

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.8-005:615.03:577.334:577.15

Попова Т.Н.¹, Сафонова О.А.¹, Столярова А.О.¹, Рахманова Т.И.¹, Панченко Л.Ф.²

Активность глутатионовой системы и НАДФН-генерирующих ферментов при действии мелатонина на фоне ишемии/реперфузии головного мозга у крыс

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», 394006, г. Воронеж, Россия, Университетская пл., д. 1

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Цель: В связи с ролью оксидативного стресса в патогенезе ишемических повреждений головного мозга изучить влияние препарата мелаксена (химический аналог гормона мелатонина) на активность антиоксидантных ферментов и некоторых ферментов окислительного метаболизма, способных лимитировать свободнорадикальные процессы при ишемии. **Методика.** В качестве объекта исследования использовали самцов белых лабораторных крыс. Индуцирование ишемии головного мозга у животных опытных групп осуществляли путем 30-минутной окклюзии общих сонных артерий, реперфузии достигали снятием окклюдоров. в головном мозге и сыворотке крови крыс изучали активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы, содержание восстановленного глутатиона, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и НАДФ-изоцитратдегидрогеназы, способных выступать в роли поставщиков НАДФН для работы глутатионовой антиоксидантной системы. Активность ферментов и концентрацию восстановленного глутатиона определяли спектрофотометрически. **Результаты.** При действии мелаксена выявлено восстановление активности ферментов и уровня восстановленного глутатиона до значений близких к таковым у ложнооперированных животных. Полученные результаты могут быть объяснены с точки зрения торможения свободнорадикальных процессов за счет реализации антиоксидантных и нейропротекторных свойств мелатонина на фоне развития оксидативного стресса в условиях нарушения мозгового кровообращения, что приводит к снижению степени мобилизации антиоксидантной системы и некоторых ферментов окислительного метаболизма, которые, по-видимому, при реализации адаптивного ответа действуют как единая система. **Заключение.** Полученные результаты могут служить обоснованием дальнейшего исследования возможности применения мелатонин-корректирующих средств для фармакологической коррекции изменений метаболизма при развитии патологий подобного рода.

Ключевые слова: ишемия/реперфузия головного мозга; мелатонин, мелаксен; глутатионпероксидаза; глутатионредуктаза; глутатионтрансфераза; восстановленный глутатион; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; НАДФ-изоцитратдегидрогеназа.

Для цитирования: Попова Т.Н., Сафонова О.А., Столярова А.О., Рахманова Т.И., Панченко Л.Ф. Активность глутатионовой системы и НАДФН-генерирующих ферментов при действии мелатонина на фоне ишемии/реперфузии головного мозга у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(3): 19—24.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.03.19-24

Для корреспонденции: Сафонова Ольга Анатольевна, канд. биол. наук, доцент каф. медицинской биохимии и микробиологии, e-mail: solya333@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ р_центр_а № 13-04-97536.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.12.2017

Popova T.N.¹, Safonova O.A.¹, Stolyarova A.O.¹, Rakhmanova T.I.¹, Panchenko L.F.²

Activity of the glutathione system and NADPH-generating enzymes under the action of melatonin during cerebral ischemia/reperfusion in rats

¹ Voronezh State University, Universitetskaya Sq. 1, Voronezh 394006

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str., 8, Moscow 125315

Due to the involvement of oxidative stress in brain ischemic damage and to antioxidant properties of the hormone melatonin, it was relevant to study the effect of melatonin on antioxidant enzymes and some enzymes of oxidative metabolism that limit free radical processes in pathology. **The aim** was to study the effect of melaxen, a melatonin analogue, on activities of glutathione peroxidase, glutathione reductase, and glutathione transferase, content of reduced glutathione, and activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADP-isocitrate dehydrogenase, which can supply NADPH to the glutathione antioxidant system, in the brain and blood serum of rats with cerebral ischemia/reperfusion. **Methods.** White male rats were used in the study. Cerebral ischemia was induced by

