ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ВЛИЯНИЕ ГЛУФИМЕТА НА ОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ, ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА И ГОЛОВНОГО МОЗГА, АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СТРЕССИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

В. Н. Перфилова, Т. А. Попова, И. И. Прокофьев, О. В. Островский, Е. А. Музыко, И. Н. Тюренков[1]

В работе показано, что иммобилизационно-болевое стрессорное воздействие приводит к интенсификации процессов перекисного окисления липидов, которая выражается в увеличении концентрации первичных и вторичных продуктов и снижении активности антиоксидантных ферментов в митохондриях сердца и головного мозга крыс, что сопровождается разобщением процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, ослаблением антитромботической и вазодилатирующей функции эндотелия. Производное глутаминовой кислоты — глуфимет (29 мг/кг внутрибрюшинно за 10 мин до стрессирования) ограничивает стрессорные повреждения митохондрий сердца и мозга, на что указывает снижение уровня диеновых конъюгатов, дикетонов и малонового диальдегида и повышение активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, увеличение сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, нормализация артериального давления и гемостаза по сравнению с показателями контрольной группы стрессированных животных.

Ключевые слова: иммобилизационно-болевой стресс; глуфимет; митохондриальная дисфункция; перекисное окисление липидов; артериальное давление; гемостаз.

ВВЕДЕНИЕ

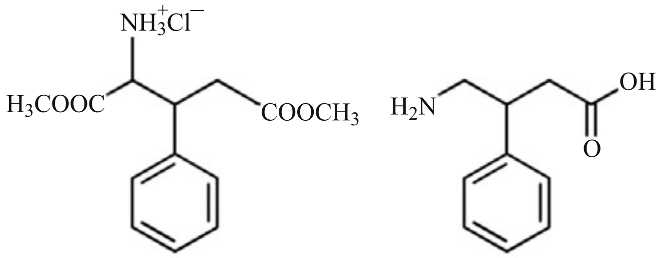
В развитии клеточных повреждений различных органов и тканей при стресс-реакции одну из главных ролей играет чрезмерная активация стресс-реализующих систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой. Глюкокортикоиды и катехоламины, образующиеся при этом в больших количествах, способствуют увеличению скорости реакций метаболизма, что приводит к усилению образования супероксид-аниона ($O_2^{\bullet-}$) через I и III комплексы цепи переноса электронов (ЦПЭ). Развивающийся оксидативный стресс способствует дальнейшему нарушению функционирования молекулярных структур митохондрий. Супероксид-анионы повреждают комплексы I и II ЦПЭ с образованием свободного гидроксил-радикала ($OH^{\bullet}$). Из супероксид-аниона также образуется пероксид водорода (H_2O_2) [12, 19].

В свою очередь, стресс-индуцированное образование активных форм кислорода (АФК) может способствовать эндотелиальной дисфункции, которая является этиологическим фактором артериальной гипертензии и внутрисосудистых тромбозов [14, 16, 18].

Ввиду этого, актуальным остается поиск веществ, ограничивающих негативное влияние стресс-реакции на функцию митохондрий и предотвращающих развитие окислительного стресса и повреждение органов и тканей. Среди таких соединений несомненный интерес представляют производные глутаминовой кислоты. Глутамат известен как главный возбуждающий нейромедиатор ЦНС, но в ГАМК-ергических нейронах он является предшественником ГАМК — медиатора одной из наиболее мощных стресс-лимитирующих систем. Кроме того, известно о тесном функциональном взаимодействии глутамат- и NO-ергических систем. Показано, например, что стимуляция L-глутаматом NMDA-рецепторов в вентральном гиппокампе способствует увеличению синтеза NO, что приводит к активации гуанилатциклазы и снижению артериального давления (АД) [17]. NMDA-рецепторы и NO система ядра ложа терминальной полоски, взаимодействуя межу собой, ингибируют брадикардические барорефлекторные ответы [11]. Снижение уровня NO в коре головного мозга и гиппокампе приводит к преобладанию возбуждающих процессов, что, вероятно, связано с гиперактивностью NMDA-рецепторов, вызванной отсутствием NO-опосредованного модулирующего действия [13].

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение влияния производного глутаминовой кислоты — глуфимета на функционирование оксидантной

[1] Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, ул. Павших Борцов, 1.



Глуфимет Фенибут

Рис. 1. Структурные формулы глуфимета и фенибута.

системы, дыхание митохондрий сердца и головного мозга, АД и гемостаз у стрессированных животных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 32 белых беспородных крысах самках массой 200 – 250 г, находящихся во время стрессирования в стадии диэструса. Животные были получены из ФГУП “Питомник лабораторных животных Рапполово” (Ленинградская область) и содержались в условиях вивария ВолгГМУ. Уход за ними осуществляли согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-53434 – 2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”, международных рекомендаций “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях” (The European Convention, 1986). Протокол экспериментального исследования одобрен Региональным независимым этическим комитетом (ГУ Волгоградский медицинский научный центр) (протокол № 198 – 2014 от 25.04.2014 г.).

