

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРНОЗИНА В УСЛОВИЯХ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Т.Н. Федорова

д.б.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

E-mail: tnf51@bk.ru

С.А. Гаврилова

к.б.н., факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

М.П. Морозова

к.б.н., факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

А.А. Девятов

лаборант-исследователь, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Д.С. Бережной

к.б.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

С.Л. Стволинский

д.б.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Показано прямое нейропротекторное действие карнозина при его системном введении в ишемическом периоде на модели 72 ч необратимой фокальной ишемии мозга у крыс. Установлено, что применение карнозина в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки приводит к снижению площади очага некроза на 27 и 39% соответственно. Отмечено, что этот эффект обусловлен способностью карнозина препятствовать развитию оксидантного стресса, предотвращая рост содержания липидных гидроперекисей в ткани мозга, прилежащей к очагу некроза, и способствуя восстановлению общей антиоксидантной активности как в мозге, так и плазме крови экспериментальных животных.

Ключевые слова: *фокальная ишемия мозга, оксидантный стресс, карнозин, нейропротекция, антиоксидантный статус.*

Ишемический инсульт – одно из наиболее социально-значимых заболеваний, занимающее второе место в мире среди причин смертности и инвалидизации населения [1, 2]. Характерным проявлением ишемии является очаговое поражение структуры головного мозга в результате нарушения его кровоснабжения, инициирующего каскад патофизиологических реакций, лежащих в основе гибели нервной ткани [3, 4], в механизмах которого ключевая роль отводится развитию оксидантного стресса [5]. Принимая во внимание то, что одним из стратегических направлений терапии ишемического инсульта является нейропротекция, поиск эффективных нейропротекторов с антиоксидантным действием остается актуальной задачей [6]. Однако, несмотря на успешность экспериментальных исследований, в которых получены доказательства эффективности нейропротекции в раннем периоде ишемии, удовлетворительных клинических решений пока не найдено [7, 8].

Среди перспективных нейропротекторных соединений значительный интерес представляет природный дипептид карнозин. Карнозин является

гидрофильным антиоксидантом прямого действия, регулятором уровня активных форм кислорода, хелатором ионов тяжелых металлов, а его способность снижать глутаматную эксайтотоксичность указывает на его вовлеченность в процессы внутриклеточной сигнализации [9]. На моделях глобальной ишемии мозга у грызунов было показано, что профилактическое и постишемическое введение карнозина в дозе 100 мг/кг массы тела снижает смертность и неврологическую симптоматику на фоне восстановления эндогенной антиоксидантной активности ткани мозга [10, 11]. В то же время, по данным литературы [12–16], при моделировании фокальной ишемии мозга авторы использовали карнозин в значительно более высоких дозах (от 250 до 2000 мг/кг массы тела), преимущественно при профилактическом введении [12–15].

Цель исследования – оценка нейропротекторного действия различных доз карнозина при его системном введении в условиях необратимой 72 ч фокальной ишемии мозга у крыс линии Вистар.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили в соответствии с «Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» (под редакцией Н.Н. Каркищенко и С.В. Грачева; <http://www.scbmt.ru/mag/rukovodstvo.pdf>).

Модель необратимой фокальной ишемии головного мозга в бассейне средней мозговой артерии у крыс линии Вистар. Эксперименты были выполнены на 80 самцах с массой тела 300–350 г. Животных содержали на стандартном гранулированном корме в вентилируемом виварии с режимом освещения 12 ч день/12 ч ночь при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и свободном доступе к воде и пище.

Моделирование необратимой 72 ч фокальной ишемии мозга осуществляли на наркотизированных хлоралгидратом (внутрибрюшинное введение в дозе 400 мг/кг массы тела) крысах с помощью электрокоагуляции левой ветви средней мозговой артерии и приле-жащей к ней вены с одновременной перевязкой ипсилатеральной сонной артерии для стабилизации объема ишемического поражения коры головного мозга [17].

В работе использовали карнозин (β -аланил-L-гистидин, молярная масса 226,23 г/моль), синтезированный фирмой Yonezawa Hamari Chemicals, Ltd (Япония) с чистотой 99%. Карнозин растворяли в 0,9% NaCl из расчета 10, 50, 500 мг/мл, что позволяло вводить животным с массой тела 300–350 г. внутрибрюшинно сопоставимые объемы раствора карнозина для достижения целевых доз – 10, 50, 500 мг/кг массы тела.

