- Д. Р. Мингалева // Неврологический вестник. – 2005. – Т. XXXVII, вып. 1–2. – С. 105–107.
3. Кирилова, И. А. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления кости / И. А. Кирилова // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 1. – С. 68–74.
4. Лунева, С. Н. Способ получения и консервации минерализованного костного матрикса / С. Н. Лунева, А. Н. Накоскин, М. А. Ковинька. – Патент РФ на изобретение № 2495567. 29.03.2012.
5. Миронов, С. П. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии / С. П. Миронов, С. С. Родионова, Т. М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2009. – № 1. – С. 3–6.

References

1. Bjulleten' VOZ № 310: Desjat' vedushhih prichin smerti v mire. 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html>.
2. Ismagilov M. F., Galiullin N. I., Mingaleev D. R. *Neurologicheskij vestnik. – Neurological Bulletin.* 2005;XXXVII(1-2):105-107.
3. Kirilova I. A. *Hirurgija pozvonochnika. – Spine surger.* 2011;1:68-74.
4. Luneva S. N., Nakoskin A. N., Kovin'ka M. A. Patent RU 2495567. 29.03.2012.
5. Mironov S. P., Rodionova S. S., Andreeva T. M. *Vestnik*

6. Огородова, Л. М. Растущая роль имплантов и малоинвазивной хирургии в развитии современной медицины / Л. М. Огородова // Технологическая платформа «Медицина будущего». – 2013. – Режим доступа: http://2013.forinnovations.ru/_src/ForumEvents.Report/40_file/64-62_oiforum2013_ludmila_ogorodova.pdf.
7. Тер-Асатуров, Г. П. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование эффективности биологических остеопластических материалов в замещении костных дефектов / Г. П. Тер-Асатуров, М. В. Лекишвили, А. Т. Бигваева [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – № 1. – С. 81–85.

travmatologii i ortopedii. im. N. N. Priorova. – Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov. 2009;1:3-6.

6. Ogorodova L. M. *Tehnologicheskaja platforma «Medicina budushhego».* 2013. Available at: http://2013.forinnovations.ru/_src/ForumEvents.Report/40_file/64-62_oiforum2013_ludmila_ogorodova.pdf.
7. Ter-Asaturov G. P., Lekishvili M. V., Bigvaeva A. T. [et al.]. *Cell Transplantation and Cellular Engineering.* 2012;1:81-85.

Сведения об авторах:

Накоскин Александр Николаевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии; тел.: 89058505831; e-mail: nakooskin_a@mail.ru

Ковинька Михаил Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89226700346; e-mail: mkovinika@mail.ru

Талашова Ирина Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89097256342; e-mail: i_talashova@mail.ru

Тушина Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник; тел.: 89128346190; e-mail: ntushina76@mail.ru

Лунева Светлана Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией; тел.: 89129713710; e-mail: luneva_s@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 612.673.9

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13024>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ПИТЬЕВОГО РАЦИОНА С ПОНИЖЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ДЕЙТЕРИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА У КРЫС-САМОК В ПРЕДСТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

А. И. Шихлярова¹, Г. В. Жукова¹, О. И. Кит¹, Т. А. Куркина¹,
Е. А. Ширнина¹, Т. П. Протасова¹, А. А. Елкина², М. Г. Барышев²

¹ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростов-на-Дону, Россия

² Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия

INFLUENCE OF DRINKING DIET WITH LOW CONTENT OF DEUTERIUM ON THE INDICATORS OF THE ESTROUS CYCLE AND THE ADAPTIVE CAPABILITIES OF THE ORGANISM IN FEMALE RATS IN THE PRESENILE AGE

Shikhliarova A. I.¹, Zhukova G. V.¹, Kit O. I.¹, Kurkina T. A.¹,
Shirnina E. A.¹, Protasova T. A.¹, Elkina A. A.², Baryshev M. G.²

¹ Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Установлено наличие геропротекторного эффекта у воды с модифицированным изотопным D/H составом со сниженным содержанием дейтерия (–704 ‰), проявляющегося в изменении продолжительности отдельных стадий эстрального цикла (dioestrus, prooestrus и meta oestrus) и соотношения длительности ста-

дий полового цикла в целом у белых беспородных крыс-самок предстарческого возраста (20–22 месяца) и приближении этих показателей к аналогичным значениям у животных молодого возраста. При этом показана связь геропротекторного влияния воды с модифицированным изотопным D/H составом со сниженным содержанием дейтерия с антистрессорным действием этого фактора, проявившимся в развитии стойких антистрессорных реакций, характеризующихся наиболее высоким относительным числом лимфоцитов в крови (адаптационной реакции спокойной активации и адаптационной реакции повышенной активации), а также в выраженных признаках улучшения состояния шерстного покрова. Эффективность использования воды с модифицированным изотопным D/H составом со сниженным содержанием дейтерия позволяет рассматривать данный нутриционный фактор в качестве перспективного средства холистической гериатрии в пресенильном периоде онтогенеза.