Было сформировано 4 группы по 8 животных в каждой: 1 — группа позитивного контроля (интактные крысы); 2 — группа негативного контроля — стрессированные самки, получавшие 0,9 % раствор хлорида натрия (0,1 мл/100 г массы крысы) в аналогичном с животными опытных групп режиме; 3 и 4 — опытные группы, в которых животным соответственно вводили внутрибрюшинно за 10 мин до стрессирования производное глутаминовой кислоты — глуфимет в дозе 29 мг/кг и препарат сравнения фенибут в дозе 50 мг/кг. По данным наших предыдущих исследований в этих дозах вещества наиболее эффективны [7]. Оба соединения синтезированы на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена, в исследовании использовали порошок этих веществ, растворенный в 0,9 % растворе хлорида натрия, вводили 0,1 мл полученного раствора на 100 г массы животного (рис. 1).

Иммобилизационно-болевой стресс моделировали путем подвешивания крысы за дорсальную кожную шейную складку на 24 ч [3]. У всех животных до и после подвешивания регистрировали среднее артериальное давление (срАД) с помощью прибора для неинвазивного измерения Kent Scientific Corporation (Канада).

Забор крови для определения показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза и агрегации тромбоцитов у всех групп животных проводили из брюшного отдела аорты. Кровь стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 (4,5 мл:0,5 мл). Определение показателей гемостаза осуществляли на программируемом оптико-механическом коагулометре Минилаб 701 с использованием наборов для определения протромбинового времени (ПВ), фибриногена (ФГ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (производство НПО РЕНАМ, Россия). Агрегацию тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе научно-производственной фирмы “Биола” (Москва, Россия) по методу Born G. в модификации Габбасова З. А. и соавт. [1]. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ (“Reanal”, Венгрия) в конечной концентрации 5 мкМ.

После забора крови животных декапитировали, извлекали сердце и головной мозг, промывали их ледяным физиологическим раствором и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера. Полученные гомогенаты органов центрифугировали 10 мин (с охлаждением) при 600 g для осаждения дебриса и неразрушенных клеток. Надосадочную жидкость вновь центрифугировали 20 мин на максимальной скорости (8000 g). Полученный осадок ресуспендировали и использовали в качестве митохондриальной фракции [15], в которой полярографическим методом с помощью электрода Кларка прибором Эконикс “Эксперт-01” (Эконика, Россия) определяли интенсивность дыхания при введении различных субстратов (сукцината, малата), а также продукты перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов. Концентрацию белка определяли с использованием коммерческого набора “Pierce™ BCA Protein Assay Kit” (Thermo Scientific, США).

Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов и дикетонов выражали в единицах оптической плотности по модифицированной методике Placer Z [10]. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по методу И. Д. Стальной [8]. Активность глутатионпероксидазы (ГлП) оценивали по убыли восстановленного глутатиона в реакции с 5,5’-дитио-бис-(2-нитробензойной кислотой), каталазы — по методике, основанной на способности пероксида водорода образовывать окрашенный комплекс с молибдатом аммония [4, 6]. Суммарную активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина [5].

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 6.0 с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для парных сравнений, с поправкой Бонферрони — для множественных, а также непараметрического критерия Крускела —