Карнозин вводили по следующей схеме: через 15 мин после операции животные получали половину экспериментальной дозы карнозина, затем через 2 ч 15 мин после операции вводили еще половину дозы, далее полную экспериментальную дозу животные получали один раз в сутки через 24 ч и 48 ч после операции. Контрольным животным по аналогичной схеме вводили 0,9% NaCl.

Оценка площади ишемического очага некроза. В первой серии экспериментов проводили оценку влияния карнозина на площадь ишемического очага некроза. Через 72 ч после операции наркотизированных хлоралгидратом крыс декапитировали, извлекали большие полушария головного мозга и хранили их при -20°C . Замороженный мозг нарезали во фронтальной плоскости на срезы толщиной 1–1,5 мм и окрашивали в 1%-ном растворе 2,3,5- трифенилтетразолия хлорида (ТТХ) в 0,1 М Na-фосфатном буфере (pH=7,4) при 37°C в

течение 10 мин. При этом не затронутая ишемией ткань мозга окрашивалась в красный цвет за счёт восстановления ТТХ в формазан под действием тканевых дегидрогеназ, тогда как очаг некроза оставался неокрашенным. Останавливали реакцию и стабилизировали окраску срезов путем перемещения их в 10%-ный раствор формалина на 1 мин. Затем срезы раскладывали между двумя предметными стеклами и сканировали с двух сторон с разрешением 600 dpi. Размеры площади очага некроза рассчитывали планиметрически при помощи программы ImageJ и представляли как процентное отношение площади ишемического очага к площади всей коры данного полушария.

Были сформированы 4 группы по 10 животных: 1-я группа – крысы, перенесшие окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА), с последующим внутрибрюшинным введением 0,9% NaCl (ишемия+0,9% NaCl, контроль); 2-я группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим внутрибрюшинным введением карнозина в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (ишемия+карнозин 10 мг/кг); 3-я группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим внутрибрюшинным введением карнозина в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (ишемия+карнозин 50 мг/кг); 4-я группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим внутрибрюшинным введением карнозина в дозе 500 мг/кг массы тела в сутки (ишемия+карнозин 500 мг/кг).

Оценка антиоксидантного статуса животных. Во второй серии экспериментов оценивали влияние карнозина на антиоксидантный статус животных, перенесших ОСМА; исследования проводили в плазме крови и ткани мозга, прилежащей к ишемическому очагу некроза. Через 72 ч после операции животных декапитировали, оттекающую кровь собирали в обработанные гепарином пробирки, плазму отделяли центрифугированием (5 мин при 800 g) и хранили при -80°C . Одновременно извлекали большие полушария головного мозга. Для исследования антиоксидантного статуса на холоде выделяли приочаговую зону ишемизированного полушария мозга. Полученные образцы помещали в пробирки Eppendorf и хранили при -80°C .

Приготовление гомогенатов ткани мозга. Готовили 10%-ный гомогенат ткани мозга, используя фосфатный буфер следующего состава: 60 mM KH_2PO_4 , 105 mM KCl, pH 7,45. Образцы гомогенизировали при 4°C с помощью гомогенизатора Schuett Homgen^{plus} (Schuett-Biotec, GmbH,

Germany), стекло/тефлон, в течение 1 мин, при 2000 об/мин.

Хемилюминесцентный анализ. Оценку антиоксидантного статуса плазмы крови и ткани мозга экспериментальных животных проводили на модели Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) [18, 19]. Для иницирования ХЛ-реакции в кювету, содержащую 100 мкл плазмы крови или 100 мкл 10%-ного гомогената ткани мозга, вносили 100 мкл FeSO₄ в конечной концентрации 2,5 мМ и измеряли следующие параметры ХЛ:

амплитуду быстрой вспышки ХЛ (h, mV), характеризующую уровень содержащихся в исследуемых образцах плазмы или мозга предобразованных продуктов перекисного окисления липидов (преимущественно гидроперекисей липидов);

латентный период (τ, с) в развитии ХЛ между быстрой вспышкой и максимальной интенсивностью ХЛ, свидетельствующий о резистентности субстрата к дальнейшему окислению. Длительность τ зависит от соотношения про- и антиоксидантов в изучаемой системе и характеризует её антиоксидантный статус.

Регистрацию проводили на приборе Luminometr-1251 (LKB, Швеция).

