

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 547.853: 615.225: 616.13
DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.11

Читать
онлайн



ПРО/АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОЙ СУБСТАНЦИИ PIR-10 (ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИМИДИНА) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО СМОДЕЛИРОВАННОЙ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

А.В. Воронков, Н.Б. Шабанова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Проведено исследование, посвященное оценке антиоксидантной активности нового производного пириимидина – PIR-10 как фактора риска развития нарушений церебральной гемодинамики в условиях экспериментально смоделированной фокальной ишемии головного мозга крыс. Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Вистар массой 220–240 г. 40 особей были разделены на четыре равные группы (n = 10). Первая группа – ложнооперированные животные, вторая группа – крысы негативного контроля; обе получали взвесь воды очищенной с твином-80 в эквивалентном объеме. Третья группа представлена крысами, которые получали препарат сравнения – мексидол (50 мг/кг). Четвертой группе вводили экспериментальную субстанцию под лабораторным шифром PIR-10 (50 мг/кг). Все исследуемые объекты вводились внутрибрюшинно сразу после операции и в течение трех суток. Локальную ишемию головного мозга воспроизводили путем коагуляции левой среднемозговой артерии. Все манипуляции над животными проводились под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). В результате проведенного исследования выяснено, что на фоне данной патологии возрастает количество продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА)) при снижении ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ) (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза). Применение мексидола (50 мг/кг) позволило скорректировать данные нарушения за счет повышения активности антиоксидантной системы и снижения продуктов перекисного окисления липидов. Введение экспериментального соединения PIR-10 также позволило снизить количество ДК и МДА, при этом не влияя на систему АОЗ. Таким образом, основываясь на результатах исследования, можно предположить, что соединение PIR-10 является перспективным объектом для дальнейшего изучения с целью создания средства, обладающего антиоксидантными свойствами и позволяющего минимизировать эпидемиологические риски, связанные с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: крысы, церебральная ишемия, фокальная ишемия головного мозга, антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление, мексидол, производные пириимидина.

В развитии поражений головного мозга ишемического генеза особую роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и резкий рост интенсивности свободнорадикального окисления с возрастанием антиоксидантной защиты и последующей ее декомпенсацией [1–4]. Нарушение про/антиоксидантного равновесия повышает риск развития и усугубляет течение церебральной ишемии, благодаря гиперпродукции свободных радикалов ухудшается метаболизм глюкозы, возрастает лактатацидоз, что приводит к повреждению клеточных мембран и, как следствие, к гибели клетки [5]. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГП) являются одни-

ми из основных ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ), нивелирующими возрастающие процессы свободнорадикального окисления и, таким образом, уменьшающие повреждение мозговой ткани [6]. В сумме эти ферменты обеспечивают первую линию защиты от реакционно-активных свободных форм кислорода [7]. В ходе ранее проведенной экспериментальной работы установлено потенциальное церебропротекторное действие нового производного пириимидина под лабораторным шифром PIR-10 в условиях моделирования глобальной ишемии головного мозга [8]. Также изучено влияние на систему АОЗ некоторых соединений из класса пириимидина

© Воронков А.В., Шабанова Н.Б., 2019

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: prohor.77@mail.ru; тел.: 8 (879) 332-92-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-6223>).

Шабанова Наталья Борисовна – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: Vahlushina@mail.ru; тел.: 8 (962) 435-81-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-5182>).

[9, 10]. Вследствие этого можно предполагать наличие антиоксидантной активности у данного производного пиримидин-4(1H)-она как одного из возможных механизмов действия, позволяющего значительно улучшить эпидемиологическую ситуацию патологии, связанной с нарушением мозгового кровообращения, а также существенно облегчить управление рисками развития ишемического инсульта.

Целью данного исследования является изучение про/антиоксидантной активности новой субстанции PIR-10 (производное пиримидина) в условиях экспериментально смоделированной фокальной ишемии крыс.

Материалы и методы. Лабораторные крысы получены из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Все производимые над животными манипуляции выполнены в соответствии с международными нормами экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998)) и с требованиями лабораторной практики (GLP). Особи помещались в макророльные клетки со стальными решетчатыми крышками и кормовым углублением. В качестве подстилочного материала использовали нехвойные древесные опилки. Крысы находились в контролируемых условиях вивария в течение всего эксперимента: при влажности $65 \pm 5\%$ и температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Животные содержались при естественном освещении, на стандартном рационе питания со свободным доступом к пище и воде. Не менее раза в неделю менялись поилки для питья, подстил и клетки.

