction of *Sevanol* reduced the brain infarction zone by 37%. The antioxidant properties of experimental neuro-protectors were determined in comparison with rutin in the reaction of their interaction with the stable free radical *2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH). The *Sevanol* possesses the highest antioxidant activity (90%). Effective concentration of *Sevanol* engaging with the DPPH solution amounted to 0,01 mg/mL. Antioxidant activity remained unchanged with an increase in the dose of the drug by 2.5 times, which is important from the point of view of therapeutic safety.

**Keywords:** cerebral ischemia, stroke, occlusion, neuro-protectors, *Ms 9a-1*, *L1*, the Sevanol, rutin, *DPPH*, antioxidant activity.

Сосудистые заболевания *головного мозга* (ГМ) являются важной медико-социальной проблемой в развитых и развивающихся странах из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для людей, как старшего и пожилого, так и молодого возраста [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения уже более 15-ти лет инсульт стоит вторым в причинах смерти населения земного шара. В общей сложности с ишемической болезнью сердца, занимающей первое место, инсульт уносит до 15 млн жизней в год [5].

Для борьбы с инсультом необходимо изучать его патогенез. Одним из главных условий является создание экспериментальных моделей, помогающих в разработке новых терапевтических стратегий и доклинических испытаниях лекарственных препаратов. При этом важной проблемой остается приближенность модели к реальной клинической ситуации [3].

Поражение ГМ оценивают с помощью различных методик, наиболее часто упоминаемыми в литературе являются: оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в тесте «открытое поле», оценка неврологического дефицита (тест – хождение по балке, тест с вытягиванием лапы, шкала Гарсия, Бедерсон тест и др.), электрофизиологические методы (электроэнцефалография, реовазография, эхоэнцефалография, ультразвуковое исследование и др.) [4]. Большинство из приведенных методов трудоемки, требуют значительных финансовых затрат и характеризуются низкой повторяемостью. На современном этапе эффективно развивается морфологическая оценка объема *зоны инфаркта* (ЗИ) ГМ крыс [10].

Для исследования патогенеза инсульта и возможностей его предотвращения используют ряд лекарственных препаратов разной этиологии: тромболитики, антикоагулянты и нейропротекторы. Использование тромболитиков и антикоагулянтов, а также гиполипидемических средств, связано с жестким отбором пациентов и риском возникновения осложнений (кровотечение, трансформация ишемического инсульта в геморрагический) [6,12], поэтому сейчас ведется активный поиск нейропротекторных препаратов, оказывающих минимальное количество побочных эффектов, удлиняющих период «терапевтического окна» и уменьшающих очаг поражения ГМ.

Новые нейропротекторные препараты направлены на остановку каскада патобиохимических процессов, происходящих в ответ на ишемию ГМ (глутаматная эксайтотоксичность, ацидоз, оксидативный стресс и др.). Активно разрабатываются блокаторы кальциевых, натриевых, *ASIC (Acid-Sensing Ion Channel)* и *TRPA (Transient Receptor Potential Ankyrin)* каналов, *NMDA (N-метил-D-аспартам)*, *AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты)* рецепторов, а также ведется поиск новых веществ-антиоксидантов и способов стимуляции выработки собственных *антиоксидантов* (АО) [11]. Совмещение в нейропротекторной терапии фармакологического прерывания как первичных быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, так и отсроченных механизмов гибели нейронов из-за оксидативного стресса представляется актуальной задачей.

**Цель работы** – оценить поражение ГМ крыс линии *SD* при использовании экспериментальных препаратов, являющихся агонистами *ASIC* и *TRPA* каналов и исследовать возможные *антиоксидантные свойства* (АОС) этих нейропротекторов.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проводили на самцах белых половозрелых крыс линии *SD (Sprague Dawley)*, массой 320-370 г, на базе лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН под методическим руководством к.б.н Дьяченко И.А. Животные были получены из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, г. Пущино. В экспериментах следовали требованиям утвержденного протокола исследования и стандартным операционным процедурам лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН.

В исследовании использовали следующие вещества: *Ms 9a-1*, *L1* и *севанол*, у которых предположительно могли быть обнаружены нейропротекторные свойства.