На основании данных, полученных в первой серии экспериментов, группа крыс, перенесших ОСМА, с последующим внутрибрюшинным введением карнозина в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки, была исключена из второй серии экспериментов в связи с отсутствием влияния на площадь ишемического очага некроза. Таким образом, были сформированы следующие 4 группы по 10 животных: 1-я группа – крысы, не подвергавшиеся ОСМА (интактные); 2-я группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим внутрибрюшинным введением 0,9% NaCl (ишемия+0,9% NaCl, контроль); 3-я группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим внутрибрюшинным введением карнозина в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (ишемия+карнозин 50 мг/кг); 4-я группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим внутрибрюшинным введением карнозина в дозе 500 мг/кг массы тела в сутки (ишемия+карнозин 500 мг/кг).

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием программы BIOSTAT. Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего (*M±m*). Для расчета статистической достоверности использовали *U*-критерий Манна-Уитни и *t*-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при значении *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка дозозависимого влияния карнозина на площадь ишемического очага некроза. В условиях необратимой фокальной ишемии головного мозга в бассейне средней мозговой артерии у крыс через 72 ч после операции площадь очага некроза в контрольной группе в среднем составляла 32,3±±7,2% от площади всей коры ишемизированного полушария (рис. 1). Введение карнозина в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки не приводило к достоверному снижению площади очага некроза. Введение карнозина в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки приводило к снижению площади очага на 27 и 39% соответственно по отношению к контрольной группе (рис. 1 и 2). При этом общее число животных, получавших карнозин в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки, с площадью ишемического очага не более 26% от площади

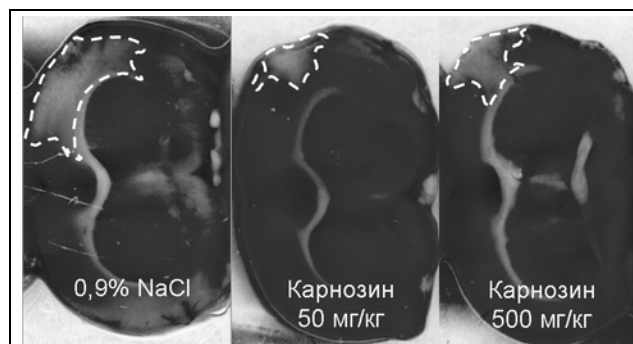


Рис. 1. Примеры срезов мозга животных разных экспериментальных групп с оценкой размера ишемического очага (обведен пунктиром)

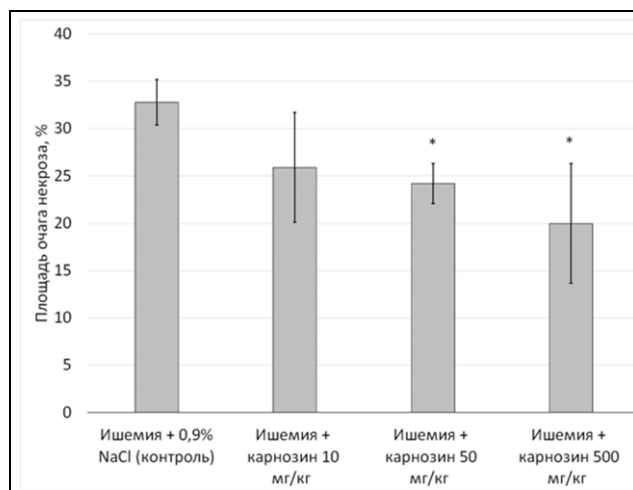


Рис. 2. Снижение площади очага некроза под действием карнозина в дозах 10, 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки у крыс через 72 ч после ОСМА (в % от площади всей коры ишемизированного полушария мозга, *M±m*); * – *p* < 0,05 по отношению к контрольной группе (*U*-критерий Манна-Уитни)

всей коры ишемизированного полушария, составило 50%. В контрольной группе, получавшей 0,9% NaCl, число животных с такой площадью очага составило 10%, тогда как более чем у 60% животных очаг ишемического повреждения занимал от 39 до 66% площади полушария (рис. 1).

Таким образом, введение карнозина в условиях 72 ч ишемии головного мозга в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки препятствовало увеличению площади очага некроза.

Влияние карнозина на антиоксидантный статус плазмы крови и ткани мозга, прилежащей к очагу некроза, у крыс, перенесших фокальную ишемию мозга. В плазме крови животных через 72 ч после ОСМА на фоне введения 0,9% NaCl уровень липидных гидроперекисей (h)

не превышал значений у интактных крыс. Введение карнозина независимо от экспериментальной дозы препарата не оказывало влияния на этот параметр ХЛ (рис. 3,а). В то же время общая антиоксидантная активность плазмы крови, регистрируемая по латентному периоду ХЛ, в контрольной группе, получавшей 0,9% NaCl в условиях фокальной ишемии мозга, значительно (примерно в 2 раза) снижалась относительно интактных крыс (рис. 3,б).

