

Дзугкоев С.Г., Можаева И.В., Отиев М.А., Маргиева О.И., Дзугкоева Ф.С.

Влияние L-карнитина, афобазола и их комбинации с L-аргинином на биохимические и гистологические показатели дисфункции эндотелия при кобальтовой интоксикации у крыс

ФГБУН Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, отдел патобиохимии, Россия, 362019, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 47

Исследовано влияние L-карнитина и афобазола и их комбинации с L-аргинином на биохимические и гистологические показатели эндотелиальной дисфункции у крыс с кобальтовой интоксикацией. Полученными данными выявлены биохимические маркеры дисфункции эндотелия. Установлено, что у крыс с кобальтовой интоксикацией на фоне лечения происходило угнетение перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижение концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах, активация супероксиддисмутазы (СОД). Это сопровождалось повышением концентрации оксида азота (NO), доступности субстрата L-аргинина и, возможно, экспрессии eNOS на фоне L-карнитина и афобазола.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиокислительная система, оксид азота, регуляторы экспрессии eNOS, гистология, афобазол, L-карнитин

Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Otiev M.A., Margieva O.I., Dzugkoeva F.S.

Effect of L-carnitine, afobazole and their combination with L-arginine on biochemical and histological indices of endothelial dysfunction in cobalt intoxication in rats

ERAS Institute of Biomedical Research of RAS VSC, department of pathobiochemistry, Russia, 362019, Vladikavkaz, Pushkin's street 47

The influence of L-carnitine and afobazole and their combination with L-arginine on biochemical and histological indices of endothelial dysfunction in rats with cobalt intoxication. The obtained data revealed biochemical markers of endothelial dysfunction. Found that in rats with cobalt intoxication during treatment occurred inhibition of lipid peroxidation (LPO), reduced the concentration of malondialdehyde (MDA) in erythrocytes, activation of superoxide dismutase (SOD). This was accompanied by increased concentrations of nitric oxide (NO), the availability of the substrate L-arginine and possibly the expression of eNOS in the background of L-carnitine and afobazole.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, nitric oxide, regulators of expression of eNOS, histology, afobazole, L-carnitine

Загрязнение среды обитания ксенобиотиками — одна из глобальных нерешенных проблем, актуальность которой еще более возросла в XXI веке. Среди ксенобиотиков важное место занимают тяжелые цветные металлы и их соли, которые в больших количествах поступают в окружающую среду и через органы пищеварения, дыхания, кожные покровы и слизистые в организм человека и животных [4].

Экотоксиканты воздействуют практически на все внутренние органы на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях. Эффективность воздей-

ствия во многом зависит от концентрации и длительности экспозиции токсического вещества, комбинации его с другими повреждающими факторами, предшествующего состояния здоровья человека и его иммунологической реактивности [1, 7].

Одним из таких металлов является кобальт, который широко используется в металлургической промышленности в виде сплавов в составе цветных тяжелых металлов. Вместе с выбросами, кобальт попадает во внешнюю среду, загрязняя почву, питьевую воду, открытые водоемы. Предельно допустимая концентрация кобальта в воздухе составляет 0,05—0,1 мг/дм³. Чистой считается вода, в которой содержание металла не превышает тысячных долей мг на дм³. В то же время, кобальт имеет важное биоло-

Для корреспонденции: Дзугкоев Сергей Гаврилович, д.м.н., ст. науч. сотр. отдела патобиохимии ФГБУН Института биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, e-mail: patbiochem@mail.ru

гическое значение в природе и, как микроэлемент, необходим всем живым организмам. Он относится к числу биологически активных и всегда содержится в организме животных и в растениях [12]. Основной биологической ролью этого элемента считается его присутствие в молекуле водорастворимого витамина В₁₂, в котором его массовая доля составляет — 4%. У человека и животных он является кофактором ряда жизненно важных ферментов. В то же время, повышенные концентрации соединений кобальта для организма человека и животных не являются безразличными, а вызывают патологические нарушения во внутренних органах и тканях. Избыточное поступление солей тяжелых цветных металлов, в частности, кобальта в организм является гено-, ферменто- и мембранотоксичным [2, 3, 7]. В основе повреждающего действия окислительного стресса при ангиопатиях различного генеза лежат изменения физико-химических свойств мембран клеток и структурно-функциональные изменения [6, 14]. В развитии этих нарушений играет значительную роль блокирование функционально активных групп, структурных белков и ферментов [5]. С некоторыми металлами, в частности со свинцом, кобальт в организме вступает в синергические связи, потенцируя их патологические воздействия [23].