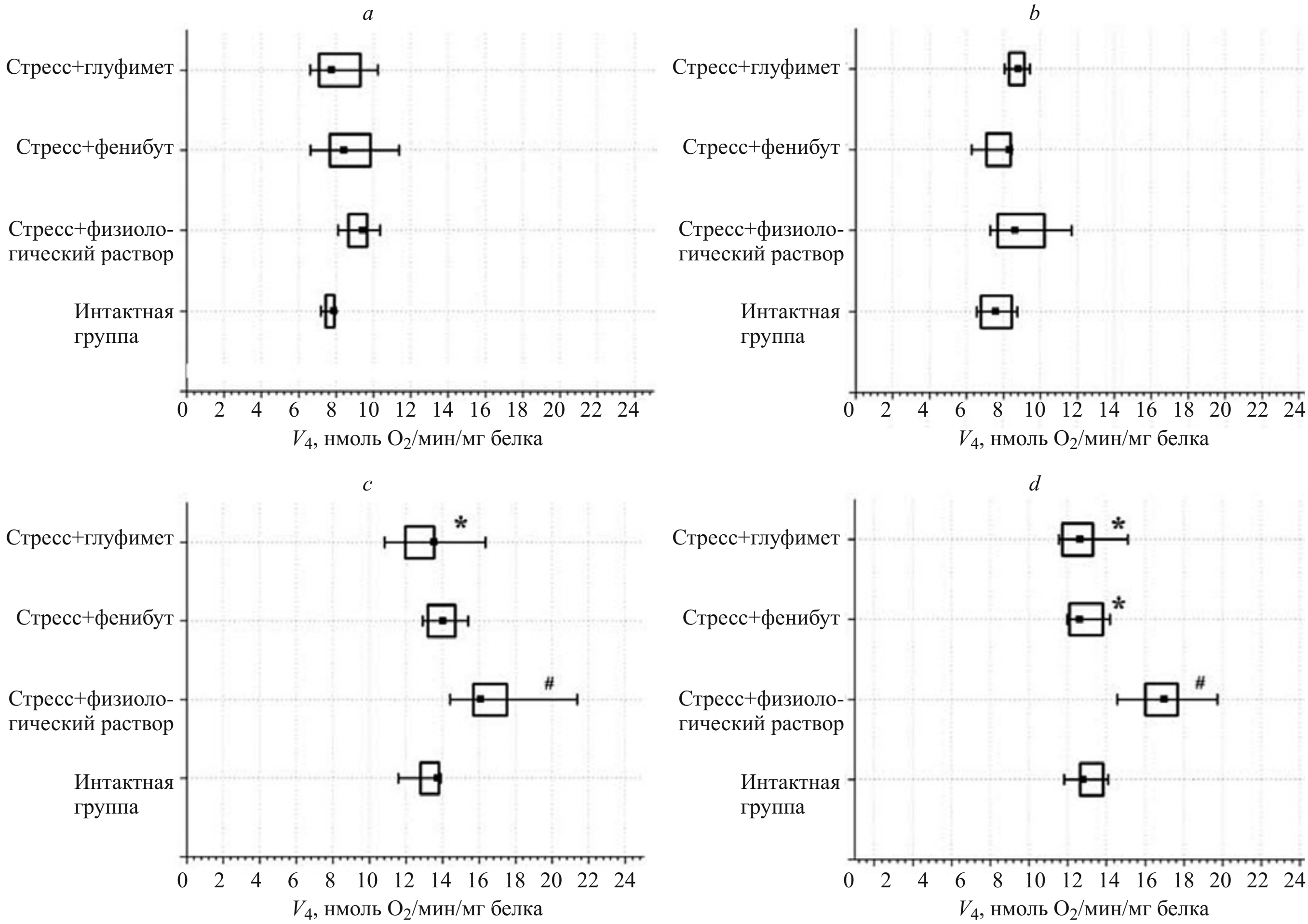


Рис. 2. Нестимулированная скорость поглощения кислорода (V_4) митохондриями мозга и сердца крыс разных групп.

На графике представлены медианы показателей базальной скорости поглощения кислорода с указанием границ интерквартильного размаха и границ диапазона, включающего 90 % значений. Измерения проводились при использовании малата/глутамата (*a*, *c*) и сукцината (*b*, *d*) в качестве субстратов для дыхательной цепи в митохондриях мозга (*a*, *b*) и сердца (*c*, *d*).

Изменения статистически достоверны по критерию Крускела — Уоллиса с пост-хоком Данна для множественного сравнения, $p \le 0{,}05$: # относительно интактных животных; * относительно группы стрессированных животных.

Уоллиса с пост-хок тестом Данна. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро — Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стрессорное воздействие способствовало увеличению концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ в митохондриях сердца и мозга животных, по сравнению с аналогичными параметрами интактных самок. У крыс, получавших исследуемые соединения, уровень диеновых конъюгатов (ДК), МДА и дикетонов в сердце и мозге достоверно снижался (табл. 1).

В результате иммобилизационно-болевого воздействия активность антиоксидантных ферментов была достоверно ниже относительно показателей крыс группы позитивного контроля. Исключение составляет активность каталазы в митохондриях мозга — у животных всех групп она оставалась без изменения. У стрессированных самок, получавших глуфимет и фенибут, активность каталазы, ГлП и СОД увеличивалась, по сравнению с аналогичными параметрами крыс группы негативного контроля (табл. 1).

Установлено, что иммобилизационно-болевой стресс вызывает у животных контрольной группы изменения дыхательной функции митохондрий: увеличение на 20 % скорости поглощения кислорода митохондриями в отсутствие АДФ (состояние V_4 по Чансу) в мозге (рис. 2), а после добавления АДФ (состояние V_3 по Чансу) — снижение на 8,5 % при использовании сукцината, по сравнению с показателями интактных крыс (рис. 3), в результате чего коэффициент дыхательного контроля (отношение V_3/V_4) достоверно уменьшался на 22 % для малата и на 17,5 % для сукцината ($p \le 0{,}05$) (рис. 4). В митохондриях сердца изменения интенсивности дыхания у стрессированных самок контрольной группы были еще более выражены. Так, скорость поглощения кислорода в состоянии V_4 при окислении малата достоверно повышалась на 29 % ($p \le 0{,}05$), при окислении сукцината — на 30 %