30-min occlusion of common carotid arteries; reperfusion was induced by removing the occlusion. Activities of enzymes and concentration of reduced glutathione were measured spectrophotometrically. **Results.** Melaxen reversed the increased enzyme activities and the reduced glutathione level induced by the pathological conditions returning them to the control values. This can be explained by inhibition of free radical processes under the action of the antioxidant melatonin and its neuroprotective effect in oxidative stress associated with disorders of cerebral circulation. The result is decreased mobilization of the antioxidant system and some enzymes of oxidative metabolism, which act as a single system in the adaptive response. **Conclusion.** The study justified further investigation of the possibility for using melatonin-correcting agents for pharmacological correction of metabolic changes in such pathologies.

Keywords: brain ischemia/reperfusion; melatonin, melaxen; glutathione peroxidase; glutathione reductase; glutathione transferase; reduced glutathione; glucose-6-phosphate dehydrogenase; NADP-isocitrate dehydrogenase.

For citation: Popova T.N., Safonova O.A., Stolyarova A.O., Rakhmanova T.I., Panchenko L.F. Activity of glutathione system and NADPH-generating enzymes at the melatonin action on the background of brain ischemia/reperfusion in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62 (3): 19—24. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.03.19-24

For correspondence: Olga A. Safonova, Ph.D. (Biology), associate professor of the Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Voronezh State University; 1 Universitetskaja sq., Voronezh 394006, Russian Federation, e-mail: solya333@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research Grant r_centre_a № 13-04-97536.

Information about authors:

Popova T.N., <https://orcid.org/0000-0002-9660-3054>

Safonova O.A., <https://orcid.org/0000-0003-4093-0870>

Stolyarova A.O., <https://orcid.org/0000-0001-6225-8558>

Rakhmanova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-2884-9968>

Panchenko L.F., <https://orcid.org/0000-0003-3111-7028>

Received 12.12.2017

Введение

Как известно, наиболее распространенной причиной нарушения функционирования головного мозга является церебральная ишемия, вызванная редукцией мозгового кровотока. При этом включается ряд механизмов ишемического повреждения мозга — оксидативный стресс, активация процессов воспаления, нарушения белкового синтеза, эксайтотоксичность. Острая церебральная ишемия и следующий за ней период реперфузии сопровождаются активацией выработки активных форм кислорода (АФК), к которым головной мозг очень чувствителен [1, 2]. Одним из звеньев защитной антиоксидантной системы (АОС) в данном случае является глутатионовая система, отвечающая за обезвреживание H_2O_2 и органических пероксидов с использованием восстановленного глутатиона (GSH). Функционирование этой системы лимитируется скоростью поставки НАДФН для регенерации GSH. В роли поставщиков НАДФН могут выступать ключевой фермент пентозофосфатного пути — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49), и НАДФ-изоцитратдегидрогеназа (НАДФ-ИДГ, КФ 1.1.1.42) [3].

К актуальным медико-социальным проблемам относится поиск биологически активных веществ, способных влиять на свободнорадикальный гомеостаз организма при развитии ишемии мозга. В этой связи интерес вызывает оценка протекторного действия мелаксена («Юнифарм», США), действующим веществом которого является химический аналог мелатонина — гормона эпифиза и ряда других тканей. Мелаксен относится к группе адаптогенов и снотворных средств. В то же время имеются сведения о том, что мелатонин, принимающий участие в синхронизации суточных и сезонных ритмов организма, способен оказывать антиоксидантный эффект [4, 5]. Так, согласно данным литературы, мелатонин может проявлять нейропротективные свойства при повреждениях мозга различной этиологии: травмах, кровоизлияниях, а также при нейродегенеративных заболеваниях [6—11]. При этом чрезвычайно большое значение может иметь амфифильность мелатонина и его способность проникать во все органы и ткани, в том числе преодолевать гематоэнцефалический барьер [5, 12].