Несмотря на многократное изучение токсичности кобальта остаются неизученными механизмы его повреждающего действия на клеточно-молекулярном уровне [16, 20].

Окислительный стресс, развивающийся на фоне интоксикации хлоридом кобальта, ассоциируется со снижением биодоступности оксида азота (NO) и развитием дисфункции эндотелия. Все вышеизложенное дает основание полагать, что необходимой составляющей оптимизации патогенетической терапии сосудистых осложнений, вызванных хлоридом кобальта, является поиск и испытание новых препаратов, обладающих способностью модулировать продукцию NO и ингибировать свободнорадикальное окисление. В последние годы в литературе появились данные о новом препарате — афобазоле (2-[2-(морфолино)этилтио]-5-этоксibenзимидазола гидрохлориде), синтезированном в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН и оказывающим противоишемическое действие через σ_1 -рецепторы [11, 19], защищая клетку от свободнорадикальной агрессии [8, 26, 29]. Не исключено, что подавление свободнорадикального окисления обусловлено способностью агонистов σ_1 -рецепторов уменьшать активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая рассматривается как один из основных «медиаторов» повреждения эндотелия и ишемизированных кардиомиоцитов. Возможно, подавление агонистами σ_1 -рецепторов активности

iNOS способствует увеличению синтеза конститутивной NO-синтазы — eNOS, которая способствует защите клеток от свободнорадикального повреждения [30, 24]. Вместе с тем, для подтверждения этих механизмов действия афобазола представляет научный интерес исследование влияния афобазола и L-аргинина, а также L-карнитина на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), метаболизма NO и гистопатоморфологические показатели при кобальтовой интоксикации.

Цель исследования: изучить влияние L-карнитина и афобазола, их комбинации с L-аргинином на биохимические и гистологические показатели функции эндотелия у крыс с кобальтовой интоксикацией.

Методика

Исследования проведены на 120 крысах-самцах линии Вистар одной возрастной группы (10—14 мес.), массой 220—250 г. Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977 г.), а также принципам Хельсинкской декларации (2000 г.).

Контрольную группу составили интактные животные (n = 20), по возрасту и массе сопоставимые с основной группой. Кобальтовую интоксикацию моделировали введением хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг веса животного.

Подопытные крысы были разбиты на следующие группы:

1. Контрольная группа — интактные крысы (n = 20);
2. Крысы с кобальтовой интоксикацией без лечения (n = 20);
3. Крысы с кобальтовой интоксикацией, получавшие в течение 30 дней афобазол в дозе 10 мг/кг (n = 20);
4. Крысы с кобальтовой интоксикацией, получавшие в течение 30 дней L-карнитин в дозе 25 мг/кг (n = 20);
5. Крысы с кобальтовой интоксикацией, получавшие в течение 30 дней L-аргинин + афобазол (n = 20);
6. Крысы с кобальтовой интоксикацией, получавшие в течение 30 дней L-аргинин + L-карнитин (n = 20).

По окончании эксперимента под тиопенталовым наркозом у крыс забирали кровь из сердца, в гемолизате эритроцитов определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) [21] и активность супероксиддисмутазы (СОД) методом аутоокисления адреналина. В сыворотке крови каждой группы определя-

Динамика показателей ПОЛ — АОС и метаболитов оксида азота при кобальтовой интоксикации на фоне терапии афобазолом и L-карнитином