Ключевые слова: дейтерий, крысы-самки предстарческого возраста, эстральный цикл, антистрессорные адаптационные реакции, геропротекторный эффект

It was established the presence of geroprotector effect in water with a modified isotope D/H composition with reduced deuterium concentration (-704 ‰). It appears to change the duration of individual stages of the estrous cycle (dioestrus, prooestrus and meta oestrus) and the ratio of the length of the stages of the sexual cycle in general, white mongrel female rats presenile age (20–22 months) and the approximation of these parameters to the same values in young animals. Herewith it shown the connection geroprotector effect of water with a modified isotope D/H composition with reduced deuterium concentration with anti-stress effect of this factor, that manifested in the development of persistent anti-stress reactions, that are characterized by the highest relative number of lymphocytes in the blood (adaptive reaction of the calm activation and adaptive reaction of the increased activation), also in the expressed signs of improvement of the coat. The efficiency of using of water with a modified isotope D/H structure with reduced deuterium concentration allows to consider the nutritional factor as a promising means of holistic geriatrics in presenile period of ontogenesis.

Keywords: deuterium, rats-females presenile age, estrous cycle, anti-stress adaptive reaction, geroprotective effect

Ранее была показана зависимость скорости физико-химических взаимодействий даже от небольших изменений изотопного состава воды [19], что, очевидно, определяет установленную в ходе экспериментальных исследований способность воды с модифицированным изотопным D/H составом, со сниженным содержанием дейтерия (ВМИС ССД) оказывать выраженное влияние на динамику свободнорадикальных [1, 2, 12], метаболических [7, 9], тканевых и системных процессов [4, 18, 14], на сдвиги в состоянии иммунной и нейроэндокринной регуляции [19], механизмов детоксикации [11]. Положительные эффекты на указанные многоуровневые процессы, которые, как известно, нарушаются при старении [13, 18, 10], а также сведения об особенностях изотопного состава воды в некоторых регионах, население которых отличается высокой продолжительностью жизни [2], позволяют предположить наличие у ВМИС ССД геропротекторных свойств. Появление технической возможности более широкого использования искусственно полученной ВМИС ССД в питьевом рационе [6] создает благоприятные условия для разработки новых методов лечебного применения рассматриваемого фактора.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ВМИС ССД на половой (эстральный) цикл, адаптационный статус и некоторые визуально различимые особенности состояния белых беспородных крыс-самок предстарческого возраста.

Материал и методы. При проведении исследования соблюдали международные правила гуманного обращения с экспериментальными животными [15]. В экспериментах было использовано 37 белых беспородных крыс-самок: 27 крыс предстарческого возраста (20–22 месяца, вес 291 ± 32 г), которые были разделены на группу 1 ($n=13$) и группу 2 ($n=14$), а также 10 животных молодого возраста

(группа 3, возраст 8–10 месяцев, вес 210 ± 12 г). В отличие от крыс из групп 2 и 3 животные группы 1 ежедневно в течение 5 недель употребляли ВМИС ССД с содержанием дейтерия $-704 \pm 13\text{ ‰}$ в объеме от 25 до 30 мл в сутки на одно животное. По данным ЯМР-спектроскопии ВМИС ССД содержала примерно в 3 раза меньше дейтерия, чем природная вода региона ($-37 \pm 12\text{ ‰}$).

ВМИС ССД получали на установке, разработанной в КубГУ, методом электролитического разделения. Минерализацию полученной воды производили путем добавления солей для достижения физиологически полноценного минерального состава, который был идентичен у воды с содержанием дейтерия -704 ‰ и -37 ‰ . Кроме того, крысы-самки всех исследованных групп получали стандартный концентрированный комбикорм (ГОСТ Р 50258–92, Российская Федерация) *ad libitum* с одинаковым изотопным составом по дейтерию (-86 ‰).