Цель работы — исследование воздействия мелаксена на активность глутатионовой АОС, Г6ФДГ и НАДФ-ИДГ в тканях крыс при ишемии/реперфузии головного мозга (ИРГМ).

Методика

В качестве объекта исследования использовали самцов белых лабораторных крыс массой 150—200 г. В ходе исследований соблюдались основные принципы гуманного обращения с лабораторными животными. Работа одобрена этическим комитетом университета. При проведении экспериментов руководствовались «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы. В качестве контроля использовали ложнооперированных животных (1-я группа; $n = 12$). 2-ю группу ($n = 14$) составили крысы с ИРГМ. В 3-й группе ($n = 12$) животным с ИРГМ ежедневно в течение 3 сут. в утренние часы вводили внутривенно мелаксен в дозе 5 мг/кг в виде раствора в 0,5 мл 0,9% NaCl. Первое введение препарата осуществляли через 15 мин после восстановления кровотока. Индуцирование ишемии головного мозга у животных опытных групп осуществляли путем 30-минутной окклюзии общих сонных артерий [13]. Реперфузии достигали снятием окклюдоров. Восстановление кровотока контролировали визуально. Через 3 сут. у животных забирали кровь из сердца, головной мозг извлекали из черепной коробки по стандартной методике.

Применяли кетаминую анестезию. Во время операции для предотвращения развития гипотермии постоянно контролировали температуру тела животных и при необходимости повышали ее до нормальных значений.

Для получения гомогената навеску головного мозга крысы гомогенизировали в 3-кратном объеме охлажденной среды выделения (50 мМ трис-НСl-буфер (рН 7,8), содержащий 1 мМ ЭДТА) и центрифугировали при 5000g в течение 10 мин. Осадок отбрасывали, а в полученной надосадочной жидкости определяли исследуемые параметры. В сыворотке крови определяли содержание общего белка по методу Лоури [14]. Концентрацию GSH определяли спектрофотометрически при длине волны 412 нм по реакции с реактивом Элмана [15]. Активность ферментов оценивали спектрофотометрически при длине волны 340 нм. Измерение активности глутатионпероксидазы (ГП, КФ 1.11.1.9) проводили по сопряженной ферментативной реакции в среде следующего состава: 50 мМ калий-фосфатный буфер (рН 7,4), содержащий 1 мМ ЭДТА, 0,12 мМ НАДФН, 0,85 мМ GSH, 0,37 мМ H_2O_2 , 1 ЕД/мл глутатионредуктазы (ГР, КФ 1.6.4.2). Контрольная проба не

содержала GSH. Активность ГР определяли в среде спектрофотометрирования, содержащей 50 мМ калий-фосфатный буфер (рН 7,4), 1 мМ ЭДТА, 0,16 мМ НАДФН и 0,8 мМ окисленного глутатиона. Активность глутатионтрансферазы (ГТ, КФ 2.5.1.18) определяли с помощью метода, основанного на оценке скорости образования глутатион-S-2,4-динитробензола в реакции GSH с 1-хлор-2,4-динитробензолом, в среде следующего состава: 0,1 М калий-фосфатный буфер (рН 7,4), 1 мМ ЭДТА, 1 мМ 1-хлор-2,4-динитробензол, 5 мМ GSH. Для измерения активности Г6ФДГ использовали 50 мМ трис-НСl-буфер (рН 7,8), содержащий 3,0 мМ глюкозо-6-фосфат, 0,25 мМ НАДФ, 1,0 мМ $MnCl_2$. Среда для определения активности НАДФ-ИДГ имела следующий состав: 50 мМ трис-НСl-буфер (рН 7,6—7,8), содержащий 1,5 мМ изоцитрат, 2 мМ $MnCl_2$, 0,25 мМ НАДФ, 0,1 мМ ЭДТА. Реакцию начинали добавлением гомогената ткани мозга или сыворотки крови. За единицу ферментативной активности (Е) принимали количество фермента, катализирующее образование 1 мкмоль продукта реакции или превращение 1 мкмоль субстрата за 1 мин при температуре $+25^\circ C$. Активность ферментов выражали в виде удельной активности (Е/мг белка). Данные, полученные при проведении опытов как минимум в 2-кратной аналитической повторности, обрабатывали статистически с помощью программного пакета Statistica 6,0 с оценкой числовых переменных — средней арифметической (M), ошибки средней (m) и определением статистической значимости (p). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Бонферони [16]. Критический уровень значимости принимался равным 1,67% ($p < 0,0167$).