*Ms 9a-1* (далее *Ms-1*) – биологически активный пептид из яда морской анемоны *Metridium senile* (рис. 1).

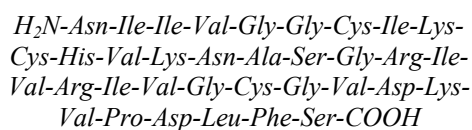


Рис. 1. Структура пептида *Ms-1*

Данный пептид может быть использован как анальгетик для облегчения болевых состояний, обусловленных участием *TRPA1* рецепторов в патологических процессах, таких как: хроническая боль, ком-

плексный местный болевой синдром, невропатическая боль, послеоперационная боль, боль от ревматоидного артрита, висцеральная боль, онкологическая боль, повышенная чувствительность к боли, невралгия, мигрень, диабетическая невропатия, ВИЧ-индуцированная невропатия, повреждения нерва, ишемия, нейродегенерация, инсульт и постинсультные боли, рассеянный склероз и др. [7].

*L1* – пептид, прошедший доклинические испытания в лаборатории ИБХ РАН, г.Москва. Согласно исследованиям на ооцитах с экспрессией генов *TRPA1*, проявляет высокую селективность, ингибируя рецептор. Данные препараты могут исследоваться как нейропротекторы, учитывая мощную стрессовую роль боли, способствующую развитию патологических состояний [8].

*Севанол* – 9,10-диизоцитриловый эфир эпифилловой кислоты, вещество класса полифенольных соединений – лигнанов с фенилдигидронафталиновым скелетом (рис. 2). Для этого класса соединений были обнаружены противораковая, антиоксидантная, противовирусная и противогрибковая функции. Данный препарат был выделен из экстракта чабреца (*Thymus armeniacus*). *Севанол* проявляет ингибирующую активность в отношении ионных каналов *ASIC3* и *ASIC1a*. Каналы локализованы в нейронах ГМ и ответственны за восприятие снижения *pH* в тканях, которое может происходить при накоплении молочной кислоты в связи с усилением анаэробного гликолиза и за развитие гиперчувствительности к механическим стимулам в нейронах периферической НС. В эксперименте с культурой кортикальных нейронов мыши и человека было показано, что активация *ASICs* каналов при действии раствора с низким *pH* приводила к нейрональному повреждению. В моделях ишемии мозга у грызунов введение блокатора *ASIC1a* уменьшало силу инфаркта более чем на 60% [9].

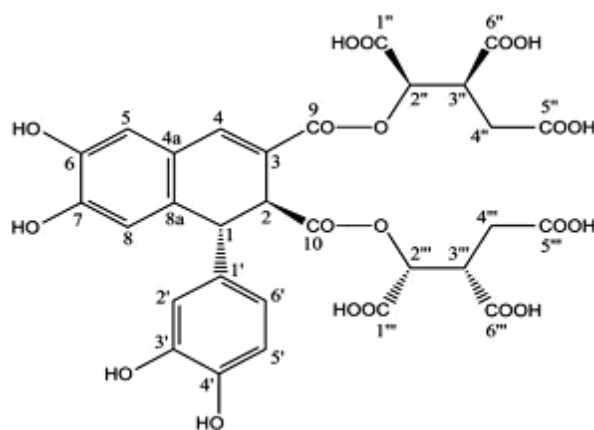


Рис. 2. Структура севанола

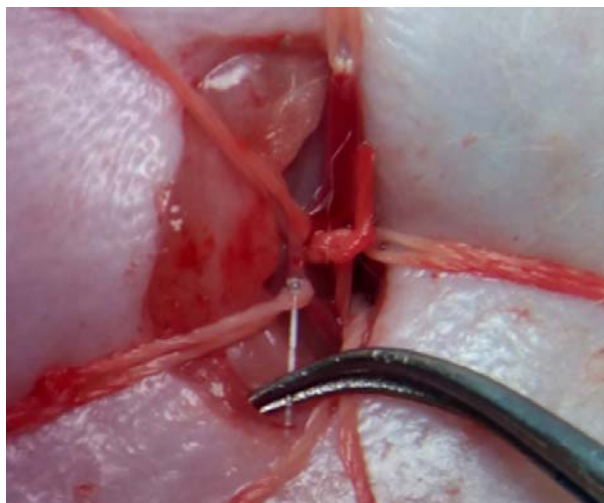


Рис. 3. Введение окклюдера в наружную сонную артерию

Фокальную ишемию ГМ моделировали посредством постоянной внутрисосудистой окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) по методу *Koizumi* в модификации *Longa E.Z.* и *Belaev*, данная методика широко применяется в экспериментальной биологии в исходном либо модифицированном виде [1].