Показатель	Контроль	Со	Со + аргинин	Со + аргинин + афобазол	Со + аргинин + L-карнитин
МДА (эритроциты), нмоль/мл	4,55 ± 0,031	5,05 ± 0,033 ¹¹¹¹⁾	4,86 ± 0,03 ¹¹¹¹⁾	4,612 ± 0,008 ²²²²⁾	4,796 ± 0,024 ²²²²⁾
СОД (эритроциты), усл.ед.	88,28 ± 1,32	63,86 ± 1,27 ¹¹¹¹⁾	65,4 ± 1,5 ¹¹¹¹⁾	82 ± 0,707 ²²²²⁾	75 ± 0,707 ²²²²⁾
Каталаза (сыворотка крови) мкат/л	225,58 ± 25,78	370,2 ± 6,11 ¹¹¹¹⁾	359,4 ± 6,8 ¹¹¹¹⁾	269,4 ± 5,09 ²²⁾	319,2 ± 8,6 ²²⁾
Церулоплазмин (сыворотка крови), мг/л	338,6 ± 6,23	379,2 ± 6,57 ¹¹¹¹⁾	359,8 ± 5,58 ¹¹⁾	355,5 ± 6,6 ²⁾	356,4 ± 6,3 ²²⁾
NOx, (сыворотка крови), мкМ	51,1 ± 0,84	41,04 ± 0,04 ¹¹¹¹⁾	43,14 ± 0,32 ¹¹¹¹⁾	48,68 ± 0,421 ²²²²⁾	44,88 ± 0,33 ²²²²⁾

Примечание. ¹¹¹¹⁾ — $p < 0,001$; ¹¹¹⁾ — $p < 0,01$; ¹¹⁾ — $p < 0,02$; ¹⁾ — $p < 0,05$ достоверность по сравнению с контролем; ²²²²⁾ — $p < 0,001$; ²²²⁾ — $p < 0,01$; ²²⁾ — $p < 0,02$; ²⁾ — $p < 0,05$ достоверность по сравнению с кобальтовой интоксикацией без лечения

ли: активность СОД, каталазы [10], концентрацию церулоплазмينا [9] и суммарных метаболитов NO [13].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2006. Результаты представлены в виде среднего значения (Mean) и ошибки среднего (SEM). Статистическую достоверность различий между двумя группами животных проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследования проведены на контрольных крысах (1-я группа), крысах с кобальтовой интоксикацией без лечения (2-я группа) и крысах с кобальтовой интоксикацией, получавших в течение 30 дней афобазол

по 10 мг/кг ежедневно парентерально (3-я группа) и крысах с кобальтовой интоксикацией, получавших в течение 30 дней L-карнитин по 25 мг/кг ежедневно парентерально (4-я группа). Через месяц парентерального введения хлорида кобальта развился окислительный стресс, сопровождающийся повышением концентрации МДА в мембранах эритроцитов. Одновременно происходило снижение активности СОД в эритроцитах, повышение активности каталазы и концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови. У крыс с кобальтовой интоксикацией концентрация суммарных метаболитов NO статистически достоверно была ниже по сравнению с контрольными данными (таблица). Активные метаболиты кислорода и продукты ПОЛ вызвали нарушение функции эндотелия, биохимическими маркерами которого явились повышение концентрации МДА и снижение содержания суммарных метаболитов NO. Продукты ПОЛ вызвали повреждение сосудистого эндотелия, что подтверждено гистологически. Отмечается плазматическое пропитывание и умеренное утолщение эндотелия сосудов (рис. 1). Для коррекции избыточного процесса ПОЛ, нарушений системы антиоксидантной защиты, сниженной концентрации NO и гистологических изменений, животным с кобальтовой интоксикацией в течение 30 дней вводили афобазол, а другой группе L-карнитин в виде монотерапии и в комбинации с L-аргинином.

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о существенном снижении концентрации МДА в крови под влиянием афобазола и L-карнитина. Анализ активности антиоксидантной системы показал достоверное возрастание активности СОД в эритроцитах, а повышенные данные активности каталазы и концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови достоверно снизились, хотя активность ката-

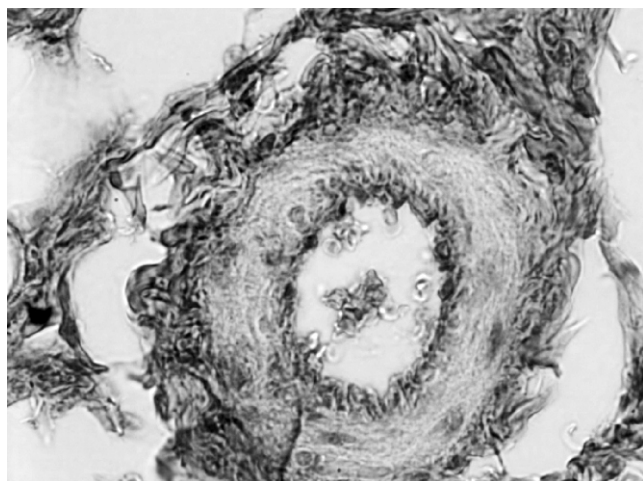


Рис. 1. Гистологическая структура сосудов микроциркуляторного русла у крыс с кобальтовой интоксикацией на фоне L-аргинина, кадр 42 x 900.