Результаты и обсуждение

Как было показано ранее, в условиях ИРГМ наблюдается возрастание содержания восстановленного глутатиона, активности ГП и ГР в тканях экспериментальных животных [17]. Активация глутатионовой АОС может иметь адаптивное значение при развитии состояний, сопровождающихся оксидативным стрессом. Подтверждением интенсификации свободнорадикальных процессов в условиях эксперимента может служить выявленное ранее увеличение параметров биохемилюминесценции и уровня диеновых конъюгатов — продуктов пероксидного окисления липидов, по сравнению с контролем [18].

Воздействие мелаксена на фоне развития ИРГМ сопровождалось снижением активности ферментов и уровня восстановленного глутатиона относительно

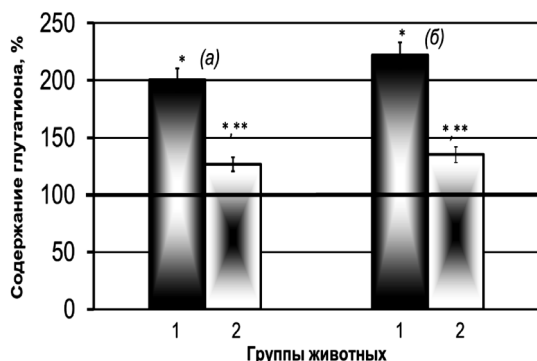


Рис. 1. Содержание глутатиона в головном мозге (а) и сыворотке крови (б) животных при патологии (1) и при действии мелаксена на фоне развития патологии в дозах 5 мг/кг (2). Условные обозначения: * — статистически значимые отличия от значений у ложнопериоперированных животных; ** — статистически значимые отличия от значений при ИРГМ. За 100% принимали значения в контроле.

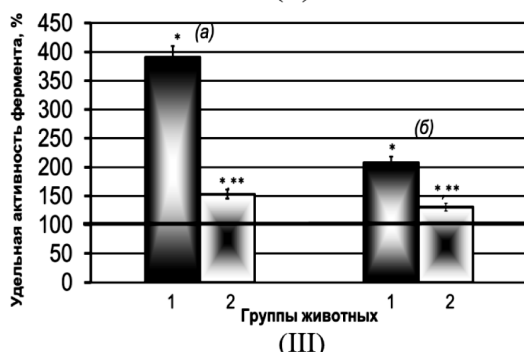
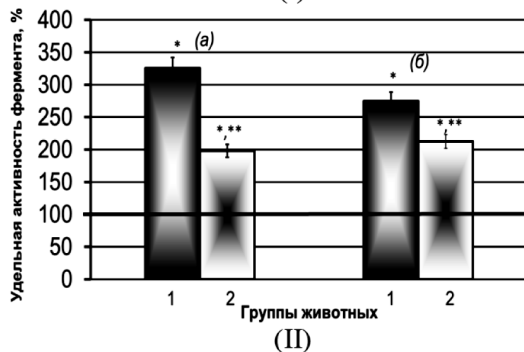
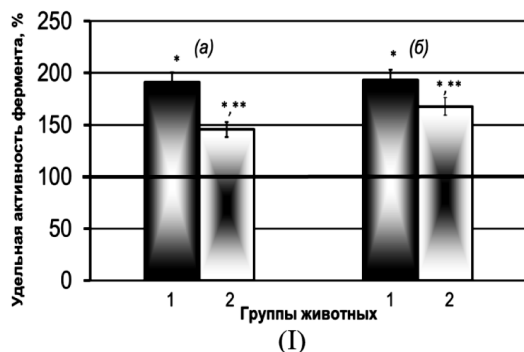