Перед началом хирургической операции животных погружали в наркоз введением внутримышечно «Золетила» (20 мкл на 100г веса животного) в соотношении 1:2 с «Рометаром». На протяжении всей операции регистрировали локальный мозговой кровоток в области височной кости, при помощи флоуметра *PeriFlux System 5000* (Швеция). В момент ОСМА наблюдали резкое понижение кровотока, которое свидетельствует об успешном проведении операции. При неудачном исходе операции животных выводили из эксперимента и подвергали эвтаназии.

Волосы на шее с передней части удаляли, выполняли продольный разрез по срединной линии шеи длиной 2 см. Затем под микроскопом (*OLYMPUS SZ-40*, Япония) выделяли с правой стороны: *общий ствол сонной артерии (ОСА)*, *наружную сонную артерию (НСА)* и *внутреннюю сонную артерию (ВСА)*. Брали все три артерии на свободные лигатуры. Участок НСА брали на две лигатуры недалеко (около 2 мм) от бифуркации. В качестве лигатуры использовали нерассасывающийся шовный материал. На НСА между двух лигатур делали небольшой надрез и вставляли в него окклюдер (рис. 3) опаленным концом вперед (диаметр закругленного кончика составлял  $0,30 \pm 0,05$  мм).

Окклюдер проводили через бифуркацию во ВСА и осторожно проталкивали, ориентируясь по метке, до момента легкого сопротивления. При этом происходила закупорка СМА (рис. 4), которую фиксировали по падению мозгового кровотока на доплерограмме.

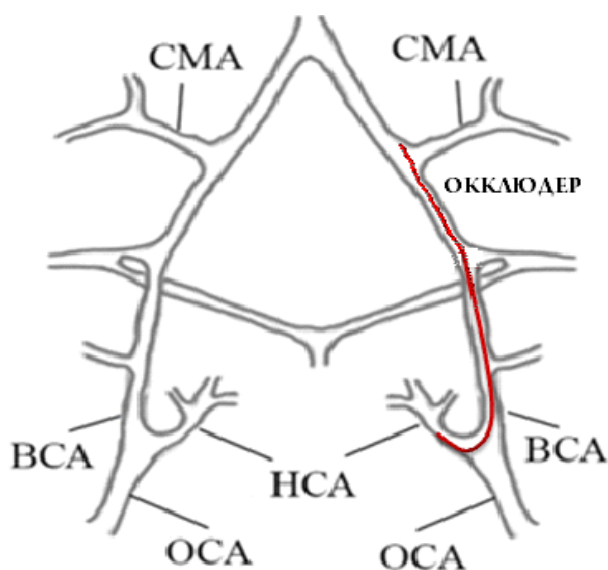


Рис. 4. Механизм ОСМА. ОСА – общая сонная артерия, ВСА и НСА – внутренняя и наружная сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия, закрыта окклюдером

После успешного проведения операции затягивали лигатуры по обе стороны НСА. Через 60 минут после наступления ОСМА [1], через установленный в яремную вену полиэтиленовый катетер вводили физиологический раствор или раствор исследуемого вещества в дозе 1 мл/кг. После 6-ти часовой ОСМА, животных подвергали эвтаназии с помощью установки для усыпления углекислым газом.