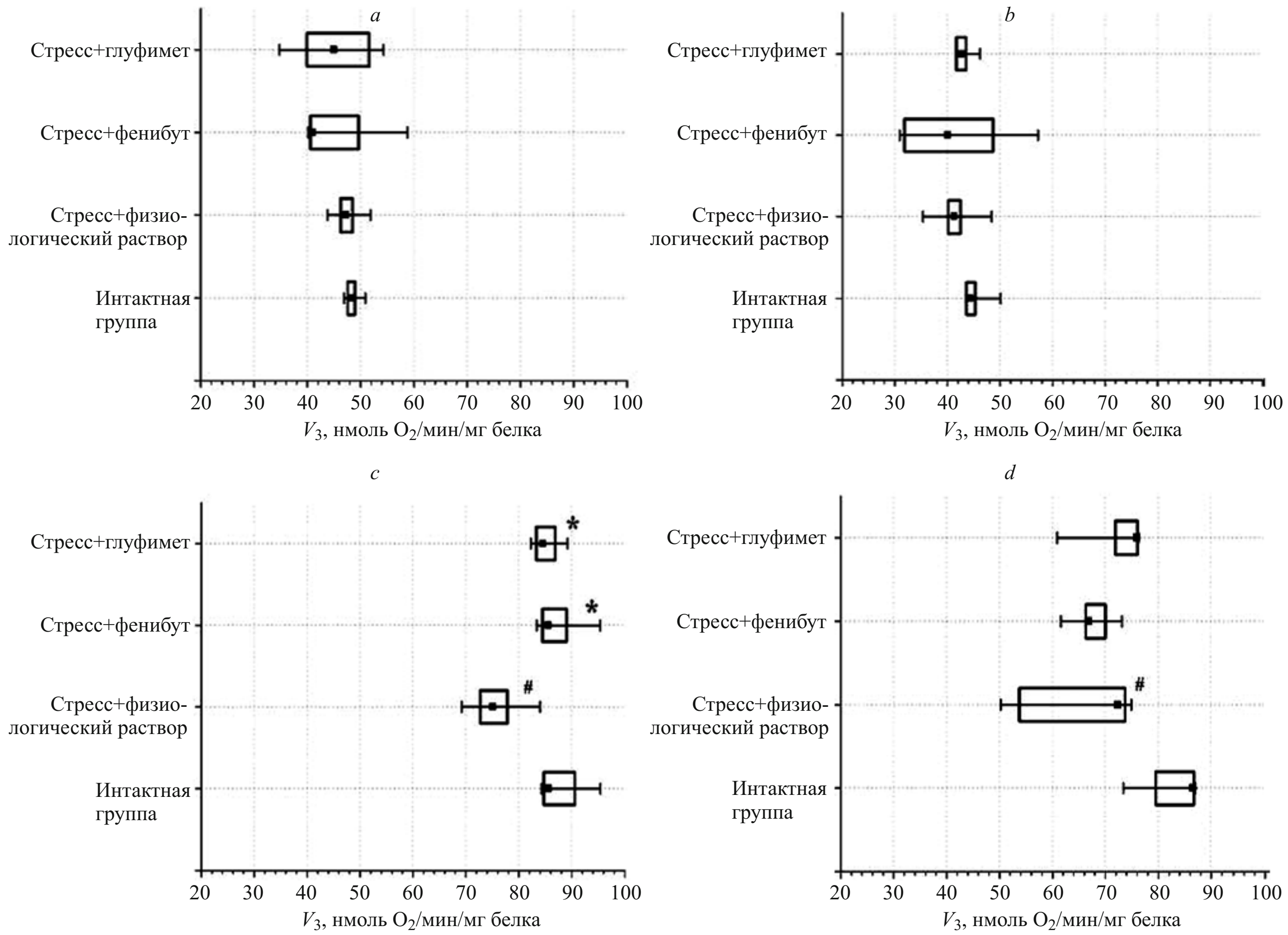


Рис. 3. Скорость поглощения кислорода митохондриями мозга и сердца крыс разных групп после добавления АДФ (V_3).

На графике представлены медианы показателей стимулированной скорости поглощения кислорода с указанием границ интерквартильного размаха и границ диапазона, включающего 90 % значений. Измерения проводились при использовании малата/глутамата (a, c) и сукцината (b, d) в качестве субстратов для дыхательной цепи, в митохондриях мозга (*a*, *b*) и сердца (*c*, *d*).
Изменения статистически достоверны по критерию Крускела — Уоллиса для множественного сравнения, $p \leq 0{,}05$: # относительно интактных животных; * относительно группы стрессированных животных.

($p \leq 0{,}05$), стимулированная АДФ скорость (V_3) соответственно снижалась на 14 и 21 % ($p \leq 0{,}05$), дыхательный контроль был меньше на 36 и 29 % ($p \leq 0{,}05$), по сравнению с показателями животных группы позитивного контроля (рис. 2 – 4).

Глуфимет и фенибут ограничивали повреждающее действие стресса на митохондрии. Интенсивность дыхания митохондрий сердца в состоянии V_4 при окислении малата достоверно снижалась на 22 % при введении глуфимета ($p \leq 0{,}05$), по сравнению с показателем контрольной группы стрессированных крыс, а при окислении сукцината достоверное уменьшение данного параметра наблюдалось для обоих соединений (на 23,85 % для фенибута и на 24,3 % для глуфимета, $p \leq 0{,}05$) (рис. 2). В состоянии V_3 скорость утилизации кислорода в группах, получавших фенибут и глуфимет, была достоверно выше на 15,8 и 12,3 % ($p \leq 0{,}05$), чем у самок группы негативного контроля, но только при использовании малата (рис. 3). В результате коэффициент дыхательного контроля на фоне введения фенибута оказался выше на 34,8 % для малата и на 42,7 % для сукцината ($p \leq 0{,}05$) (рис. 4). У животных, получавших глуфимет, также наблюдалось увеличение коэффициента дыхательного контроля на 45,7 % для малата и на 40,3 % для сукцината ($p \leq 0{,}05$). Влияние данных соединений на функциональную активность митохондрий мозга стрессированных животных менее значительно, но можно отметить, что дыхательный контроль в группе, получавшей глуфимет, был достоверно на 22 % ($p \leq 0{,}05$) выше, по сравнению с аналогичным параметром группы самок, получавших физиологический раствор.