Эксперимент реализован на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 220–240 г. Особи были разделены на четыре равные группы ($n = 10$). Первая группа – ложнооперированные (ЛО), вторая – животные негативного контроля (НК). Обе группы получали внутрибрюшинно взвесь твина-80 в воде очищенной. Третьей группе вводили препарат сравнения мексидол в дозировке 50 мг/кг [11]. Четвертая группа получала экспериментальное соединение PIR-10 в дозе 50 мг/кг [12]. Исследуемое вещество, препарат сравнения и вода очищенная с твином-80 вводились внутрибрюшинно сразу после моделирования ишемии и далее в течение трех суток. Фокальную ишемию головного мозга моделировали левосторонней окклюзией среднелобовой артерии (ОЛСМА), путем ее коагуляции. На депилированной коже животного ниже и правее глаза на 2 см^2 делали надрез, разделяли мышцы, затем удаляли отросток скуловой кости. Делали отверстие в черепной коробке специальным сконструированным бором, с последующим пережатием (коагуляцией) левой среднелобовой артерии в месте пересечения ее с обонятельным трактом с помощью десмокоагулятора собственной конструкции [13]. Все манипуляции осуществлялись под хлоргидратным наркозом (350 мг/кг). Через трое суток животных декапитировали, быстро извлекали голов-

ной мозг с целью получения гомогената для дальнейшего исследования. Гомогенат головного мозга готовили на 100мМ трис-HCl буфере (pH 7,4) в соотношении 1:10 [14].

В гомогенате головного мозга оценивали содержание диеновых конъюгатов (ДК) (на основе классического метода Z. Placer (1968) в модификации В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983)) [15], а также ТБК-активных продуктов в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) [16]. В постъядерной фракции гомогената головного мозга определяли активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: СОД, каталазу, ГП [17–19].

Полученные данные обрабатывали пакетом прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Определяли среднее значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро – Уилка. Параметрический t -критерий Стьюдента использовался при нормальном распределении данных. В случае ненормального распределения статистическая обработка проводилась U -критерием Манна – Уитни. При уровне значимости более 95 % ($p < 0,05$) отличия считали достоверными.

Результаты и их обсуждение. На фоне ишемии головного мозга у крыс группы негативного контроля наблюдалось повышение содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов относительно ложнооперированных животных на 106,8 % ($p < 0,05$) и 280,6 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1). При этом уменьшалось содержание ферментов АОЗ: СОД на 25,2 % ($p < 0,05$), ГП на 49,9 % ($p < 0,05$), а каталаза повышалась на 151,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой ложнооперированных крыс. Повышение уровня каталазы можно связать с активацией антиоксидантной системы на фоне повреждения головного мозга. Стоит отметить, что концентрация оксидантов крайне завышена, об этом можно судить из показателей ДК и МДА, а активность СОД и ГП снижена [20], вероятно, это связано с тем, что в целом система АОЗ не в полной мере справляется с гиперпродукцией свободных радикалов [21] (табл. 1).

Таблица 1

Влияние мексидола и PIR-10 на концентрацию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в гомогенате головного мозга крыс на фоне фокальной ишемии

Группа	ДК (ед. акт./мг белка)	МДА (ед. акт./мг белка)
Ложнооперированные	$13,68 \pm 0,51$	$7,03 \pm 0,09$
Негативный контроль	$52,06 \pm 1,57\#$	$14,54 \pm 0,33\#$
Мексидол	$24,36 \pm 0,96^*$	$8,79 \pm 0,2^*$
PIR-10	$23,82 \pm 1,43^*$	$9,27 \pm 0,68^*$

Примечание: # – достоверно относительно ложнооперированных крыс ($p < 0,05$); * – достоверно относительно крыс негативного контроля ($p < 0,05$).

Терапия мексидолом привела к значительному понижению ДК на 53,2 % ($p < 0,05$) и МДА на 39,5 % относительно группы крыс негативного контроля. Прием соединения PIR-10 также привел к снижению продуктов перекисного окисления липидов: ДК на 54,2 % ($p < 0,05$) и МДА на 36,2 % ($p < 0,05$) в сравнении с крысами негативного контроля. При этом статистически значимых отличий между группами крыс, получавших мексидол и субстанцию PIR-10, не обнаружено.