Для извлечения ГМ ножницами перерезали позвоночник в области атланта-затылочного сочленения и с помощью костных кусачек Люэра осторожно разрушали черепную коробку и отсекали мозжечок. ГМ отмывали в физиологическом растворе в стерильной чашке Петри, после чего нарезали медицинским скальпелем на 5 фронтальных срезов по 2 мм толщиной. Срезы инкубировали в течение 15 минут в 1% растворе *2,3,5- трифенилтетразолия хлористого (ТТХ) (pH 7,4)* и затем фиксировали 5 минут в 10% формалине. Инкубирование срезов ГМ в р-ре ТТХ позволило определять ЗИ как неокрашенную [10]. ТТХ является метаболическим красителем, и процесс окраски связан с тем, что в здоровой ткани он взаимодействует с компонентами митохондриальной дыхательной цепи и восстанавливается до формазана, окрашивающего неповрежденную ткань в красный цвет, зона некроза при этом остается белой (неокрашенной) (рис. 5).

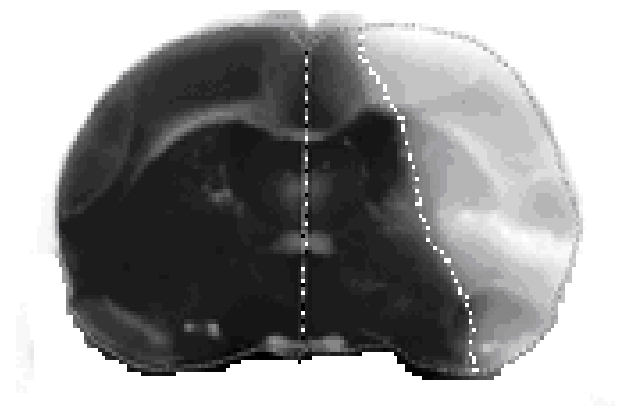


Рис. 5. Срез ГМ после окрашивания ТТХ

Окрашенные срезы раскладывали на белом листе бумаги и сканировали на сканере *HPLaserJet 3055*, после чего изображения импортировали в программу *IrfanView* (версия 4.50) и затем с использованием программы *Reconstruct*, позволяющей на основании серии фотографий срезов препаратов моделировать трехмерную структуру объекта, определяли объем ЗИ и полушарий ГМ крыс.

Определение *антиоксидантной активности* (АОА) препаратов проводили с использованием фотометрии свободного радикала – *1,1-дифенил-2-пикрилгидразила* (ДФПГ) (*Aldrich*). ДФПГ – синтетический азотсодержащий радикал, не димеризуется, устойчив по отношению к кислороду; в растворах фотохимически стабилен [2]. Принцип метода основан на реакции ДФПГ с веществом-антиоксидантом (АН) по схеме:  $ДФПГ^* + АН \rightarrow ДФПГ-Н + А^*$ .

Водно-спиртовой раствор ДФПГ имеет фиолетовое окрашивание, при взаимодействии с АО, способным отдавать протон, происходит восстановление этого радикала, в результате чего наблюдается постепенное исчезновение фиолетовой окраски. Эти свойства позволяют использовать ДФПГ для количественной оценки АОС экспериментальных препаратов.

В работе использовали водно-спиртовой (растворитель – 70% этанол) раствор ДФПГ с концентрацией  $6,5 \times 10^{-5} M$ . Светопоглощение растворов ДФПГ и ДФПГ+экспериментальный препарат определяли в спектральном режиме на СФ-104 (Аквилон, Москва). Максимум поглощения раствора ДФПГ составил  $0,68 \pm 0,02$  опт.ед. при длине волны 525 нм. Результаты представляли как относительную антиоксидантную активность (%).

Экспериментальные данные обрабатывали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых рядов, расчёты результатов проводили в пакете компьютерной программы *MS Excel 2010* и *Sigma Plot 10*.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенных операций нами были отмечены причины, не позволяющие добиться полной ОСМА: анатомически узкий вход в полость черепа; недостаточно глубокое введение окклюдера; несоответствие диаметра СМА и окклюдера; перфорация стенки артерии при введении окклюдера; аномалии развития сосудов (высокая или низкая бифуркация ОСА); разрыв СМА.