В качестве показателей состояния животных изучали продолжительность фаз эстрального цикла, динамику характера общих неспецифических антистрессорных адаптационных реакций организма [3], а также содержание дейтерия в плазме крови и некоторых висцеральных органах (печени, почке, сердце) [5, 6].

Клеточный состав вагинальных мазков (проводили ежедневно на микроскопе «Leica DM LS2» 2 раза в сутки) крыс-самок репродуктивного возраста определяется состоянием гормональной функции яичников и имеет характерные особенности, соответствующие фазам полового цикла – prooestrus, oestrus, metaoestrus и dioestrus.

Для оценки адаптационного статуса животных изучали характер (тип) общих неспецифических адаптационных реакций (АР) организма в динамике. При этом, кроме широко известной АР стресса, учитывали также открытые позднее антистрессорные АР: АР тренировки, АР спокойной активации и АР

повышенной активации [3, 20]. Антистрессорные АР отражаются в параметрах лейкоцитарной формулы в виде так называемых признаков напряженности – в выходе за пределы нормальных значений относительного содержания таких форменных элементов, как палочкоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты и базофилы, а также в появлении в крови редко встречающихся форм лейкоцитарных клеток (плазматические клетки, юные и др.). В этих случаях может наблюдаться моноцитоз, эозинофилия или эозинопения, палочкоядерный сдвиг и т. д. Известно, что каждой из этих АР соответствует свой характерный комплекс изменений в иммунной и нейроэндокринной системах, а также в состоянии клеточной энергетики, отличающий антистрессорные АР друг от друга и от АР стресса [3, 8, 20]. Определение характера АР проводили в соответствии с установленной связью между показателями лейкоцитарной формулы крови с уточненным подсчетом на 200 клеток и комплексными изменениями в регуляторных системах организма, характерными для АР стресса или для каждой из трех известных антистрессорных АР. При этом сигнальным показателем, определяющим характер АР, являлось процентное содержание лимфоцитов периферической крови: АР стресса – относительное количество лимфоцитов составляет менее 50 %, АР тренировки – от 51 до 60 %, АР спокойной активации – 61–70 %, АР повышенной активации – 71–80 %.

Взятие крови для определения лейкоцитарной формулы проводили из вены медиальной поверхности бедра один раз в неделю, утром, до кормления животных. При этом во избежание стрессорного влияния процедуры животное не подвергалось жесткой фиксации. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили перед началом эксперимента и затем ежедневно в ходе исследования.

По окончании эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии путем передозировки наркоза (эфир), кровь и органы (печени, почки, сердце) взяты на исследования. Определение концентрации дейтерия в плазме крови проводили на импульсном ЯМР спектрометре JEOL JNM-ECA 400MHz [5]. Для определения изотопного состава лиофилизированных (в лиофильной сушилке «ЛС-1000», «Проинтех», RU [17]) органов лабораторных животных использовался масс-спектрометр DELTA^{plus} H/Device (Finnigan, Германия). Точность измерений составляла ± 2 ‰ для твердого вещества.

Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики: рассчитывали средние значения в полученных выборках (M), среднеквадратичное отклонение (σ), достоверным считали различие между группами, определяемое с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни при $p < 0,05$.

Исследование выполнено при поддержке государственного задания Министерства образования и науки РФ (проект № 6.5882.2017/БЧ).

Результаты и обсуждение. Представленные в таблице 1 данные указывают на наличие изотопного D/H градиента между кровью и органами при обычных условиях: C_D висцеральные органы $< C_D$ плазма крови. Потребление животными группы 1 ВМИС ССД привело к существенному снижению содержания дейтерия. Наиболее значительные изменения были отмечены в плазме крови крыс группы 1, у которых концентрация дейтерия снизилась в 22 раза по сравнению с животными групп 2 и 3. В органах животных группы 1

также наблюдалось достоверное, хотя и менее выраженное, уменьшение содержания дейтерия по сравнению с показателями у крыс двух других групп (печень в 1,6 раза, почки в 1,7 раза, сердце в 1,6 раза). Отмеченные изменения приводят к формированию у животных опытной группы нового изотопного D/H градиента (C_D висцеральные органы $> C_D$ плазма крови) – противоположного физиологическому D/H градиенту (C_D висцеральные органы $< C_D$ плазма крови). Поскольку в условиях эксперимента животные потребляли пищу с неизменным изотопным составом, отмеченные изменения обусловлены только потреблением ВМИС ССД. Нельзя исключить, что формирование нового изотопного D/H градиента может приводить к активации гуморальных и клеточных факторов неспецифической защиты.