Введение карнозина как в дозе 50, так и 500 мг/кг массы тела в сутки приводило к повышению общей антиоксидантной активности плазмы крови по сравнению с контрольной группой на 62 и 102% соответственно. При этом в группе животных, получавших карнозин в дозе 500 мг/кг массы

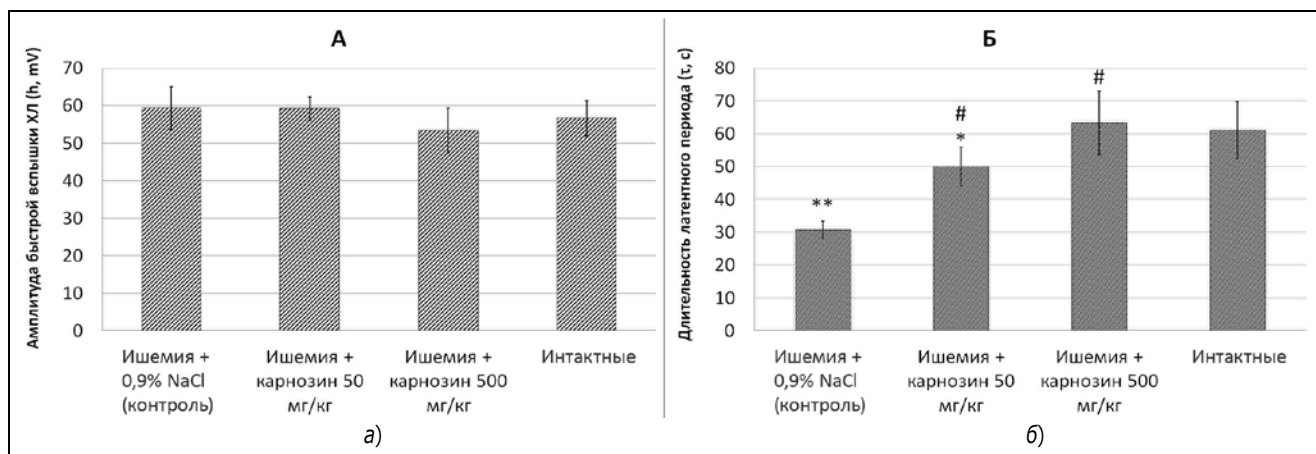


Рис. 3. Повышение общей антиоксидантной активности плазмы крови крыс при введении карнозина в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки у крыс через 72 ч после ОСМА: а – уровень липидных гидроперекисей; б – общая антиоксидантная активность; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по отношению к интактной группе; # – $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе, получавшей 0,9% NaCl (*t*-критерий Стьюдента)