Тяжесть церебральной ишемии определяется размерами и локализацией пораженных зон, а также вторичными дисрегуляторными расстройствами, прежде всего прогрессирующим постишемическим отеком. Отек мозга представляет опасность из-за того, что нарушается кровоснабжение, дыхательная функция, повышается внутричерепное давление, наблюдается потеря ориентации, могут отмечаться сбои в работе сердца. Поэтому анализируемыми показателями явились объем зоны инфаркта и *степень отека* (СО) пораженной гемисферы у экспериментальных животных (рис. 6). Для избегания возможного завышения объема некротической ткани вследствие отека, определяли скорректированный объем ЗИ, который рассчитывали в процентах относительно здорового полушария согласно [13]. СО находили как отношение разницы суммарного объема пораженных гемисфер на 5 срезах ГМ и суммарного объема интактных гемисфер к суммарному объему интактных гемисфер, и выражали в процентах.

Объем ЗИ мозга в контрольной группе составил  $22,8 \pm 0,5\%$  от объема пораженной гемисферы. Препарат *MsI* вместо нейропротекторного показывал обратный эффект, увеличивая зону инфаркта на 23% от контроля. При использовании *L1* было зафиксировано статистически достоверное сокращение зоны поражения почти на 20%, а введение севанола сокращало ЗИ мозга на 37%. Таким образом, объем ЗИ при использовании в качестве нейропротекторной терапии севанола и *MsI* отличается практически в 2 раза.

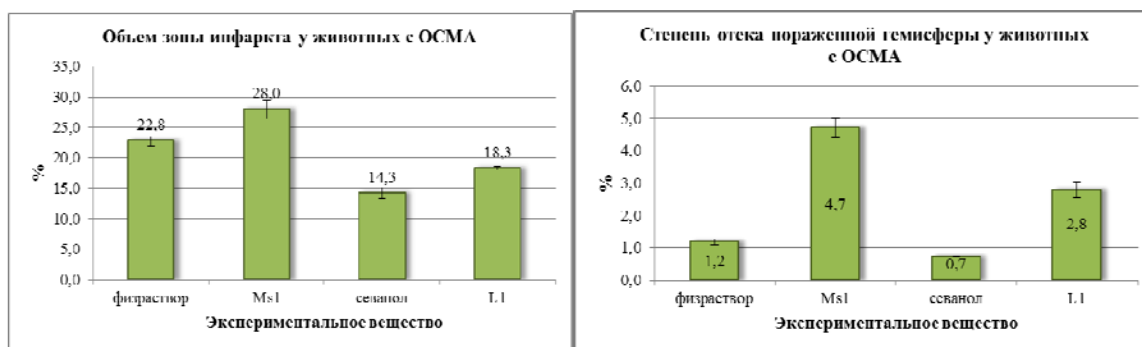


Рис. 6. Объем ЗИ и СО пораженной гемисферы (в %) у животных с ОСМА. Данные представлены в виде ср. значения  $\pm$  доверительный интервал ( $n$  равно 28)

Постишемический отек ГМ является следствием накопления лактата, оказывающего цитотоксическое действие, вызывающего «разрыхление» клеточных мембран, изменение их физико-химических свойств, что вызывает повышение проницаемости нейронов и эндотелия сосудов. После 6-часовой ОСМА во всех группах животных СО была небольшой (не более 5%). В контрольной группе пораженная гемисфера была увеличена на  $1,2 \pm 0,1\%$ . При использовании препаратов *Ms1* и *L1* наблюдали увеличение СО относительно контрольной группы в 4 и 2,5 раза соответственно. При использовании в качестве нейропротектора препарата севанол отмечали статистически достоверное снижение отека с  $1,2 \pm 0,1$  до  $0,70 \pm 0,03\%$ , что может объясняться как ингибированием протонных каналов *ASIC3* и *ASIC1a*, так и инактивацией свободных радикалов, действие которых приводит к увеличению зоны поражения за счет некроза нейроцитов ГМ вследствие активации глутамат-кальциевой эксайтотоксичности. Поэтому следующей задачей стало оценить АОС экспериментальных нейропротекторов.

В качестве вещества сравнения для определения АОА был выбран рутин, являющийся модельным АО [2]. Динамика изменения АОА веществ за 10 мин приведена на рис. 7.