Таблица 1

Изменение содержания дейтерия (‰) в плазме крови и органах крыс-самок предстарческого возраста под влиянием ВМИС ССД

Группа	Почка	Печень	Сердце	Плазма крови
1 (n=13)	-202±14*	-173±19*	-177±12*	-338±21*
2 (n=14)	-117±12	-109±11	-114±8	-18±13
3 (n=10)	-116±9	108±10	-111±9	-15±7

* Отличается от аналогичных показателей в группе 2, $p < 0,05$.

На фоне снижения изотопного соотношения D/H плазмы крови и висцеральных органов у крыс-самок из группы 1 были отмечены изменения продолжительности и соотношения стадий эстрального цикла, а также частоты развития различных АР. У стареющих крыс-самок группы 2, получавших обычную воду, в конце эксперимента наблюдалось укорочение стадий prooestrus и oestrus (соответственно в 3,2 и 1,7 раза) при существенном удлинении стадий metoestrus (более 3 раз) и dioestrus (в 1,6 раза) в сравнении с животными молодого возраста ($p < 0,05$ – $0,01$). У крыс группы 1 к концу эксперимента по сравнению с крысами группы 2 значительно сократились стадии metoestrus и dioestrus (в 1,5 раза и более), а также более чем в 2 раза увеличилась продолжительность стадии prooestrus ($p < 0,05$), т. е. указанные изменения приблизились к соответствующим значениям у молодых животных. Так, в группе 1 соотношение продолжительности стадий полового цикла (prooestrus : oestrus : metoestrus : dioestrus) составило 2:3:4:12, у молодых животных – 2:3:1:7, что весьма значительно отличало крыс этих двух групп от самок группы 2 – 1:4:6:23.

Влияние ВМИС ССД на изменение адаптационного статуса животных исследованных групп оценивали по динамике характера АР. Как видно из таблицы 2, перед приемом ВМИС ССД рассматриваемый показатель у крыс предстарческого возраста был ниже значений в группе молодых животных и отличался большей вариабельностью. После приема ВМИС ССД в течение 5 недель относительное число лимфоцитов в крови самок группы 1 увеличилось, а его вариабельность снизилась, так что рассматриваемые показатели перестали отличаться от значений в группе молодых животных (табл. 2). При этом у крыс группы 2 наблюдалось дальнейшее снижение относительного числа лимфоцитов по сравнению с показателем у самок молодого возраста без изменения его вариабельности по сравнению с исходным значением (табл. 2).

Таблица 2

Изменение относительного числа лимфоцитов (%) в периферической крови и вариabельности этого показателя у крыс-самок предстарческого возраста при употреблении ВМИС ССД и обычной питьевой воды

Группа		Исходно		В конце эксперимента	
		Лф	CV	Лф	CV
«Young» (n=10)		75,5 ±1,5	6 %	76,4 ±1,8	7,4 %
Крысы-самки предстарческого возраста	1 (n=13)	62,3 ±2,8 ¹	16,5 %	71,5 ±1,4 ^{2,3}	7,0 %
	2 (n=14)	61,5 ±2,9 ¹	17,7 %	53,1 ±2,5 ^{1,3}	17,8 %

Примечание: Лф – относительное число лимфоцитов, %; CV – коэффициент вариации; ¹ – отличается от значений у крыс молодого возраста, $p < 0,05$; ² – отличается от значений у крыс группы 2, $p < 0,05$; ³ – отличается от значений в той же группе перед началом эксперимента, $p < 0,05$.

Отмеченная динамика процентного числа лимфоцитов периферической крови крыс, а также вариabельность этого показателя были обусловлены изменениями характера АР, развивавшихся в организме животных в ходе эксперимента [3, 20]. Наиболее высокие значения относительного числа лимфоцитов у крыс молодого возраста определялись развитием АР спокойной активации и АР повышенной активации.

В таблице 3 представлены данные о динамике частоты развития различных АР в течение пяти недель эксперимента у крыс-самок групп 1 и 2. Как видно из таблицы, перед началом приема ВМИС ССД частота случаев развития АР стресса и различных антистрессорных АР в группе 1 заметно не отличалась от соответствующих показателей у крыс группы 2. Так, в группе 1 АР стресса была отмечена у двух животных (15 %), а наиболее благоприятные реакции – АР спокойной активации и АР повышенной активации – наблюдались у 8 крыс (62 %). В группе 2 АР стресса была отмечена у трех самок (21 %), АР спокойной активации или АР повышенной активации имели место также у 8 животных (58 %).