зы, по сравнению с контролем, осталась повышенной. В 3-й, 4-й группах крыс с кобальтовой интоксикацией на фоне лечения афобазолом и L-карнитином статистически достоверно повысилась в сыворотке крови концентрация оксида азота (таблица).

Эффективность влияния этих корректоров системы ПОЛ — АОС и содержание NO была более значимой при комбинации L-карнитина и афобазола с L-аргинином (5-я, 6-я группа крыс) (таблица). Для выяснения механизма повышения концентрации NO мы исследовали влияние L-аргинина — субстрата синтеза NO и ингибитора eNOS — L-NAME. Данные, представленные в таблице, демонстрируют нарастание концентрации суммарных метаболитов NO на фоне лечения афобазолом и L-карнитином и их комбинации с L-аргинином.

Полученные нами данные соответствуют результатам других исследователей [22, 25], показывающих, что супероксид анион радикал (O_2^-) обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO, превращая его в пероксинитрит. Более того, данные других авторов [28] подтверждают повышенное образование O_2^- в дыхательной цепи и возможность оксидативного поражения эндотелия сосудов при кобальтовой интоксикации [22].

Для выяснения эффективности действия антиоксидантов на процессы ПОЛ и активность ферментов АОЗ клеток был проведен корреляционный анализ. Представленные данные в 4-х группах животных, получавших лечение, показали наличие корреляционной зависимости между концентрацией МДА и активностью каталазы: на фоне L-карнитина и афобазола соответственно ($r = +0,64$, $r = +0,62$, $\rho < 0,001$) и концентрацией ЦП ($r = +0,59$, $r = +0,57$, $\rho < 0,001$) и обратной связи между уровнем снижения концентрации МДА и повышением активности СОД ($r = 0,55$, $r = 0,57$) одновременно было выявлено наличие отрицательной сильной связи показателей NO и МДА у леченных крыс соответственно ($r = 0,60$, $r = 0,58$, $\rho < 0,001$). Полученные результаты позволяют заключить, что изучаемые препараты — афобазол, вводимый животным в течение месяца в дозе 10 мг/кг и L-карнитин в дозе 25 мг/кг, положительно влияли на функциональную активность эндотелия, что проявлялось усилением продукции оксида азота, эффект которого на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки реализуется через активацию растворимой гуанилатциклазы и повышение содержания цГМФ, что, в свою очередь, приводит к снижению внутриклеточного содержания Ca^{2+} и вазодилатации [17, 27]. Наибольшая эффективность афобазола на регуляторы экспрессии eNOS и концентрацию NO, полученные в наших исследова-

ниях при кобальтовой интоксикации, подтверждают предположение авторов [15, 18] о способности данных препаратов индуцировать экспрессию eNOS и, тем самым, нормализовывать концентрацию суммарных метаболитов NO, улучшая кровообращение в ишемизированных органах.

В сосудах микроциркуляторного русла отмечается частичное утолщение эндотелия сосудов. Гистологическая картина свидетельствует об увеличении числа эндотелиальных клеток и уменьшении межэндотелиальных щелей и плазматического пропитывания стенки сосуда (рис. 2).

Выявление защитного действия афобазола на интенсивность ПОЛ, метаболизм NO и гистологические проявления эндотелиальной дисфункции у крыс с кобальтовой интоксикацией согласуется с исследованиями Крыжановского С.А., Сорокиной А.В., Столярук В.Н. и др., 2010 [11], показавших способность данного препарата стимулировать пролиферативные процессы в миокарде, способствуя уменьшению площади ишемического повреждения. L-карнитин, в отличие от афобазола, обеспечивает транспорт ацилов в митохондрии, способствует образованию восстановленных эквивалентов, которые, окисляясь в дыхательной цепи, стимулируют энергообразование.