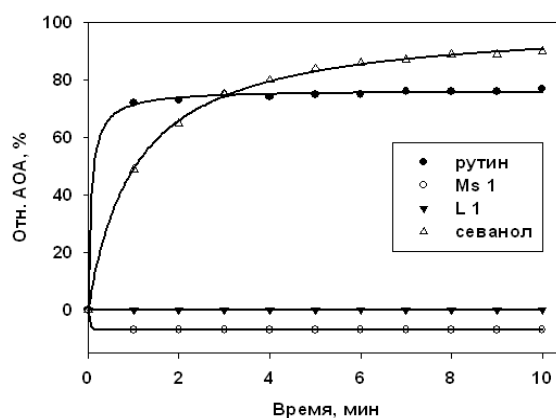


Рис. 7. Изменение АОА экспериментальных веществ за 10 мин ( $n=15$ ). Ошибка среднего составила 3-5%

Относительная АОА рутина достигала максимума на 1 минуте и составляла в среднем 75%, оставаясь в дальнейшем неизменной. При взаимодействии севанола с ДФПГ антиоксидантный эффект отсрочен. АОА севанола на 1 мин была на треть ниже по сравнению с рутином, но к 3-ей минуте показания обоих веществ сравнялись и составили 75%, а на 10-ой минуте АОА севанола была выше на 13%. Наличие АОС у севанола может обеспечить защиту ГМ от действия свободных радикалов, что подтверждают результаты по определению ЗИ (на 37% меньше) и СО мозга (на 42% меньше). АОА *L1* не была обнаружена, тогда как у пептида *Ms1* АОА имела отрицательное значение, в кювете наблюдали изменение окраски раствора ДФПГ до темно-фиолетового. Это может свидетельствовать об образовании дополнительных свободных радикалов. Возможно, именно это при использовании *Ms1* приводило к увеличению ЗИ и СО мозга экспериментальных животных, т.к. накопление свободных радикалов ведет к повреждению митохондрий, прогрессирующему снижению энергии и накоплению АМФ, которые активируют протеинкиназную систему, усугубляя тем самым процессы деструкции клеточных мембран.

Для определения эффективной дозы нейропротектора севанол исследовали АОА препаратов в диапазоне концентраций  $0,1-2,5 \times 10^{-5}$  г/мл в кювете за 1 минуту экспозиции (рис. 8).

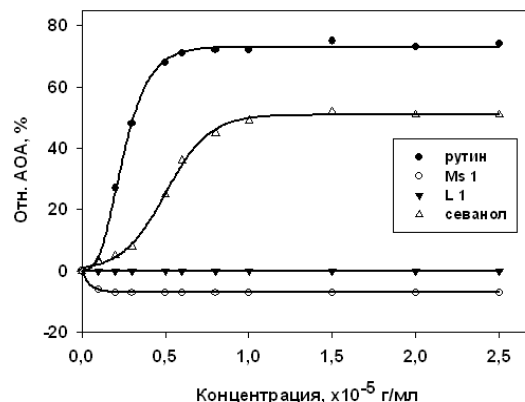


Рис. 8. Зависимость АОА от концентрации экспериментальных веществ за 1 мин ( $n=15$ ).  
Ошибка среднего составила 4-6%

Изменение концентрации препаратов *L1* и *Ms1* не изменило основных тенденций их взаимодействия с модельным радикалом ДФПГ: *L1* не обладает АОС, *Ms1* проявлял прооксидантные свойства во всем диапазоне концентраций. Регрессионный анализ показал, что полученные зависимости АОА от концентрации рутина и севанола имеют сигмоидальный вид и аппроксимируются с высокими коэффициентами смешанной корреляции ( $R^2 > 0,999$ ) трехпараметрическим уравнением Хилла. Кривые дозозависимости для севанола и рутина как модельного АО отличаются по  $ED_{50}$ ,  $E_{max}$  и коэффициенту Хилла. Коэффициент Хилла больше 1 у обоих веществ ( $2,4 \pm 0,1$  и  $1,80 \pm 0,07$  соответственно), что говорит о положительном кооперативном эффекте их взаимодействия с радикалами.