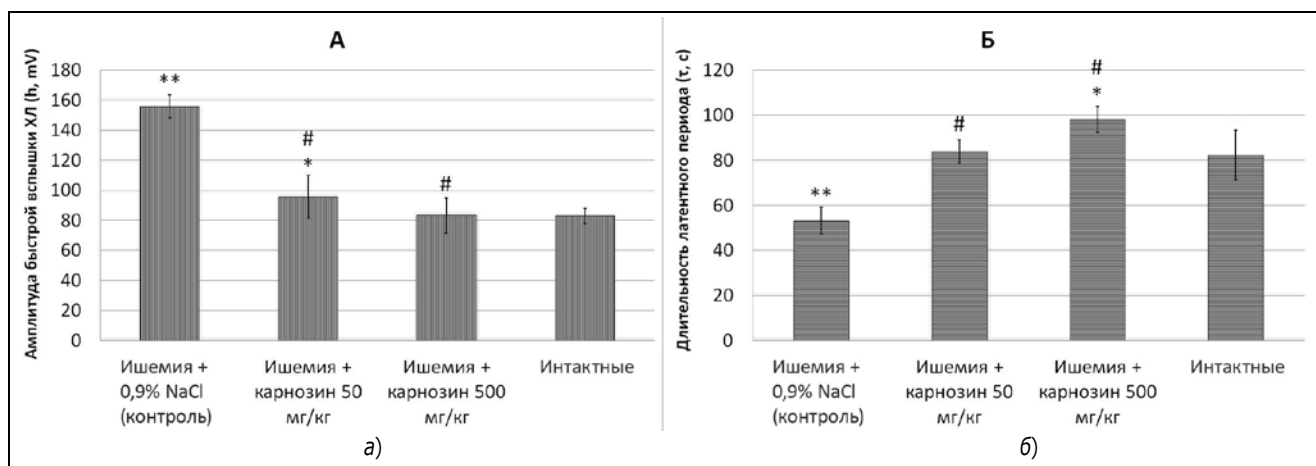


Рис. 4. Снижение уровня липидных гидроперекисей и повышение общей антиоксидантной активности ткани мозга, прилежащей к очагу некроза, при введении карнозина в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки у крыс через 72 ч после ОСМА: а – уровень липидных гидроперекисей; б – общая антиоксидантная активность; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по отношению к интактным животным; # – $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе, получавшей 0,9% NaCl (*t*-критерий Стьюдента)

тела в сутки, уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови был сопоставим со значениями у интактных крыс. У животных, получавших карнозин в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки, общая антиоксидантная активность плазмы крови оставалась сниженной относительно интактных.

В ткани мозга, прилежащей к очагу некроза, у животных контрольной группы, получавших 0,9% NaCl, отмечалось значительное повышение уровня липидных гидроперекисей – на 88% (рис. 4,а) и снижение общей антиоксидантной активности – на 35% (рис. 4,б) относительно интактных крыс.

Введение карнозина в условиях 72 ч фокальной ишемии мозга приводило к снижению по отношению к контрольным животным уровня липидных гидроперекисей в зоне, прилежащей к очагу некроза: в группе, получавшей карнозин в дозе 500 мг/кг массы тела в сутки на 47%, до уровня значений у интактных животных; в группе, получавшей карнозин в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки, уровень липидных гидроперекисей снизился на 38,5%, но остался повышенным относительно интактных животных. При этом общая антиоксидантная активность в группах, получавших карнозин в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки, повышалась по отношению к контрольным животным на 58 и 85% соответственно, причем в группе животных, получавших карнозин в дозе 500 мг/кг массы тела в сутки, этот показатель был выше, чем у интактных животных на 19,5%.

ВЫВОДЫ

1. В данном экспериментальном исследовании показано прямое нейропротекторное действие карнозина (в дозах 50 и 500 мг/кг массы тела в сутки) при его системном внутрибрюшинном введении в условиях 72 ч необратимой фокальной ишемии мозга у крыс, проявившееся в снижении площади очага некроза. Системное введение карнозина предотвращало рост липидных гидроперекисей в ткани мозга, прилежащей к очагу некроза, и способствовало восстановлению общей антиоксидантной активности как в мозге, так и плазме крови экспериментальных животных.
2. Полученные данные о нейропротекторной эффективности применения низких доз карнозина после ОСМА в условиях 72 ч необратимой фокальной ишемии мозга являются приоритетными. В работах других исследователей нейропротекторное действие карнозина в дозах ниже 1000 мг/кг массы тела было

установлено только при его внутрибрюшинном введении до ОСМА [12–15], тогда как терапевтическое введение карнозина в ишемическом периоде было эффективным лишь при использовании высоких экспериментальных доз – 1000–2000 мг/кг массы тела при внутрибрюшинном [15] или внутривенном введении [16].

3. Из пересчета с рекомендованным коэффициентом 5,9 от крысы к человеку [20] экспериментальных доз карнозина 1000–2000 мг/кг массы тела, эффективных при терапевтическом введении [15, 16], следует, что для клинического применения могут потребоваться дозы от 170 до 340 мг/кг массы тела в сутки. Использование столь высоких доз в клинике представляется проблематичным. В то же время эффективность нейропротекторного действия карнозина при внутрибрюшинном введении крысам в экспериментальной дозе 50 мг/кг массы тела в сутки, указывает на то, что терапевтически значимой для человека может быть суточная доза 8,5 мг/кг массы тела, что позволяет оценивать как перспективную возможность применения карнозина в качестве нейропротектора.