Рис. 2. Активность глутатионпероксидазы (I), глутатионредуктазы (II) и глутатионтрансферазы (III) в головном мозге (а) и сыворотке крови (б) крыс при патологии (1) и при действии мелаксена на фоне развития патологии в дозах 5 мг/кг (2). Условные обозначения см. рис. 1.

значений при патологии. Так, при действии мелаксена в дозе 5 мг/кг было отмечено уменьшение уровня GSH как в ткани мозга, так и в сыворотке крови в 1,6 раза (рис. 1). При введении мелаксена активность ГП и ГР в головном мозге снижалась в 1,3 и 1,7 раза, в сыворотке крови — в 1,2 и 1,3 раза соответственно (рис. 2).

Помимо изменения активности ГП и ГР, существенное значение для формирования адаптивного ответа организма может иметь обнаруженное нами возрастание активности ГТ, также участвующей в обезвреживании токсичных соединений за счет использования GSH. Так, в условиях постишемической реперфузии у крыс было обнаружено увеличение удельной активности ГТ в головном мозге и сыворотке крови в 3,9 и 2,1 раза относительно значений у ложнопериоперированных животных соответственно (рис. 2). При введении мелаксена наблюдали снижение удельной активности ГТ в головном мозге в 2,6 раза, в сыворотке крови — в 1,6 раза по сравнению с данными при ИРГМ (рис. 2).

По-видимому, вследствие реализации антиоксидантного и протекторного действия аналога мелатонина происходило торможение процессов свободнорадикального окисления биомолекул, что сопровождалось меньшей степенью мобилизации АОС. Об этом может свидетельствовать выявленное ранее снижение параметров биохемилюминесценции и содержания диеновых конъюгатов при введении мелаксена животным с ИРГМ по сравнению с данными при патологии [18]. В литературе также имеются сведения, что мелатонин способен оказывать антиоксидантное действие различными путями [19]. В частности, известно, что данный гормон может напрямую выступать в роли ловушки свободных радикалов: например, он способен связывать два $\bullet\text{OH}$ -радикала и генерировать в качестве продукта циклический 3-гидроксимелатонин, который появляется в моче и является показателем антирадикального действия мелатонина. Кроме того, имеются данные, что экзогенно введенный мелатонин способен уменьшать образование $\text{NO}\bullet$ и поглощать $\text{ONOO}\bullet$, тем самым проявляя свои защитные эффекты. Также известно, что в качестве активных ловушек свободных радикалов может выступать не только сам гормон, но и продукты его взаимодействия с АФК, что многократно повышает его эффективность как антиоксиданта [20]. Так, известно, что в процессе формирования из мелатонина N' -ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамина нейтрализуется до четырех различных типов свободных радикалов [21].

Так как в условиях окислительного стресса активируется глутатионовая система, нуждающаяся в постоянном поступлении НАДФН, то представляет

интерес исследование функционирования ферментов, участвующих в поддержании определенного уровня данных восстановительных эквивалентов: Г6ФДГ и НАДФ-ИДГ. Показано, что при развитии ИРГМ происходит возрастание активности данных ферментов, что может иметь важное значение в условиях оксидативного стресса [17]. По всей видимости, при реализации адаптивного ответа на возникновение стрессовых условий исследуемые ферменты окислительного метаболизма функционируют совместно с глутатионовой антиоксидантной системой, реагируя на уровень АФК и продуктов их взаимодействия с биомолекулами.