Эффективной концентрацией препарата с АОС считается концентрация, необходимая для проявления им 50% АОА. Для севанола эффективная концентрация составила  $1 \times 10^{-5}$  г/мл (0,01 мг/мл) и соответствовала его максимальной АОА за минуту экспозиции, оставаясь неизменной при увеличении дозы препарата в 2,5 раза, что немаловажно с точки зрения терапевтической безопасности. Согласно протоколу эксперимента, концентрация вещества при введении из расчета на  $22 \pm 3$  мл крови самца крысы составляла  $2 \times 10^{-5}$  г/мл (0,02 мг/мл). Т.к. севанол в этой концентрации проявлял максимальные АОС, этим и можно объяснить положительную тенденцию уменьшения ишемического поражения ГМ при применении этого препарата сочетанным ингибированием протонных каналов *ASIC3* и *ASIC1a* и антиоксидантным эффектом.

*Авторы выражают признательность сотрудникам Лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН г. Пущино и лично её руководителю, д.б.н., профессору Мурашеву Аркадию Николаевичу, за помощь в проведении настоящего исследования*

#### Литература

1. Бакулин Д.А. Оклюзия средней мозговой артерии у крыс линии Wistar с экспериментальным сахарным диабетом: выбор оптимальной продолжительности ишемии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №11. С. 1040–1043.
2. Бриленок Н.С., Вершинин В.И., Бахарева М.В. Оценка антиоксидантной активности полифенолов по методу FRAP в присутствии комплексантов // Аналитика и контроль. 2016. Т.20, №3. С. 209–217.
3. Васильев И.А., Ступак В.В., Черных В.А., Зайдман А.М. Экспериментальные модели сосудистых поражений головного мозга (обзор литературы) // Успехи современного естествознания. 2015. № 1 (часть 3). С. 366–369.
4. Дайнеко А.С., Шмонин А.А., Шумеева А.В. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. СПбМУ. 2014. Т.3, №1(49). С. 68–78.
5. Зиганшина Л.Е., Абакумова Т.Р. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта // Вестник РАМН. 2013. №1. С. 21–29.
6. Мишкин И.А. Дислипидемия и артериальная гипертензия как факторы риска при ишемическом и геморрагическом инсульте у молодых пациентов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-11.pdf> (дата обращения: 27.11.2017). DOI:10.12737/article\_5a1f9d166a0732.22668830.

7. Мошарова И.В., Козлов С.А., Мурашёв А.Н., Андреев Я.А., Королькова Ю.В., Гришин Е.В., Логашина Ю.А. Анальгетический пептид из морской анемоны: пат. Российская Федерация, ИБХ РАН, №2614759; заявл. 12.02.2016; опубл. 29.03.17. 19 с.
8. Никогосян С.М., Морозов А.Н., Вечеркина Ж.В., Плешакова Д.О., Корецкая И.В. Анализ возникновения послеоперационного болевого синдрома при лечении острых осложненных форм кариозных поражений (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №3. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-4.pdf> (дата обращения: 17.05.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16036.
9. Осмаков Д.И., Андреев Я.А., Козлов С.А. Кислоточувствительные рецепторы и их модуляторы // Успехи биологической химии. 2014. Т.54. С. 231–266.
10. Трофименко А.И., Каде А.Х., Занин С.А. Визуализация очага ишемии головного мозга у крысы тетразолиевым методом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №5. С. 99.
11. Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А., Кусакин А.Ю. Современный взгляд на патогенез и интенсивную терапию острой церебральной ишемии // Архивь внутренней медицины. 2012. №3(5). С. 29–33.
12. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антиромботической терапии / Под ред. Суслиной З.А. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. 72 с.
13. Brait V.H., Jackman K.A., Walduck A.K. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T-lymphocytes, and Nox2-derived superoxide // J Cereb Blood Flow Metab. 2010. V.30, №7. P. 1306–1317.