Заключение

Изменение концентрации NO, участие регуляторов уровня экспрессии eNOS, а также показателей ПОЛ и АОС: концентрации МДА и активности ферментов СОД в эритроцитах, каталазы и концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови являются

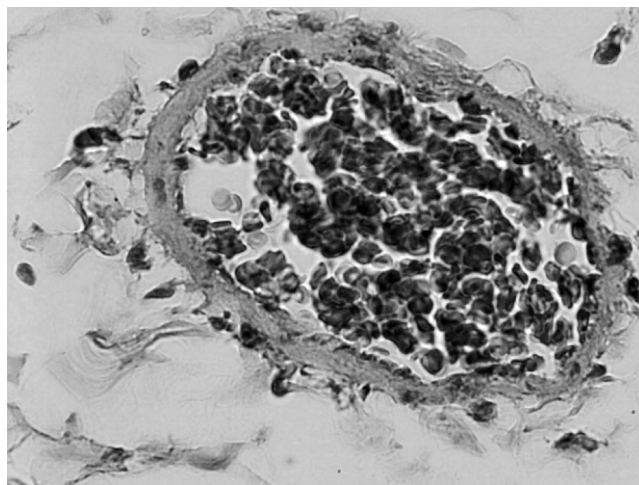


Рис. 2. Гистологическая структура сосудов микроциркуляторного русла у крыс с кобальтовой интоксикацией на фоне лечения афобазола + L-кар., кадр 6 x 900.

показателями эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе сосудистых осложнений при экспериментальной модели токсической ангиопатии. Коррекция сосудистых осложнений, вызванных хлоридом кобальта, и метаболизма NO на фоне лечения афобазолом и L-карнитином, приводит к снижению интенсивности свободнорадикального окисления в эритроцитах, повышению активности СОД и концентрации стабильных суммарных метаболитов оксида азота в крови и, возможно, уровня экспрессии NO-продуцирующего фермента (eNOS) клеток сосудистого эндотелия. Наряду с биохимическими показателями, афобазол и L-карнитин способствуют восстановлению гистологической картины эндотелия сосудов у крыс с кобальтовой интоксикацией.

Список литературы

1. Башилов А.В., Русланов А.Д. Изучение процессов окисления липидов методом моделирования. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2009; 1(7): 42-4.
2. Бондаренко Л.В. Генетическая токсикология. *Экологическая генетика*. 2007; 5(1): 39-41.
3. Бурдин Н.В., Гребенникова В.В., Лебедев В.И., Монгуш А.А., Бурдин В.Н. Кобальт-никелевые арсенидные руды и проблемы биоэкологии; *Успехи современного естествознания*. 2008; 7:64.
4. Валина С.Л., Аминова А.И., Устинова О.Ю., Акатова А.А. Влияние химических факторов на клинико-лабораторные особенности атопических дерматитов. *Вестник Пермского университета*. 2010; 2:65-70
5. Гутникова А.Р., Махмудов К.О., Саидханов Б.А. и др. О мембранотропном действии солей тяжелых металлов и основных путях его коррекции. *Токсикол. Вестник*. 2002; 3: 21-26.
6. Дзугкоева Ф.С., Такоева Е.А. Можаяева И.В., Кочисова З.Х. и др. Состояние активности про- и антиоксидантной системы как факторов риска эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности у больных с хроническими болезнями почек (ХБН). *Успехи современного естествознания*. 2011; 12: 38-9.
7. Дзугкоева Ф.С., Такоева Е.А. Патобиохимические механизмы токсического влияния хлорида никеля в эксперименте у крыс. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; XVI(3): 36-7.
8. Дурнев А.А., Соломина А.С., Жанатаев А.К., Жуков В.Н., Серединин С.Б. Влияние афобазола на генотоксические эффекты табачного дыма в плаценте и в тканях эмбрионов крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010; 150(9): 286-89.
9. Камышников В.С. *Клинико-биохимическая лабораторная диагностика*. 2003; 2:71-77.
10. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*; 1988; 1: 16-9.
11. Крыжановский С.А., Сорокина А.В., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., и др. Изучение антиишемического действия «Афобазола» в условиях экспериментального инфаркта миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*; 2010; 150(9): 284-86.
12. Мартынова С.Н., Горбач Т.В. Влияние солей кобальта на показатели энергетического обмена в митохондриях нефроцитов крыс. *Вест. Харьковского национ. университета имени В.Н. Каразина. Серия: биология*; 2009; 9(856).
13. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. *Клин. лаб. Диагностика*; 2005; 6: 15-18.
14. Микаэлян Н.П., Князев Ю.А., Гурина А.Е., Максина А.Г., Дзугкоева Ф.С. Состояние цитоплазматических мембран при экспериментальном сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 1999; 3: 48-51.
15. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2005; 105(4): 35-40.
16. Охрименко С.М., Гурьева Н.Ю., Калиман П.А. Адаптация ферментов липидного и азотистого обмена у крыс при оксидативном стрессе, вызванном солями кобальта и ртути. *Вестник Харьковского нац. ун-в. им. В.Н. Каразина*. 2005; 1-2(709).
17. Северин Е.С. Биохимия — М.: ГЕОТАР-МЕД. 4 издание (исправлен.); 2007; 779С.
18. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 3-11.
19. Ajmo C.T.Jr., Vernon D.O., Collier L. et al. Sigma receptor activation reduces infarct size at 24 hours after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Curr. Neurovasc. Res*. 2006; 3(2): 89-98.
20. Anderson S.P.T. Nickel and cobalt: Their physiological action on the animal organism. *J. Anat. Physiol*. 1983; 17: 89-123.
21. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980;15: 137-40.
22. Beckman J.S. *Circulat. Res*. 2001; 89: 295-7.
23. Berliner J.A., Heinecke J.W. *Free Radic. Biol. Med*. 1996; 20(5): 707-27.
24. Calvert J.W., Lefler D.J. *Cardiovasc. Res*. 2009; 83(2): 195-203.
25. Ferdinandy P., Schulz R. *Br. J. Pharmacol*. 2003; 183: 532-42.
26. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J. Neurochem*; 2006; 97(6): 1634-58.
27. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Biosci Rep*. 1999; 19: 133-54.
28. Rosca M.G., Mustata T.G. Kinter M.T. et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2005; 289(2): 420-30.
29. Tchedre K.T., Huang R.Q., Dibas A., Krishnamoorthy R.R., Dillon G.H., Yorio T. Sigma-1 receptor regulation of voltage-gated calcium channels involves a direct interaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(11): 4993-5002.
30. Vagnerova K., Hurn P.D., Bhardwaj A., Kirsch J.R. Sigma 1 Receptor Agonists Act as Neuroprotective Drugs Though Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Anesth. Anal*. 2006; 103(2): 430-4.