Степень агрегации тромбоцитов и концентрация фибриногена у стрессированных животных были выше, по сравнению с аналогичными параметрами крыс группы позитивного контроля ($p \leq 0{,}05$), АЧТВ и

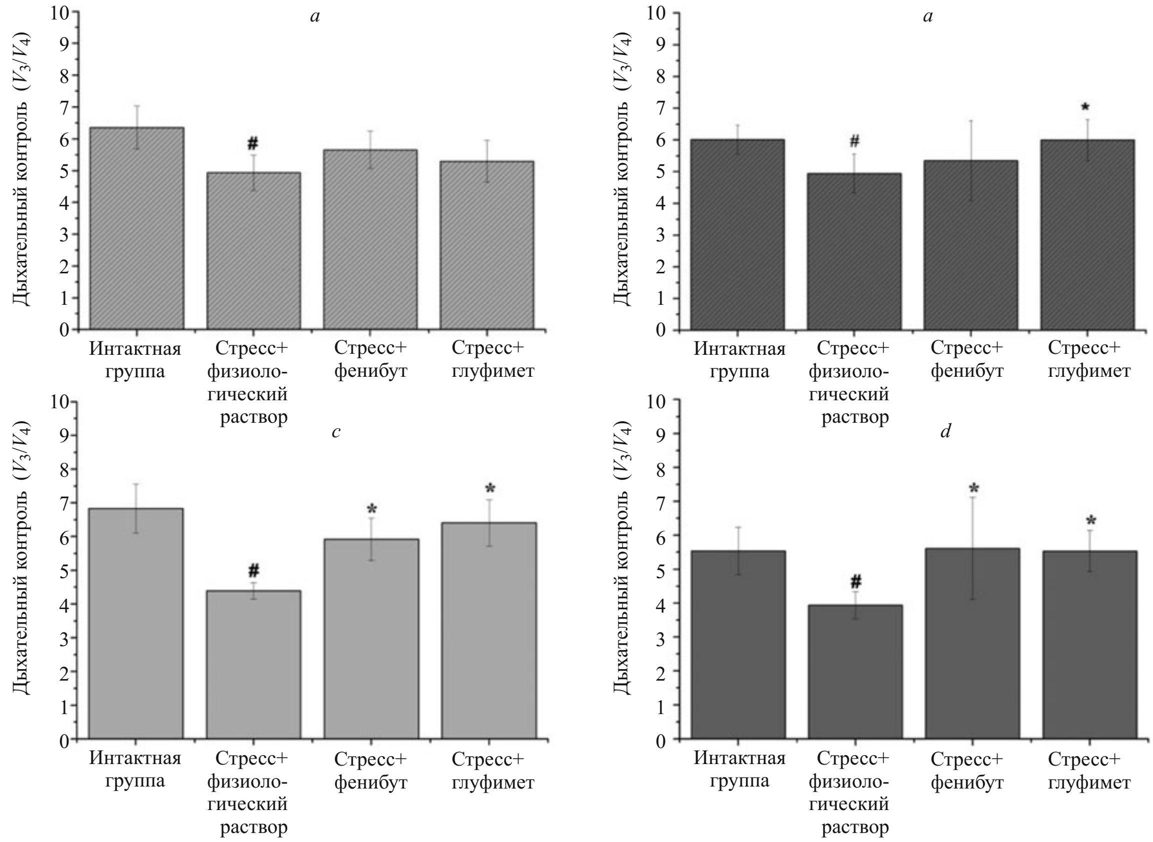


Рис. 4. Значения дыхательного контроля (V_3/V_4) в митохондриях сердца и мозга стрессированных крыс (M ± σ).

Поглощение кислорода регистрировали в присутствии субстратов малат/глутамат (*a*, *c*) и сукцинат (*b*, *d*), в митохондриях мозга (*a*, *b*) и сердца (*c*, *d*). Изменения статистически достоверны по критерию Крускела — Уоллиса для множественного сравнения, $p \leq 0{,}05$: # относительно интактных животных; * относительно группы стрессированных животных.