#### References

1. Bakulin DA. Okkluzija srednej mozgovoj arterii u krys linii Wistar s jeksperimental'nym saharnym diabetom: vybor optimal'noj prodolzhitel'nosti ishemii [Occlusion of the middle cerebral artery in Wistar rats with experimental diabetes mellitus: the choice of the optimal duration of ischemia]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2016;11:1040-3. Russian.
2. Brilenok NS, Vershinin VI, Bahareva MV. Ocenka antioksidantnoj aktivnosti polifenolov po metodu FRAP v prisutstvii kompleksantov [Evaluation of the antioxidant activity of polyphenols by the FRAP method in the presence of complexants]. Analitika i kontrol'. 2016;20(3):209-17. Russian.
3. Vasil'ev IA, Stupak VV, Chernyh VA, Zajdman AM. Jeksperimental'nye modeli sosudi-styh porazhenij golovnogogo mozga (obzor literatury) [Experimental models of vascular lesions of the brain (literature review)]. Uspеhi sovremennogo estestvoznanija. 2015;1(3):366-9. Russian.
4. Dajneko AS, Shmonin AA, Shumeeva AV. Metody ocenki nevrologicheskogo deficita u krys posle 30-minutnoj fokal'noj ishemii mozga na rannih i pozdnyh strokakh postishemicheskogo perioda. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция [Methods for assessing neurologic deficit in rats after a 30-minute focal cerebral ischemia in the early and late periods of the post-ischemic period]. SPbMU. 2014;3(49):68-78. Russian.
5. Ziganshina LE, Abakumova TR. Cerebrolizin v lechenii ostrogo ishemicheskogo insulta [Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke]. Vestnik RAMN. 2013;1:21-9. Russian.
6. Mishkin IA. Dislipidemija i arterial'naja gipertenzija kak faktory riska pri ishemicheskom i gemorragicheskom insulte u molodyh pacientov [Dyslipidemia and arterial hypertension as risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke in young patients]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Nov 27];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-11.pdf>. DOI:10.12737/article\_5a1f9d166a0732.22668830.
7. Mosharova IV, Kozlov SA, Murashjov AN, Andreev JaA, Korol'kova JuV, Grishin EV, Logashina JA. Anal'geticheskij peptid iz morskoj anemony [Analgesic peptide from sea anemone]: pat. Rossijskaja Federacija, IBH РАН, №2614759; zajavl. 12.02.2016; opubl. 29.03.17. 19c. Russian.
8. Nikogosjan SM, Morozov AN, Veчеркина ZhV, Pleshakova DO, Koreckaja IV. Analiz vozникovenija posleope-racionnogo boleвого sindroma pri lechenii ostryh oslozhnennyh form kari-oznyh porazhenij (obzor literatury) [Analysis of the occurrence of postoperative pain syndrome in the treatment of acute complicated forms of caries lesions (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 May 17];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16036.
9. Osmakov DI, Andreev JaA, Kozlov SA. Kislotochuvstvitel'nye receptory i ih modu-ljatory [Acid-sensitive receptors and their modulators]. Uspеhi biologicheskoy himii. 2014;54:231-66. Russian.
10. Trofimenko AI, Kade AH, Zanin SA. Vizualizacija ochaga ishemii golovnogogo mozga u krysny tetrazolievym metodom [Visualization of the brain ischemia focus in the rat by the tetrazolium method]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2013;5:99. Russian.



11. Firsov AA, Smirnov MV, Usanova TA, Kusakin AJu. Sovremennyy vzgljad na patogenez i intensivnuju terapiju ostroj cerebral'noj ishemii [Modern view on the pathogenesis and intensive therapy of acute cerebral ischemia]. Arhiv vnutrennej mediciny. 2012;3(5):29-33. Russian.

12. Fonjakin AV, Geraskina LA. Profilaktika ishemicheskogo insul'ta. Rekomendacii po antitromboticheskoj terapii [Prevention of ischemic stroke. Recommendations for antithrombotic therapy]. Pod red. Suslinoj ZA. Moscow: IMA-PRESS; 2014. Russian.

13. Brait VH, Jackman KA, Walduck AK. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T-lymphocytes, and Nox2-derived superoxide. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30(7):1306-17.

---

**Библиографическая ссылка:**

Аникина В.А., Лагунова Н.Л., Субботина Т.И. Изучение влияния экспериментальных препаратов на головной мозг интактных крыс линии *sd* // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-5.pdf> (дата обращения: 03.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16421.\*

**Bibliographic reference:**

Anikina VA, Lagunova NL, Subbotina TI. Izuchenie vlijanija jeksperimental'nyh preparatov na golovnoj mozg intaktnyh krys linii *sd* [Studying the effects of experimental drugs on the brain of intact rats *sd* line]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 June 03];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16421.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>