Поступила 26.02.15

References

1. Bashilov A.V., Ruslanov A.D. Izuchenie protsessov okisleniya lipidov metodom modelirovaniya. *Aktual'nye problemye gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2009; 1(7): 42-4. (in Russian)

2. Bondarenko L.V. *Geneticheskaya toksikologiya. Ekologicheskaya genetika*. 2007; 5(1): 39-41. (in Russian)
3. Burdin N.V., Grebennikova V.V., Lebedev V.I., Mongush A.A., Burdin V.N. Kobal't-nikelevye arsenidnye rudy i problemy bioekologii. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008; 7:64. (in Russian)
4. Valina S.L., Aminova A.I., Ustinova O.Yu., Akatova A.A. Vliyanie khimicheskikh faktorov na kliniko-laboratornye osobennosti atopicheskikh dermatitov. *Vestnik Permskogo universiteta*. 2010; 2:65-70. (in Russian)
5. Gutnikova A.R., Makhmudov K.O., Saidkhanov B.A. i dr. O membranotropnom deystvii soley tyazhelykh metallov i osnovnykh putyakh ego korrektsii. *Toksikol. Vestnik*. 2002; 3: 21-6. (in Russian)
6. Dzugkoeva F.S., Takoeva E.A. Mozhaeva I.V., Kochisova Z.Kh. i dr. Sostoyanie aktivnosti pro- i antioksidantnoy sistemy kak faktorov riska endotelial'noy disfunktsii i pochechnoy nedostatochnosti u bol'nykh s khronicheskimi boleznymi pochek (KhBN). *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 12: 38-9. (in Russian)
7. Dzugkoeva F.S., Takoeva E.A. Patobiokhimicheskie mekhanizmy toksicheskogo vliyaniya khlorida nikelya v eksperimente u krys. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; XVI(3): 36-7. (in Russian)
8. Durnev A.A., Solomina A.S., Zhanataev A.K., Zhukov V.N., Seredinin S.B. Vliyanie afobazola na genotoksicheskie efekty tabachnogo dyma v platsente i v tkanyakh embrionov krys. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*; 2010; 150(9): 286-89. (in Russian)
9. Kamyshnikov V.S. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika. 2003; 2:71-77. (in Russian)
10. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-9. (in Russian)
11. Kryzhanovskiy S.A., Sorokina A.V., Stolyaruk V.N., Vititnova M.B., i dr. Izuchenie antiishemicheskogo deystviya «Afobazola» v usloviyakh eksperimental'nogo infarkta miokarda. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2010; 150(9): 284-86.
12. Martynova S.N., Gorbach T.V. Vliyanie soley kobal'ta na pokazateli energeticheskogo obmena v mitokhondriyakh nefrotsitov krys. *Vest. Khar'kovskogo natsion. universiteta imeni V.N. Karazina. Seriya: biologiya*. 2009; 9(856). (in Russian)
13. Metel'skaya V.A., Gumanova N.G. *Klin. lab. Diagnostika*. 2005; 6: 15-8. (in Russian)
14. Mikaelyan N.P., Knyazev Yu.A., Turina A.E., Maksimova A.G., Dzugkoeva F.S. Sostoyanie tsitoplazmaticheskikh membran pri eksperimental'nosakharnom diabete. *Sakhar-nyy diabet*. 1999; 3: 48-51. (in Russian)
15. Neznamov G.G., Syunyakov S.A., Chumakov D.V. i dr. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; 105(4): 35-40. (in Russian)
16. Okhrimenko S.M., Gur'eva N.Yu., Kaliman P.A. Adaptatsiya fermentov lipidnogo i azotistogo obmena u krys pri oksidativnom stresse, vyzvannom solyami kobal'ta i rtuti. *Vestnik Khar'kovskogo nats. univ. im. V.N. Karazina*. 2005; 1-2(709).
17. Severin E.S. *Biokhimiya* — M.: GEOTAR-MED. 4 izdanie (ispravlen.); 2007; 779S.
18. Seredenin S.B., Voronin M.V. Neyroretseptornyye mekhanizmy deystviya afobazola. *Ekspertim'naya i klinicheskaya farmakologiya*; 2009; 72(1): 3-11. (in Russian)
19. Ajmo C.T.Jr., Vernon D.O., Collier L. et al. Sigma receptor activation reduces infarct size at 24 hours after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Curr. Neurovasc. Res*. 2006; 3(2): 89-98.
20. Anderson S.P.T. Nickel and cobalt: Their physiological action on the animal organism. *J. Anat. Physiol*. 1983; 17: 89-123.
21. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; 15: 137-40.
22. Beckman J.S. *Circulat. Res*. 2001; 89: 295-7.
23. Berliner J.A., Heinecke J.W. *Free Radic. Biol. Med*. 1996; 20(5): 707-27.
24. Calvert J.W., Lefer D.J. *Cardiovasc. Res*. 2009; 83(2): 195-203.
25. Ferdinandy P., Schulz R. *Br. J. Pharmacol*. 2003; 133: 532-42.
26. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J. Neurochem*. 2006; 97(6): 1634-58.
27. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Biosci Rep*. 1999; 19: 133-54.
28. Rosca M.G., Mustata T.G., Kinter M.T. et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2005; 289(2): 420-30.
29. Tchedre K.T., Huang R.Q., Diba A., Krishnamoorthy R.R., Dillon G.H., Yorio T. Sigma-1 receptor regulation of voltage-gated calcium channels involves a direct interaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(11): 4993-5002.
30. Vagnerova K., Hurn P.D., Bhardwaj A., Kirsch J.R. Sigma 1 Receptor Agonists Act as Neuroprotective Drugs Through Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Anesth. Analg*. 2006; 103(2): 430-4.

Received 26.02.15

Сведения об авторах:

Можсаева Ирина Викторовна, мл. науч. сотр. отдела патобиохимии ФГБУН Института биомедицинских исследований ВНИЦ РАН

Отиев Михаил Аврамович, мл. науч. сотр. отдела патобиохимии ФГБУН Института биомедицинских исследований ВНИЦ РАН

Маргиева Ольга Ивановна, мл. науч. сотр. отдела патобиохимии ФГБУН Института биомедицинских исследований ВНИЦ РАН

Дзугкoeва Фира Соломоновна, д.м.н., проф., зам. директора по НИР ФГБУН Института биомедицинских исследований ВНИЦ РАН