Как видно из рисунка, на фоне приема препарата сравнения мексидол увеличилась активность всех ферментов антиоксидантной защиты в сравнении с группой крыс негативного контроля: СОД на 20,4 % ($p < 0,05$), ГП на 34,0 % ($p < 0,05$), каталаза на 37,2 % ($p < 0,05$), что согласуется с литературными данными [22]. При этом возросшая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы все же была значимо меньше показателей ложнооперированных животных на 9,9 и 33,0 % соответственно.

В условиях приема исследуемого вещества PIR-10 отмечено снижение эндогенных ферментов АОЗ. Концентрация СОД составила $183,46 \pm 2,88$ ед. акт./мг белка, что достоверно не отличалось от данных крыс группы НК и на 28,2 % ($p < 0,05$) и 20,2 % ($p < 0,05$) ниже данных в группе ложнооперирован-

ных животных и крыс, получавших мексидол, соответственно. Глутатионпероксидаза в группе крыс, получавших PIR-10, достоверно снизилась относительно показателей всех остальных групп животных: от ЛО на 88,9 % ($p < 0,05$), от НК на 77,6 % ($p < 0,05$), от крыс, принимавших мексидол, на 83,2 % ($p < 0,05$). Активность каталазы сохранилась на уровне данных ложнооперированных крыс и составила $0,33 \pm 0,01$ нмоль/мин/мг белка. В сравнении же с группой нелеченых крыс этот показатель был ниже на 57,7 % ($p < 0,05$) относительно группы крыс, получавших мексидол, на 69,2 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что супероксиддисмутаза, действуя на свободные формы кислорода, превращает их в пероксид водорода [23], а затем глутатионпероксидаза и каталаза, вероятно, нейтрализуют образовавшийся пероксид водорода [24], что может приводить к снижению ферментов АОЗ на фоне уменьшения образования самих свободных радикалов. Анализ экспериментальных данных подтверждается еще и уменьшением продуктов ПОЛ на фоне приема субстанции PIR-10. Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение о том, что исследуемое соединение PIR-10 влияет на образование свободных радикалов, но при этом не активирует саму антиоксидантную систему. А препарат сравнения мексидол оказывает свое антиоксидантное действие за счет усиления ферментов антиоксидантной защиты [25, 26].

Выводы:

1. Экспериментально смоделированная фокальная ишемия головного мозга вызывает про/антиоксидантный дисбаланс, что подтверждается ростом ДК (на 280,6 % ($p < 0,05$)) и МДА (на 106,8 % ($p < 0,05$)), снижением ферментов АОЗ (СОД – на 25,2 % ($p < 0,05$), ГП – на 49,9 % ($p < 0,05$)) и повышением уровня каталазы на 151,6 % ($p < 0,05$) у животных, не получавших фармакологическую поддержку, относительно показателей ложнооперированных крыс.

2. Применение мексидола в дозе 50 мг/кг приводит к активации антиоксидантной защитной системы, что проявляется в увеличении СОД на 20,4 % ($p < 0,05$), ГП на 34 % ($p < 0,05$) и каталазы на 37,2 % ($p < 0,05$) и в уменьшении продуктов ПОЛ (ДК на 53,2 % ($p < 0,05$) и МДА на 39,5 %) в сравнении с животными группы негативного контроля.

3. На фоне введения исследуемого соединения PIR-10 наблюдается снижение продуктов перекисного окисления липидов (МДА на 36,2 % ($p < 0,05$), ДК на 54,2 % ($p < 0,05$)) относительно такового в группе крыс НК, но роста ферментов антиоксидантной защиты не происходит. Можно предполагать, что данное соединение оказывает антиоксидантное действие, снижая гиперпродукцию свободных радикалов, при этом не влияя на сами ферменты АОЗ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