Таблица 3

Динамика частоты развития различных АР (% случаев) у крыс-самок предстарческого возраста, принимавших ВМИС ССД и обычную воду

Развитие различных АР	Исходно		1-я неделя		2-я неделя		3-я неделя		4-я неделя		5-я неделя	
	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.
АР стресса	15	21	0	21	0	21	0	36	0	36	0	36
АР тренировки	23	21	31	21	31	58	15	50	15	50	0	50
АР спокойной активации	31	29	38	29	23	38	14	31	14	31	0	0
АР повышенной активации	31	29	31	29	46	0	46	0	54	0	69	14

Уже после первой недели приема ВМИС ССД у крыс группы 1 не было отмечено развития АР стресса и наблюдались АР только антистрессорных типов. Такие физиологические интегральные реакции в этой группе отличались устойчивостью и сохранялись до конца эксперимента, тогда как у животных группы 2 случаи развития АР стресса, напротив, даже участи-

лись. Начиная с 3-й недели АР стресса была отмечена уже у 5 из 14 крыс-самок группы 2 (36 % случаев).

Существенные отличия между стареющими животными 1 и 2 групп были отмечены и по частоте развития одноименных АР антистрессорных типов. Так, уже на 2-й неделе эксперимента наиболее благоприятные АР спокойной активации и АР повышенной активации наблюдались у крыс, принимавших ВМИС ССД, в три раза чаще (69 %), чем у животных группы 2 (21 %). На 5-й неделе эксперимента эти различия увеличились до 7 раз (соответственно 100 и 14 % случаев). У стареющих самок группы 2 со второй недели эксперимента преобладала другая антистрессорная реакция – АР тренировки (58 и 50 % случаев).

Таким образом, к концу исследований диапазон АР, встречавшихся в экспериментальной группе 2 (от АР стресса до АР повышенной активации), был заметно шире, чем аналогичный показатель в экспериментальной группе 1 (только АР спокойной активации и АР повышенной активации), что и обусловило более выраженную вариabельность относительного числа лимфоцитов в экспериментальной группе 2. Заметное улучшение характера АР в группе 2 свидетельствовало о благоприятном влиянии ВМИС ССД на состояние нейроэндокринной системы у стареющих крыс-самок.

С частичным восстановлением нейроэндокринной регуляции под влиянием ВМИС ССД, очевидно, было связано и появление некоторых визуально различимых признаков омоложения животных группы 1. У самок указанной группы наблюдалось изменение состояния шерстного покрова – замещение желтой остистой шерсти на белую, мягкую и блестящую, а также заметное повышение поведенческой активности.

Результаты свидетельствуют о коррекции с помощью ВМИС ССД ряда процессов, нарушенных вследствие развития возрастных изменений у стареющих крыс-самок. При этом частичное восстановление функций, утрачиваемых с возрастом, проходило на фоне выраженного антистрессорного действия ВМИС ССД. Связь антистрессорного и геропротекторного эффектов ВМИС ССД естественным образом вытекает из известной связи ряда многоуровневых возрастных изменений с развитием хронического стресса. На основании сведений литературы и ранее полученных нами результатов можно предположить, что центральные механизмы антистрессорного и геропротекторного действия ВМИС ССД связаны с активизирующим действием этого фактора на серотонинергические структуры гиппокампа, играющего, как известно, наряду с гипоталамусом ключевую роль в развитии возрастных нарушений адаптационных и когнитивных функций [8, 19]. По нашему мнению, полученные в работе данные о развитии под влиянием ВМИС ССД антистрессорных АР спокойной и повышенной активации, а также восстановление длительности стадий dioestrus и prooestrus дополняют представления о возможных серотонинергических механизмах положительных эффектов понижения концентрации дейтерия в организме.