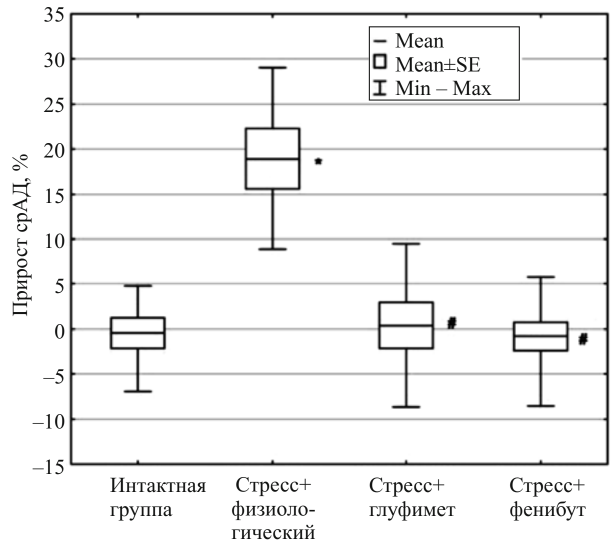


Рис. 5. Влияние глуфимета и фенибута на срАД стрессированных животных.

* Изменения достоверны относительно интактных животных (*t*-критерий Стьюдента, $p \leq 0{,}05$);
# изменения достоверны относительно контрольной группы стрессированных крыс (*t*-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, $p \leq 0{,}05$).

ПВ укорачивались ($p \leq 0{,}05$). Под влиянием препаратов на фоне стресса степень агрегации тромбоцитов снижалась, АЧТВ и ПВ увеличивались, а уровень фибриногена уменьшался, по сравнению с показателями интактных животных контрольной группы (табл. 2).

Уровень срАД у животных группы позитивного контроля существенно не изменялся. У 5 из 8 стрессированных самок, получавших физиологический раствор, прирост его составил 18,9 % относительно такового интактных крыс ($p \leq 0{,}05$); у 3 из 8 — уровень АД снижался к 24 ч иммобилизации. Показатель значимо не изменялся в группах животных, которым вводили исследуемые соединения (рис. 5).

Таким образом, стрессорное воздействие приводит к усилению нестимулированной скорости дыхания митохондрий как в сердце, так и в головном мозге, которое не сопровождается увеличением скорости утилизации кислорода после добавления АДФ, что свидетельствует о разобщении процессов дыхания и окислительного фосфорилирования. Вероятно, развитию дисфункции митохондрий способствует повреждение компонентов дыхательной цепи активными формами кислорода, образование которых возрастает при интенсификации дыхания [2, 20], что подтверждается увеличением концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижением активности антиоксидантных ферментов в митохондриях сердца и мозга по сравнению с аналогичными показателями интактных животных. Развивающийся окислительный стресс приводит к нарушению функционирования эндотелия сосудов и, очевидно вследствие этого, к изменению его антитромбогенного потенциала на протромбогенный, вазодилатации на вазоконстрикцию, что выражается в укорочении АЧТВ и ПВ, повышении уровня фибриногена и степени агрегации тромбоцитов, увеличении срАД [14].

Таблица 1. **Влияние глуфимета и фенибута на концентрацию продуктов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в митохондриях сердца и мозга стрессированных животных (M ± σ)**

Исследуемый показатель	Орган	Группа животных			
		Интактная	Стресс + физиологический раствор	Стресс + глуфимет	Стресс + фенибут
МДА, ммоль/мг белка	Сердце	7,11 ± 1,79	9,30 ± 0,79* (30,8 %)	7,90 ± 0,84# (– 15,0 %)	8,31 ± 0,48 (– 10,6 %)
	Мозг	12,59 ± 1,75	17,30 ± 1,11* (37,4 %)	12,72 ± 2,16# (– 26,5 %)	11,06 ± 2,48# (– 36,1 %)
Диеновые конъюгаты, D_{233}/мг белка	Сердце	2,78 ± 0,22	3,14 ± 0,18* (12,9 %)	2,51 ± 0,30# (– 20,1 %)	2,85 ± 0,12 (– 9,2 %)
	Мозг	2,10 ± 0,18	2,48 ± 0,23* (18,1 %)	2,05 ± 0,23# (– 17,3 %)	1,67 ± 0,22# (– 32,7 %)
Дикетоны, D_{278}/мг белка	Сердце	0,75 ± 0,05	0,81 ± 0,05* (8,0 %)	0,68 ± 0,05# (– 16,0 %)	0,73 ± 0,07# (– 9,9 %)
	Мозг	0,43 ± 0,04	0,51 ± 0,06* (18,6 %)	0,44 ± 0,03# (2,3 %)	0,39 ± 0,06# (– 23,5 %)
Каталаза, мг H_2O_2/мин/мг белка	Сердце	12,98 ± 1,99	9,00 ± 0,74* (– 30,7 %)	13,15 ± 1,04# (46,1 %)	12,49 ± 1,72# (38,8 %)
	Мозг	8,12 ± 1,18	8,22 ± 2,10 (1,2 %)	8,77 ± 1,61 (6,7 %)	8,59 ± 1,59 (4,5 %)
ГлП, ммоль глутатиона/мин/мг белка	Сердце	51,58 ± 8,96	28,96 ± 4,23* (– 43,8 %)	34,54 ± 5,49 (19,3 %)	54,04 ± 7,07# (86,6 %)
	Мозг	16,16 ± 2,64	12,30 ± 1,87 (– 23,9 %)	15,57 ± 3,50 (26,6 %)	18,03 ± 3,11# (46,6 %)
СОД, у. е./мг белка	Сердце	51,26 ± 6,68	34,63 ± 5,33* (– 32,4 %)	39,57 ± 5,60 (14,3 %)	51,36 ± 6,17# (48,3 %)
	Мозг	22,65 ± 4,94	19,89 ± 2,99 (– 12,2 %)	22,52 ± 3,83 (13,2 %)	28,31 ± 5,17# (42,3 %)