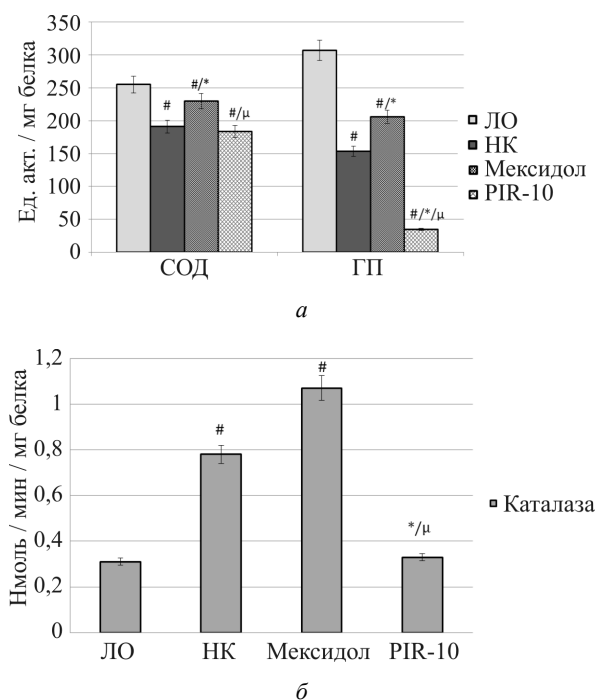


Рис. Влияние мексидола и PIR-10: а – на концентрацию супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в постядерной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне фокальной ишемии; б – на активность каталазы в постядерной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне фокальной ишемии

Примечание: # – достоверно относительно ложнооперированных крыс ($p < 0,05$); * – достоверно относительно крыс негативного контроля ($p < 0,05$); μ – достоверно относительно группы крыс, получавших мексидол ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патол. физиология. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
2. Lang J.D. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury // Chest. – 2002. – Vol. 122. – № 6. – P. 314–320.
3. Мышкин В.А., Гуляева И.Л., Ибатуллина Р.Б. Влияние актопротекторов на перекисное окисление липидов и состояние мембран эритроцитов у крыс при отравлении карбофосом // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2004. – № 3. – С. 52–58.
4. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities / R. Rodrigo, R. Fernández-Gajardo, R. Gutiérrez, J.M. Matamala, R. Carrasco, A. Miranda-Merchak, W. Feuerhake // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2013. – Vol. 12. – P. 698–714.
5. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при хронической ишемии мозга / Э.Ю. Соловьева, О.П. Миронова, О.А. Баранова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 6. – С. 98–104.
6. Маслокова А.В., Томилова И.К., Бакушина Е.А. Биохимические маркеры перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения // Вестник ИВГМА. – 2015. – № 1. – С. 37–44.
7. Kofler J, Hurn P.D, Traystman R.J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest // J. Cereb Blood. Flow. Metab. – 2005. – Vol. 25. – P. 11–30.
8. Целенаправленный синтез n-пептидных производных пиримидин-4(1n)-она, обладающих церебропротекторными свойствами / И.С. Луговой, И.П. Кодониди, А.В. Воронков, Н.Б. Шабанова, М.И. Кодониди // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 195–199.
9. El-Mekabaty A. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Heterocycles Incorporating the Pyrazolo-[3,4-D] Pyrimidin-4-One Moiety // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – № 50. – P. 1698.
10. Synthesis and Antioxidant Activity of New Pyrazolo [1,5-a] Pyrimidine Derivatives Incorporating a Thiazol-2-ylidiazanyl Moiety / A. El-Mekabaty, O.M.O. Habib, E.B. Moawad, A.M. Hasel // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – Vol. 53, № 6. – P. 1820–1826.
11. Инчина В.И., Коршунова А.Б., Просвиркина И.А. Сравнительная оценка некоторых эффектов производных 3-оксипиридина и пиримидина в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 158–160.
12. Влияние новых производных пиримидин-4(1n)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга [Электронный ресурс] / А.В. Воронков, Н.Б. Шабанова, Д.И. Поздняков, И.С. Луговой, И.П. Кодониди. – Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (дата обращения: 25.05.2018).
13. Rat Middle Cerebral Artery Occlusion: Evaluation of the Model and Development of a Neurologic Examination / J.B. Beder-son, L.H. Pitts, M. Tsuji, M.C. Nishimura, H. Bartkowski // Stroke. – 1986. – Vol. 17. – P. 472–476. DOI: 10.1161/01.STR.17.3.472
14. Владимир Ю.А., Арчаков, А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
15. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью ТБК // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 44–46.
17. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопр. мед. химии. – 1977. – № 5. – С. 712–716.
18. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
19. Prohaska, J.R. The glutathione peroxidase activity of glutathione-S-transferases // Biochim. Biophys. Acta. – 1980. – Vol. 611. – P. 87–98.
20. Neuroprotective effects of N-stearoyltyrosine on transient global cerebral ischemia in gerbils / Y.B. Zhang, M.Y. Kan, Z.H. Yang, W.L. Ding, J. Yi [et al.] // Brain Res. – 2009. – № 1287. – P. 146–156.
21. Характеристика сдвигов в системе про-/антиоксиданты у крыс с моделью острой локальной церебральной ишемии / А.И. Трофименко, В.Д. Левичкин, И.И. Павлюченко, А.Х. Каде, О.С. Охременко, С.А. Занин // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 4, № 9. – С. 683–686.
22. Поварова О.В. Фармакологическая коррекция ишемического поражения головного мозга крыс при окклюзии средней мозговой артерии. – М., 2003. – 26 с.
23. Сравнение антиоксидантной активности мексидола при повреждениях головного мозга различного генеза в эксперименте [Электронный ресурс] / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, Е.И. Хури, А.Е. Рыбалко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25392> (дата обращения: 25.05.2018).
24. Дьякова И.Н. Экспериментальное исследование церебропротекторных свойств феруловой кислоты в условиях ишемии мозга: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата фарм. наук. – Пенза, 2007. – 24 с.
25. Коррекция последствий окислительного стресса в условиях экспериментального дисбиоза с применением мексидола / Ю.А. Авдеева, П.В. Калущий, В.А. Королев, О.А. Медведева, Н.А. Вережкина, А.П. Калущий // Вестник воронежского государственного университета. – 2017. – № 4. – С. 43–47.
26. Влияние различных режимов введения некоторых производных 3-гидроксипиридина в терапии острой ишемии головного мозга у белых крыс на фоне экспериментального сахарного диабета / В.И. Инчина, И.С. Рагинов, И.Н. Чаиркин, Н.А. Костычев, А.Б. Коршунова // Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки. – 2010. – Т. 152, № 1. – С. 155–165.