Заключение

Результаты исследования являются первым экспериментальным свидетельством геропротекторного действия ВМИС ССД у млекопитающих, проявившемся в изменении продолжительности и соотношения стадий эстрального цикла у белых беспородных крыс-самок предстарческого возраста и приближении этих показателей к аналогичным значениям у животных молодого возраста, а также в выраженных признаках улучшения состояния шерстного покрова. При этом показана связь геропротекторного влияния ВМИС ССД с антистрессорным действием этого фактора – развитием стойких антистрессорных адаптационных реакций

спокойной активации и повышенной активации, способствующих, как было показано ранее, оптимизации многоуровневых регуляторных связей и повышению неспецифической резистентности организма. Отмеченные системные изменения обусловлены снижением содержания дейтерия в крови и висцеральных ор-

ганах и свидетельствуют о частичном восстановлении нейроэндокринной регуляции, нарушенной у животных предстарческого возраста. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать ВМИС ССД в качестве перспективного средства холистической гериатрии в пресенильном периоде онтогенеза.

Литература

1. Басов, А. А. Изменение антиоксидантного потенциала крови экспериментальных животных при нутритивной коррекции окислительного стресса / А. А. Басов, И. М. Быков // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 6. – С. 75–81.
2. Быков, М. И. Сравнительная характеристика изотопного D/H состава и антиоксидантной активности свежесжатых соков из овощей и фруктов, выращенных в различных географических регионах / М. И. Быков, С. С. Джимак, А. А. Басов [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 4. – С. 89–96.
3. Гаркави, Л. Х. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма / Л. Х. Гаркави, М. А. Уколова, Е. Б. Квакина // Открытия в СССР. Москва. – 1975. – № 3. – С. 56–61.
4. Джимак, С. С. Распределение дейтерия в биологических жидкостях и внутренних органах: влияние воды с пониженным содержанием дейтерия на градиент D/H и процессы адаптации / С. С. Джимак, А. А. Басов, М. Г. Барышев // ДАН. – 2015. – Т. 465, № 2. – С. 245–248.
5. Джимак, С. С. Применение ЯМР-спектроскопии для определения низких концентраций нерадиоактивных изотопов в жидких средах / С. С. Джимак, А. А. Басов, Г. Ф. Копытов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2015. – Т. 58, № 7. – С. 47–52.
6. Джимак, С. С. Определение концентрации дейтерия в биологических жидкостях с помощью ЯМР-спектроскопии / С. С. Джимак, А. А. Басов, Л. В. Федулова [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2016. – Т. 50, № 3. – С. 42–47.
7. Джимак, С. С. Коррекция метаболических процессов у крыс при хроническом эндотоксикозе с помощью реакций изотопного (D/H) обмена / С. С. Джимак, А. А. Басов, Л. В. Федулова [и др.] // Известия РАН. Серия биологическая. – 2015. – № 5. – С. 518–527.
8. Жукова, Г. В. Об информативности некоторых гистохимических, цитологических и биоритмических показателей для оценки изменения функционального состояния организма / Г. В. Жукова, Л. Х. Гаркави, Н. Ю. Михайлов [и др.] // Вестник Южного научного центра РАН. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 49–59.
9. Самков, А. А. Влияние изотопного состава воды на выход биомассы *Rhodospirillum rubrum* / А. А. Самков, С. С. Джимак, М. Г. Барышев [и др.] // Биофизика. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 136–142.

References

1. Basov A. A., Bykov I. M. *Voprosy Pitaniia. – Problems of nutrition.* 2013;82(6):75–81.
2. Bykov M. I., Dzhimak S. S., Basov A. A., Arsybasheva O. M., Shashkov D. I., Baryshev M. G. *Voprosy Pitaniia. – Problems of nutrition.* 2015;84(4):89–96.
3. Garkavi L. Kh., Ukolova M. A., Kvakina E. B. *Otkrytiya v SSSR. Moskva. – Discoveries in USSR. Moscow.* 1975;3:56–61.
4. Dzhimak S. S., Basov A. A., Baryshev M. G. *Doklady akademii nauk. – Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2015;465:370–373.
5. Dzhimak S. S., Basov A. A., Kopytov G. F., Kashaev D. V., Sokolov M. E., Artsybasheva O. M., Sharapov K. S., Baryshev M. G. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Fizika. – Russian Physics Journal.* 2015;58(7):47–52.
6. Dzhimak S. S., Basov A. A., Fedulova L. V., Bykov I. M., Ivlev V. A., Melkonyan K. I., Timakov A. A. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina. – Aerospace and Environmental Medicine.* 2016;50(3):42–47.
7. Dzhimak S. S., Basov A. A., Fedulova L. V., Didikin A. S., Bikov I. M., Arsybasheva O. M., Naumov G. N., Baryshev M. G. *Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaya. – Biology Bulletin.* 2015;5:518–527.
8. Zhukova G. V., Garkavi L. Kh., Mikhailov N. Yu., Evstratova O. F., Mashchenko N. M., Tolmachev G. N., Barteneva T. A., Loginova L. N. *Vestnik Juzhnogo nauchnogo centra RAN. – Bulletin of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2010;6(3):49–59.