Примечание: в скобках представлены % изменения показателей в группе стресс + физиологический раствор относительно интактных животных; в опытных группах — относительно крыс группы негативного контроля.
* изменения достоверны относительно интактных животных (t-критерий Стьюдента, $p \leq 0,05$);
# изменения достоверны относительно контрольной группы стрессированных самок (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, $p \leq 0,05$).

Таблица 2. **Влияние глуфимета и фенибута на показатели гемостаза у стрессированных животных (M ± σ)**

Группа животных	Степень агрегации тромбоцитов, %	АЧТВ, с	ПВ, с	Фибриноген, г/л
Интактная	25,0 ± 2,5	16,3 ± 0,9	23,2 ± 1,9	3,3 ± 0,3
Стресс + физиологический раствор	31,1 ± 3,5* (24,4 %)	13,1 ± 0,5* (– 19,6 %)	18,6 ± 0,9* (– 19,8 %)	5,3 ± 0,2* (60,6 %)
Стресс + глуфимет	23,6 ± 3,2# (– 24,1 %)	13,9 ± 0,6 (6,1 %)	18,2 ± 0,9 (– 2,1 %)	4,6 ± 0,3# (– 13,2 %)
Стресс + фенибут	23,7 ± 2,5# (– 23,8 %)	14,2 ± 0,7# (8,4 %)	19,7 ± 1,0 (5,9 %)	4,8 ± 0,4# (– 9,4 %)

Примечание: в скобках представлены % изменения показателей в группе стресс + физиологический раствор относительно интактных животных; в опытных группах — относительно крыс группы негативного контроля.
* Изменения достоверны относительно интактных животных (t-критерий Стьюдента, $p \leq 0,05$);
# изменения достоверны относительно контрольной группы стрессированных крыс (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, $p \leq 0,05$).

У животных, получавших глуфимет, показатели функционального состояния митохондрий сердца и мозга улучшались относительно таковых контрольной группы стрессированных крыс: скорость V_4 снижалась, а V_3 – увеличивалась, что сопровождалось повышением коэффициента дыхательного контроля. Это свидетельствует об усилении сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, снижении вероятности утечки электронов из дыхательной цепи, образования АФК и инициации процессов ПОЛ. Последнее подтверждается тем, что у крыс данной группы концентрация ДК, МДА и дикетонов была ниже, а активность каталазы, ГлП и СОД — выше, по сравнению с показателями стрессированных животных контрольной группы. Снижение интенсивности окислительного стресса под влиянием соединений способствует, вероятно, нормализации вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия, что выражается в отсутствии прироста срАД, выраженном в снижении степени агрегации тромбоцитов и в тенденции к пролонгированию АЧТВ и ПВ, уменьшению концентрации фибриногена. Очевидно, это связано с антиоксидантными свойствами, выявленными ранее у глутаминовой кислоты [9]. Кроме того, молекула глуфимета включает в свою структуру ГАМК, которая, активируя ГАМК-ергическую систему, может ограничивать стрессорное повреждение мозга и сердца.

Однонаправленное действие и сопоставимую с глуфиметом эффективность имеет и фенибут. Однако в ранее проведенных работах по изучению влияния глуфимета на функциональные резервы сердца стрессированных животных у него было выявлено более выраженное кардиопротекторное действие [7]. В настоящем исследовании представлены данные, касающиеся механизма этого действия веществ. Исследуемые параметры статистически значимо не различаются в группах, получавших фенибут и глуфимет, что позволяет нам сделать заключение о том, что преимущества в ограничении повреждающего влияния стресса на миокард у глуфимета обусловлены еще и иными влияниями, отличающимися от эффекта фенибута.

ВЫВОДЫ

1. Иммобилизационно-болевой стресс вызывает интенсификацию процессов ПОЛ и дисфункцию митохондрий клеток мозга и сердца самок крыс, о чем свидетельствует увеличение концентрации ДК, МДА, дикетонов, снижение активности антиоксидантных ферментов, нарушение дыхания и сопряжения его с окислительным фосфорилированием. Выявлено также увеличение срАД, степени агрегации тромбоцитов, концентрации фибриногена и укорочение АЧТВ и ПВ у животных контрольной группы по сравнению с интактными, что может быть обусловлено ослаблением вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия.