В ходе исследования выявлено снижение активности Г6ФДГ и НАДФ-ИДГ при введении мелаксена на фоне развития ИРГМ у крыс. Так, действие данного препарата в дозе 5 мг/кг сопровождалось снижением активности Г6ФДГ в ткани мозга животных в 1,7 раза, в сыворотке крови — в 1,1 раза по сравнению с патологией (рис. 3). В этих условиях активность НАДФ-ИДГ уменьшалась как в головном мозге, так и в сыворотке крови в 1,4 раза (рис. 3). Полученные результаты можно объяснить снижением необходимости в поставке восстановительных эквивалентов для работы глутатионовой АОС в условиях уменьшения степени ее активации при действии мелаксена, что соотносится с результатами определения содержания GSH, активности ГП, ГР и ГТ.

Полученные результаты могут свидетельствовать о способности мелаксена участвовать в регуляции клеточного метаболизма при патологических процессах, сопряженных с развитием окислительного стресса, вследствие проявления антиоксидантных и нейропротекторных свойств.

Заключение

Таким образом, при введении мелаксена на фоне развития ИРГМ происходило изменение уровня восстановленного глутатиона, активности ферментов глутатионовой АОС и НАДФН-генерирующих ферментов в сторону значений наблюдаемых у ложнопериоперированных животных, что, по-видимому, свидетельствует о позитивном действии на метаболические и свободнорадикальные процессы в нейронах в условиях развития окислительного стресса. Полученные результаты могут служить обоснованием дальнейшего исследования возможности применения мелатонин-корректирующих средств для фармакологической коррекции изменений метаболизма при развитии заболеваний, связанных с нарушением мозгового кровообращения.

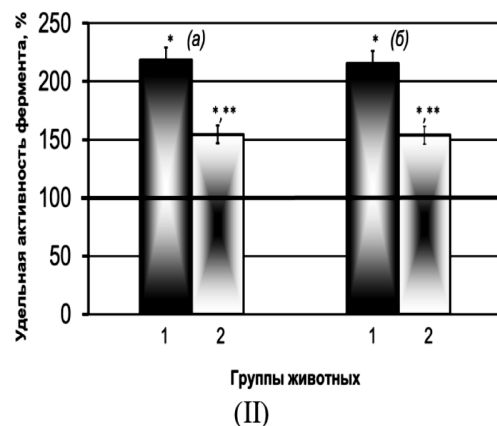
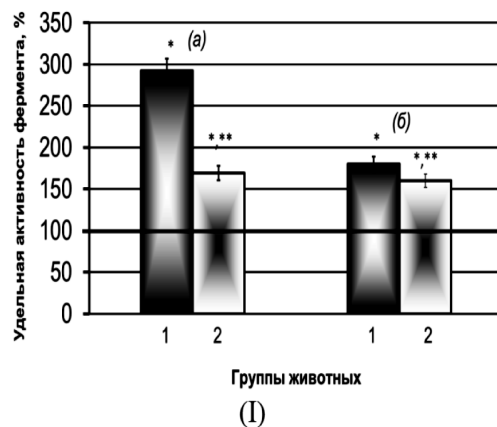


Рис. 3. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (I) и НАДФ-изоцитратдегидрогеназы (II) в головном мозге (а) и сыворотке крови (б) крыс при патологии (1) и при действии мелаксена на фоне развития патологии в дозах 5 мг/кг (2). Условные обозначения см. в подписи к рис. 1.

References

- Ortiz G.G., Pacheco Moises F.P., Mireles-Ramirez M., Flores-Alvarado L.J., Gonzalez-Usigli H., Sanchez-Gonzalez V.J. et al. Oxidative stress: love and hate history in central nervous system. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2017; 108: 1-31.
- Reiter R.J. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J.* 1995; 9: 526-33.
- Kirova Yu.I. Role of the glutathione system in regulation of redox status in the rat cerebral cortex under hypoxia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2014; 58(4): 40-7. (in Russian)
- Quera Salva M.A., Hartley S. Mood disorders, circadian rhythms, melatonin and melatonin agonists. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2012; 4: 15-26.
- Reiter R.J., Tan D.X., Terron M.P., Flores L.J., Czarnecki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochimica Polonica.* 2007; 54(1): 1-9.
- Arushanian E.B., Schetinina E.V. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2016; 60(1): 79-88. (in Russian)