10. Сергиев, П. В. Теории старения. Неустаревающая тема / П. В. Сергиев, О. А. Донцова, Г. В. Березкин // *Acta Naturae.* – 2015. – Т. 7, № 1 (24). – С. 9–20.
11. Avila, D. S. Anti-aging effects of deuterium depletion on Mn-induced toxicity in a *C. elegans* model / D. S. Avila, G. Somlyai, I. Somlyai [et al.] // *Toxicology Letters.* – 2012. – № 211. – P. 319–324.
12. Basov, A. A. The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo. / A. A. Basov, M. G. Baryshev, S. S. Dzhimak [et al.] // *Fiziologichnyi Zhurnal.* – 2013. – Vol. 59, № 6. – P. 49–56.
13. Bastani, P. The mechanisms of immune system regulation by probiotics in immune-related diseases / P. Bastani, A. Homayouni, L. Norouzi-Panahi [et al.] // *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 105–111.
14. Fedulova, L. V. Influence of deuterium depleted water on rat physiology: reproductive function, forming and posterity development / L. V. Fedulova, S. S. Dzhimak, E. A. Kotenkova [et al.] // *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 55–60.
15. Garkavi, L. Kh. Antitumor action and other regulatory effects of low intensity electromagnetic and chemical factors in experiment / L. Kh. Garkavi, G. V. Zhukova, A. I. Shikhlyarova [et al.] // *Biophysics.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 946–955.
16. Gubareva, E. A. Orthotopic transplantation of a tissue engineered diaphragm in rats / E. A. Gubareva, S. Sjöqvist, I. V. Gilevich [et al.] // *Biomaterials.* – 2016. – Vol. 77. – P. 320–335.
17. Rehakova, R. Effect of Deuterium-Depleted Water on Selected Cardiometabolic Parameters in Fructose-Treated Rats / R. Rehakova, J. Klimentova, M. Cebova [et al.] // *Physiol. Res.* – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 401–407.
18. Shaw, A. C. Age-dependent dysregulation of innate immunity / A. C. Shaw, R. Daniel, D. R. Goldstein [et al.] // *Nature Reviews Immunology.* – 2013. – Vol. 13. – P. 875–887. doi:10.1038/nri35472013
19. Strekalova, T. Deuterium content of water increases depression susceptibility: The potential role of a serotonin-related mechanism / T. Strekalova, M. Evans, A. Chernopiatko [et al.] // *Behavioral Brain Research.* – 2015. – Vol. 277. – P. 237–244.
20. Zhukova, G. V. Some Approaches to the Activation of Antitumor Resistance Mechanisms and Functional Analogs in the Categories of Synergetics / G. V. Zhukova, A. I. Shikhlyarova, A. V. Soldatov [et al.] // *Biophysics.* – 2016. – Vol. 61, № 2. – P. 303–315.
9. Samkov A. A., Dzhimak S. S., Barishev M. G., Volchenko N. N., Khudokormov A. A., Samkova S. M., Karaseva E. V. *Biophysika. – Biophysics.* 2015;60(1):136–142.
10. Sergiev P. V., Dontsova O. A., Berezkin G. V. *Acta Naturae.* 2015;7(1):9–20.
11. Avila D. S., Somlyai G., Somlyai I., Aschner M. *Toxicology Letters.* 2012;211:319–324.
12. Basov A. A., Baryshev M. G., Dzhimak S. S., Bykov I. M., Sepiashvili R. I., Pavliuchenko I. I. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2013;59(6):49–56.
13. Bastani P., Homayouni A., Norouzi-Panahi L., Tondhoush A., Norouzi S., Mehrabany E., Kasaie Z. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences.* 2016;6(3):105–111.
14. Fedulova L. V., Dzhimak S. S., Kotenkova E. A., Vasilevsky E. R., Chernukha I. M. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences.* 2016;6(2):55–60.
15. Garkavi L. Kh., Zhukova G. V., Shikhlyarova A. I., Evstratova O. F., Barteneva T. A., Gudtskova T. N., Bragina M. I., Mashchenko N. M., Grigorov S. V., Sakun P. G. *Biophysics.* 2014;59(6):946–955.
16. Gubareva E. A., Sjöqvist S., Gilevich I. V., Sotnichenko A. S., Kuevda E. V., Lim M. L., Feliu N., Lemon G., Danilenko K. A., Nakokhov R. Z., Gumenyuk I. S., Grigoriev T. E., Krashenninnikov S. V., Pokhotko A. G., Basov A. A., Dzhimak S. S., Gustafsson Y., Bautista G., Beltrán Rodríguez A., Pokrovsky V. M., Jungebluth P., Chvalun S. N., Holterman M. J., Taylor D. A., Macchiarini P. *Biomaterials.* 2016;77:320–335.
17. Rehakova R., Klimentova J., Cebova M., Barta A., Matuskova Z., Labas P., Pechanova O. *Physiol. Res.* 2016;65(3):401–407.