Воронков А.В., Шабанова Н.Б. Про/антиоксидантная активность новой субстанции *pir-10* (производное пиримидина) в условиях экспериментально смоделированной фокальной ишемии головного мозга крыс // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 103–108. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.11

PRO/ANTIOXIDANT ACTIVITY OF A NEW PIR-10 SUBSTANCE (PYRIMIDINE DERIVATIVE) UNDER EXPERIMENTALLY SIMULATED FOCAL CEREBRAL ISCEMIA IN RATS

A.V. Voronkov, N.B. Shabanova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of Volgograd State Medical University,
The RF Public Healthcare Ministry, 11 Kalinina av., Pyatigorsk, 357532, Russian Federation

The authors have performed a piece of research that focused on assessing anti-oxidant activity of PIR-10, a new pyrimidine derivative, as a risk factor causing disorders in the cerebral hemodynamics under experimentally simulated focal cerebral ischemia in rats. The experiment was accomplished on male Wistar rats with body weight equal to 220–240. 40 animals were distributed into 4 equal groups (n=10). The first group was made up of falsely operated animals; the second one was a negative control group; animals from both these groups were given a water suspension purified with TWEEN-80 in equivalent volumes. The third group included rats that were given a reference medication, namely Mexidol (emoxypine) (50 mg/kg). Animals from the fourth group were given an experimental substance with a laboratory cipher PIR-10 (50 mg/kg). All the examined objects were introduced intraperitoneally immediately after a surgery and during 3 days. Local cerebral ischemia was induced via coagulation of the left mesencephalic artery. All the manipulations with animals were performed under chloral hydrate narcosis (350 mg/kg). The performed research allowed to reveal that the given pathology caused an increase in lipid peroxidation products (diene conjugates (DC) and malonic dialdehyde (MDA)) with a simultaneous decrease in endogenous anti-oxidant protection (AOP) enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase). Mexidol application in a dose equal to 50 mg/kg allowed to correct these disorders due to an increase in antioxidant protection activity and a fall in concentrations of lipid peroxidation products. Introduction of the experimental substance PIR-10 also caused a decrease in DC and MDA concentrations but it didn't produce any effects on AOP system. Therefore, basing on the research results, we can assume that PIR-10 substance is a promising object for further research aimed at creating a medication with antioxidant properties that could allow to minimize epidemiologic risks related to cerebrovascular pathology.