7. Maldonado M.D., Murillo-Cabezas F., Terron M.P., Flores L.J., Tan D.X., Manchester L.C. et al. The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma. *J. Pineal. Res.* 2007; 42(1): 1-11.
8. Letic T., Hartman R., Rojas H., Manaenko A., Chen W., Ayer R. et al. Protective effect of melatonin upon neuropathology, striatal function, and memory ability after intracerebral hemorrhage in rats. *J. Neurotrauma.* 2010; 27(3): 627-37.
9. Wang J.Z., Wang Z.F. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacol. Sin.* 2006; 27: 41-9.
10. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni G.J., Esquifino A.I., Hardeland R., Cardinali D.P. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res.* 2005; 7: 293-318.
11. Watson N., Diamandis T., Gonzales-Portillo C., Reyes S., Borlongan C.V. Melatonin as an antioxidant for stroke neuroprotection. *Cell Transplant.* 2016; 25(5): 883-91.
12. Al-Omary F.A. Melatonin: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2013; 38: 159-226.
13. Bul'on V.V., Hnychenko L.K., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E. Sapronov N.S. Correction of the effects of brain postischemic reperfusion injury with cytoflavin. *Bulliten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2000; 129(2): 149-51. (in Russian)
14. Lowry O., Rosenbrough N., Farr A., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193(1): 265-75.
15. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry.* 1968; 25: 192-205.
16. Glanc S. *Medical and biological statistics [Meditsinskaya i biologicheskaya statistika]*. Moscow: Praktika; 1999. (in Russian)
17. Safonova O.A., Popova T.N., Panchenko L.F. Effect of 2,4-dimethoxyphenylbiguanide on the glutathione system activity in the rats tissues under brain ischemia-reperfusion. *Bulliten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2011; 151(5): 488-91. (in Russian)
18. Popova T.N., Safonova O.A., Stoljarova A.O. Oxidative status of the rats tissues under the melaxen introduction on the background of the cerebral ischemia / reperfusion development. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2016; 62(5): 561-65. (in Russian)
19. Bepjatykh A.Ju., Burlakova O.V., Golichenkov V.A. Melatonin as an antioxidant: basic functions and properties. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2010; 130(5): 487-96. (in Russian)
20. Reiter R.J., Tan D.X., Terron M.P., Flores L.J., Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochimica Polonica.* 2007; 54(1): 1-9.
21. Sanchez-Barcelo E.J., Martinez-Campa C.M., Mediavilla M.D., Gonzalez A., Alonso-Gonzalez C., Cos S. Melatonin and melatonergic drugs as therapeutic agents: ramelteon and agomelatine, The two most promising melatonin receptor agonist. *Recent patents on endocrine, metabolic and immune drug discovery.* 2007; 1(2): 142-51.

Сведения об авторах:

Попова Татьяна Николаевна, доктор биол. наук, проф., зав. каф. медицинской биохимии и микробиологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», e-mail: tpopova@bio.vsu.ru;

Сафонова Ольга Анатольевна, канд. биол. наук, доцент каф. медицинской биохимии и микробиологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», e-mail: solya333@mail.ru;

Столярова Анна Олеговна, аспирант каф. медицинской биохимии и микробиологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», e-mail: stolyarova-anna@yandex.ru;

Рахманова Татьяна Ивановна, канд. биол. наук, доцент каф. медицинской биохимии и микробиологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», e-mail: rtyana@mail.ru;

Панченко Леонид Федорович, доктор мед. наук, проф., академик РАН, зав. лаб. молекулярных основ болезней зависимости ФГБУ НИИОПП, e-mail: biochn@mail.ru