18. Shaw A. C., Daniel R. Goldstein D. R., Ruth R., Montgomery R. R. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13:875-887. doi:10.1038/nri35472013
19. Strekalova T., Evans M., Chernopiatko A., Couch Y., Costa-Nunes J., Cespuaglio R., Chesson L., Vignisse J., Steinbusch H. W., Anthony D. C., Pomytkin I., Lesch K. P. *Behavioral Brain Research*. 2015;277:237-244.
20. Zhukova G. V., Shikhliarova A. I., Soldatov A. V., Barteneva T. A., Goroshinskaya I. A., Petrosian V. I., Gudtskova T. N., Bragina M. I., Polozhentsev O. E., Sheiko E. A., Maschenko N. M., Shirnina E. A., Zlatnik E. Yu., Kachesova P. S., Kurkina T. A. *Biophysics*. 2016;61(2):303-315.

Сведения об авторах:

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, руководитель Испытательного лабораторного центра; тел.: 89054319267; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru

Жукова Галина Витальевна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник; тел.: 89081942999; e-mail: galia_57@maul.ru

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор; тел.: 88632001000; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Куркина Татьяна Анатольевна, научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: ta.kurkina@yandex.ru

Ширнина Елена Алексеевна, научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: shelalex@yandex.ru

Протасова Татьяна Пантелеевна, научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: rnioi@mail.ru

Елкина Анна Анатольевна, аспирант кафедры радиопизики и нанотехнологий; тел.: 89180688381; e-mail: 013194@mail.ru

Барышев Михаил Геннадьевич, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры; тел.: 89183315915; e-mail: science-pro@kubsu.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.831.-005.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13025>

ISSN – 2073-8137

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ 4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИ-ТРЕТБУТИЛ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. В. Воронков¹, В. Т. Абиев², Э. Т. Оганесян¹, Д. И. Поздняков¹

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

² Северо-Осетинский государственный университет им. Коста Хетагурова,
Владикавказ, Россия

SOME ASPECTS OF CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY OF 4-HYDROXY-3,5-DI-TRETBOUTYLE OF CINNAMIC ACID IN ISCHEMIC DAMAGE OF THE BRAIN IN EXPERIMENT

Voronkov A. V.¹, Abaev V. T.², Oganesyanyan E. T.¹, Pozdnyakov D. I.¹

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch
Volgograd State Medical University, Russia

² North Ossetian State University named after Kosta Khetagurov, Vladikavkaz, Russia

Проведено исследование церебропротекторных свойств 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты (АТАСЛ). Установлено, что в условиях фокальной ишемии головного мозга АТАСЛ способствует нормализации метаболических процессов в мозговой ткани: увеличению утилизации глюкозы на 305,5 % ($p < 0,02$), снижению образования лактата на 281,3 % ($p < 0,01$), уменьшению отека и зоны некроза на 5 % ($p < 0,02$) и на 123,9 % ($p < 0,02$) соответственно. При этом эффект от применения 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты превосходил таковой от применения этилметилгидроксипиридина сукцината и тиоктовой кислоты и был сопоставим с эффектом винпоцетина.

Ключевые слова: ишемия, церебропротекция, производные коричной кислоты

Cerebroprotective properties of 4-hydroxy-3,5-di-tretboutyle cinnamic acid (ATACL) have been studied. It has been established that in the conditions of focal brain ischemia, ATAACL contributes to the normalization of metabolic processes in the brain tissue: an increase in the utilization of glucose by 305.5% ($p < 0.02$), a 281.3 % decrease in