Key words: rats, cerebral ischemia, focal cerebral ischemia, antioxidant activity, lipid peroxidation, free radical oxidation, Mexidol, pyrimidine derivatives.

References

1. Luk'yanova L.D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoi regulatsii [Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. *Patologicheskaya Fiziologiya*, 2011, no. 1, pp. 3–19 (in Russian).
2. Lang J.D. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest*, 2002, vol. 122, no. 6, pp. 314–320.
3. Myshkin V.A., Gulyaeva I.L., Ibatullina R.B. Vliyanie aktoprotektorov na perekisnoe okislenie lipidov i sostoyanie membran eritrotsitov u krysa pri otravlenii karbofosom [The influence of aktoprotektors on lipid peroxidation and the status of erythrocyte membranes in rats with Malathion poisoning]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2004, no. 3, pp. 52–58 (in Russian).
4. Rodrigo R., Fernández-Gajardo R., Gutiérrez R., Matamala J.M., Carrasco R. [et al.]. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 2013, vol. 12, pp. 698–714.
5. Solov'eva E.Yu., Mironova O.P., Baranova O.A. [et al.]. Svobodnoradikal'nye protsessy i antioksidantnaya terapiya pri khronicheskoi ishemii mozga [Free radical processes and antioxidant therapy in chronic brain ischemia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2008, no. 6, pp. 98–104 (in Russian).
6. Maslyukova A.V., Tomilova I.K., Baklushina E.A. Biokhimicheskie markery perenesennogo ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Biochemical markers of the postponed intense violation of brain blood circulation]. *Vestnik Ivanovskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*, 2015, no. 1, pp. 37–44 (in Russian).
7. Kofler J, Hurn P.D, Traystman R.J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2005, vol. 25, pp. 11–30.

© Voronkov A.V., Shabanova N.B., 2019

Andrej V. Voronkov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Pharmacological Department with Clinical Pharmacology course (e-mail: prohor.77@mail.ru; tel.: +7 (879) 332-92-66).

Natal'ya B. Shabanova – post-graduate student at Pharmacological Department with Clinical Pharmacology course (e-mail: Vahlushina@mail.ru; tel.: +7 (962) 435-81-87).