2. Производное глутаминовой кислоты — глуфимет (29 мг/кг, внутрибрюшинно за 10 мин до стрессирования) ограничивает повреждающее действие стресса на митохондрии сердца и мозга крыс, концентрация продуктов ПОЛ у животных, получавших соединение, снижается, а активность ферментов более выражено у ГлП и СОД увеличивается, по сравнению с показателями стрессированных животных контрольной группы. Отмечено отсутствие изменений срАД, уменьшение степени агрегации тромбоцитов и концентрации фибриногена, повышение АЧТВ и ПВ у стрессированных животных, которым вводили глуфимет, по сравнению с показателями самок группы негативного контроля.

3. Выявленный в ранее проведенных исследованиях более выраженный кардиопротекторный эффект глуфимета, по сравнению с фенибутом, связан, вероятно, не с ограничивающим влиянием на процессы ПОЛ, повышением активности антиоксидантных ферментов, улучшением дыхания митохондрий, вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия, а с иными аспектами механизма действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. З. А. Габбасов, Е. Г. Попов, И. Ю. Гаврилов и др., *Лаб. дело*, № 10, 15 – 18 (1989).
2. В. Г. Гривенникова, А. Д. Виноградов, *Успехи биол. химии*, **53**, 245 – 296 (2013).
3. Г. В. Ковалев, К. Г. Гурбанов, И. Н. Тюренков, С. Н. Найденов, *Фармакол. и токсикол.*, **46**(3), 41 – 44 (1983).
4. М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 19 (1988).
5. В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева, *Вопр. мед. химии*, № 2, 88 – 91 (1990).
6. В. М. Моин, *Лаб. дело*, № 12, 12 – 16 (1986).
7. В. Н. Перфилова, Н. В. Садикова, В. М. Берестовицкая, О. С. Васильева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(9), 13 – 17 (2014).
8. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, Медицина, Москва (1977).
9. Н. А. Удинцев, В. В. Иванов, *Пат. физиол*, № 4, 60 – 62 (1984).
10. В. Н. Ушкалова, Н. В. Иоанидис, Г. Д. Кадочникова, З. М. Деева, *Контроль перекисного окисления липидов*, Изд-во Новосиб. Ун-та, Новосибирск (1993).
11. F. H. Alves, C. C. Crestani, L. B. Resstel, F. M. Correa, *J. Neurosci. Res.*, **87**(7), 1703 – 1711 (2009).
12. Y. R. Chen, J. L. Zweier, *Circ. Res.*, **114**(3), 524 – 537 (2014).
13. G. Ferraro, M. E. Montalbano, V. La Grutta, *Epilepsia*, **40**(7), 830 – 836 (1999).
14. Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara, *Circ. J.*, **73**(3), 411 – 418 (2009).
15. I. R. Lanza, K. S. Nair, *Methods Enzymol.*, **457**, 349 – 372 (2009).
16. P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, et al, *Int. J. Biol. Sci.*, **9**(10), 1057 – 1069 (2013).
17. C. O. Santini, A. Fassini, A. A. Scopinho, et al., *Auton. Neurosci.*, **177**(2), 244 – 252 (2013).
18. B. R. Silva, L. Pernomian, L. M. Bendhack, *Front. Physiol.*, **3**(441), doi: 10.3389 (2012).
19. J. G. Spiers, H. J. Chen, C. Sernia, N. A. Lavidis, *Front. Neurosci.*, **8**(456), doi: 10.3389 (2015).
20. C. H. Wang, S. B. Wu, Y. T. Wu, Y. H. Wei, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **238**(5), 450 – 460 (2013).

Поступила 04.10.16

THE INFLUENCE OF GLUFIMET ON THE OXIDANT SYSTEM, MITOCHONDRIAL RESPIRATION OF HEART AND BRAIN, BLOOD PRESSURE, AND INDICES OF HEMOSTASIS IN STRESSED ANIMALS

V. N. Perfilova[1], T. A. Popova[2], I. I. Prokof'ev[1], O. V. Ostrovskii[2], E. A. Muzyko[2], and I. N. Tyurenkov[1]

[1] Department of Pharmacology and Biopharmacy, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov la,
Volgograd, 400131 Russia

[2] Department of Basic and Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov la,
Volgograd, 400131 Russia

It was found that the immobilization-painful stress in test rats resulted in the intensification of lipid peroxidation (LPO), which was reflected by the increased concentration of primary and secondary LPO products and decreased activity of antioxidant enzymes in mitochondria of heart and brain. This is accompanied by the uncoupling of oxidative phosphorylation and the weakening of antithrombotic and vasodilating endothelial functions. The administration of glufimet, a derivative of glutamic acid, at a dose of 29 mg/kg (i.p.) 10 min prior to stress onset limits stress-induced damage in the mitochondria of rat heart and brain. This is evidenced by a decrease in the level of diene conjugates, diketones, and malondialdehyde and an increase in the activity of catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase, reduced uncoupling of the oxidative phosphorylation in mitochondria, normalization of blood pressure, and improvement of hemostasis as compared to untreated control group of stressed animals.

Keywords: immobilization-painful stress; glufimet; mitochondrial dysfunction; lipid peroxidation; blood pressure; hemostasis.