8. Lugovoi I.S., Kodonidi I.P., Voronkov A.V., Shabanova N.B., Kodonidi M.I. Tselenapravlenyi sintez n-peptidnykh proizvodnykh pirimidin-4(1n)-ona, obladayushchikh tserebroprotektornymi svoystvami [Purposeful synthesis of n-peptide derivatives of pyrimidine-4(1h)-on, having cerebroprotective properties]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2017. vol. 19, no. 8, pp. 195–199 (in Russian).
9. El-Mekabaty A. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Heterocycles Incorporating the Pyrazolo-[3,4-D] Pyrimidin-4-One Moiety. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2015, no. 50, 1698 p.
10. El-Mekabaty A., Habib O.M.O., Moawad E.B., Hasel A.M. Synthesis and Antioxidant Activity of New Pyrazolo [1,5-a]Pyrimidine Derivatives Incorporating a Thiazol-2-ylidiazanyl Moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2015, vol. 53, no. 6, pp. 1820–1826.
11. Inchina V.I., Korshunova A.B., Prosvirkina I.A. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh effektiv proizvodnykh 3-oksi-piridina i pirimidina v eksperimente [Comparative evaluation of some effects of 3-hydroxypyridine and pyrimidine derivatives in the experiment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2010, vol. 17, no. 3, pp. 158–160 (in Russian).
12. Voronkov A.V., Shabanova N.B., Pozdnyakov D.I., Lugovoi I.S., Kodonidi I.P. Vliyanie novykh proizvodnykh pirimidin-4(1n)-ona na psikoemotsional'nyi disbalans i nekotorye narusheniya energeticheskogo obmena u krys na fone ishemii golovno mozga [The impact of new derivatives of pyrimidine-4(1H)-she's on the psycho-emotional imbalance and certain violations of energy metabolism in rats on the background of cerebral ischemia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 5. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (25.05.2018) (in Russian).
13. Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M., Nishimura M.C., Bartkowski H. Rat Middle Cerebral Artery Occlusion: Evaluation of the Model and Development of a Neurologic Examination. *Stroke*, 1986, vol.17, pp. 472–476. DOI: 10.1161/01.STR.17.3.472
14. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh [Perekisny oxidation of lipids in biological membranes]. *Nauka Publ.*, 1972, 252 p. (in Russian).
15. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi. *Laboratornoe delo*, 1983, no. 3, pp. 33–35 (in Russian).
16. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu TBK [Metod of definition of low-new dialdehyde by means of TBK]. *Sovremennye metody v biokhimi*. Moscow, Medicina Publ., 1977, pp. 44–46 (in Russian).
17. Chumakov V.N., Osinskaya L.F. Kolichestvennyi metod opredeleniya aktivnosti tsink-med'-zavisimoi superoksiddis-mutazy v biologicheskome materiale [A quantitative method of determination of activity zinc - copper - dependent superoxide dismutases in biological material]. *Voprosy meditsinskoi khimii*, 1977, no. 5, pp. 712–716 (in Russian).
18. Korolyuk M.A. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of determination of activity of a catalase]. *Laboratornoe delo*, 1988. no. 1, pp. 16–19 (in Russian).
19. Prohaska J.R. The glutathione peroxidase activity of glutathione-S-transferases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1980, vol. 611, pp. 87–98.
20. Zhang Y.B., Kan M.Y., Yang Z.H., Ding W.L., Yi J., Chen H.Z., Lu Y. Neuroprotective effects of N-stearoyltyrosine on transient global cerebral ischemia in gerbils. *Brain Research*, 2009, no. 1287, pp. 146–56.
21. Trofimenko A.I., Levichkin V.D., Pavlyuchenko I.I., Kade A.X., Okhremenko O.S., Zanin S.A. Kharakteristika sdvigo v sisteme pro-/antioksidanty u krys s model'yu ostroi lokal'noi tserebral'noi ishemii [Characteristics of shifts in the Pro-/antioxidants system in rats with a model of acute local cerebral ischemia]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. 683–686 (in Russian).
22. Povarova O.V. Farmakologicheskaya korrektsiya ishemicheskogo porazheniya golovno mozga krys pri okklyuzii srednei mozgovoi arterii [Pharmacological correction of ischemic brain damage in rats with occlusion of the middle cerebral artery]. Moscow, 2003, 26 p. (in Russian).
23. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Khuri E.I., Rybalko A.E. Sravnenie antioksidantnoi aktivnosti meksidola pri povrezhdeniyakh golovno mozga razlichnogo geneza v eksperimente [Comparison of antioxidant activity of Mexidol in brain damage of different Genesis in the experiment]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2016, no. 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25392> (25.05.2018) (in Russian).
24. D'yakova I.N. Eksperimental'noe issledovanie tserebroprotektornykh svoystv ferulovoi kisloty v usloviyakh ishemii mozga [Experimental study of cerebroprotective properties of ferulic acid in ischemia of the brain]. Pyatigorsk, 2007, 24 p. (in Russian).
25. Avdeeva Yu.A., Kalutskii P.V., Korolev V.A., Medvedeva O.A., Verevkina N.A., Kalutskii A.P. Korrektsiya posledstvii okislitel'nogo stressa v usloviyakh eksperimental'nogo disbioza s primeneniem meksidola [Correction of the effects of oxidative stress in experimental dysbiosis using Mexidol]. *Vestnik voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2017, no. 4, pp. 43–47 (in Russian).
26. Inchina V.I., Raginov I.S., Chairkin I.N., Kostychev N.A., Korshunova A.B. Vliyanie razlichnykh rezhimov vvedeniya nekotorykh proizvodnykh 3-gidroksipiridina v terapii ostroi ishemii golovno mozga u belykh krys na fone eksperimental'nogo sakharnogo diabeta [The effect of different modes of administration of some 3-hydroxypyridine derivatives in the treatment of acute brain ischemia in white rats with experimental diabetes mellitus]. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki*, 2010, vol. 152, no. 1, pp. 155–165 (in Russian).

Voronkov A.V., Shabanova N.B. Pro/antioxidant activity of a new pir-10 substance (pyrimidine derivative) under experimentally simulated focal cerebral ischemia in rats. Health Risk Analysis, 2019, no. 1, pp. 103–108. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.11.eng

Получена: 23.01.2019

Принята: 11.03.2019

Опубликована: 30.03.2019