Работа поддержана РФФИ, грант № 14-04-00829а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А., Танашиян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015. Т. 9. № 1. С. 41–50.
2. Barquera S., Pedroza-Tobías A., Medina C., et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease // *Arch. Med. Res.* 2015. № 46. С. 328–338.
3. Siesjo B. K., Zhao Q., Pahlmark K., et al. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. V. 59. № 5. P. 316–320.
4. Atlante A., Calissano P., Bobba A., et al. Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria // *FEBS Lett.* 2001. V. 497. № 1. P. 1–5.
5. Guo Y., Li P., Guo Q., Shang K., et al. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke – A Review // *Tropical J. Pharmaceutical Res.* 2013. № 12. P. 1097–1105.
6. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007. V. 1. № 1. С. 5–9.
7. Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects // *Curr. Med Chem.* 2011. № 18. P. 3871–3888.
8. Rizvi S.I., Jha R. Strategies for the discovery of anti-aging compounds // *Expert Opin. Drug Discov.* 2011. № 6. P. 89–102.

9. *Болдырев А.А.* Карнозин: новые концепции для функций давно известной молекулы // *Биохимия*. 2012. № 77. С. 403–418.
10. *Galant S., Kukley M., Stvolinsky S., et al.* Effect of carnosine on rats under global ischemia // *Tohoku J. Exp. Med.* 2000. V. 191. № 1. P. 85–99.
11. *Федорова Т.Н., Стволинский С.Л., Доброта Д., Болдырев А.А.* Терапевтическое действие карнозина при экспериментальной ишемии мозга // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2002. № 1. С. 41–44.
12. *Pekcein C., Kiray M., Ergur B.U. et al.* Carnosine attenuates oxidative stress and apoptosis in transient cerebral ischemia in rats // *Acta Biol. Hung.* 2009. № 60. P. 137–148.
13. *Park H.-S., Han K.-H., Shin J.-A. et al.* The neuroprotective effects of carnosine in early stage of focal ischemia rodent model // *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2014. V. 55. № 3. P. 125–130.
14. *Min, J., Senut, M.-C., Rajanikant, K. et al.* Differential neuroprotective effects of carnosine, anserine, and N-acetyl carnosine against permanent focal ischemia // *J. Neurosci. Res.* 2008. № 86. P. 2984–2991.
15. *Rajanikant G.K., Zemke D., Senut M.-C., et al.* // Carnosine is neuroprotective against permanent focal cerebral ischemia in mice // *Stroke* 2007. № 38. P. 3023–3031.
16. *Bae O.-N., Serfozo K., Baek S.-H., et al.* Safety and efficacy evaluation of carnosine, an endogenous neuroprotective agent for ischemic stroke // *Stroke* 2013. № 44. P. 205–212.
17. *Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L., et al.* A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction // *Stroke*. 1986. № 17. P. 738–743.
18. *Vladimirov Y.A.* Studies of antioxidant activity by measuring chemiluminescence kinetics / In *Natural Antioxidants: Molecular Mechanism and Health Effects* / *L. Packer, M.G. Traber, W. Xin* (eds.). AOCS Press, Champaing. IL. 1996. P. 125–144.
19. *Федорова Т.Н., Болдырев А.А., Ганнушкина И.В.* Перекисное окисление липидов при экспериментальной ишемии мозга // *Биохимия*. 1999. № 64. С. 94–98.
20. *Гуськова Т.А., Фисенко В.П.* Методические указания по оценке безопасности применения лекарственных средств в клинике на основании результатов доклинических токсикологических экспериментов / *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: Минздрав РФ, ЗАО «ИИА «Ремедиум». 2000. С. 105–106.

Поступила после доработки 24 декабря 2016 г.

THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THE CARNOSINE IN A FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA

© Authors, 2017

T.N. Fedorova

Dr.Sc. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow)

E-mail: tnf51@bk.ru

S.A. Gavrilova

Ph.D. (Biol.), Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

M.P. Morozova

Ph.D. (Biol.), Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

A.A. Devyatov

Laboratory Assistant Researcher, Research Center of Neurology (Moscow)

D.S. Berezhnoy

Ph.D. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow)

S.L. Stvolinsky

Dr.Sc. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow)

We have shown a direct neuroprotective effect of carnosine administered systemically at a daily dose of 50 mg/kg or 500 mg/kg, which was characterized by a significant decrease in the necrosis area by 27% and 39%, respectively, compared to animals treated with saline during a 72-hour period of permanent focal cerebral ischemia in rats.

The evaluation of the oxidative status of animals after 72 h of a focal cerebral ischemia has demonstrated the following patterns. The brain tissue adjacent to the site of necrosis in the animals receiving saline showed an 88% increase in lipid hydroperoxides and a 35% reduction of the total antioxidant activity compared to intact animals. The systemic administration of the carnosine during the ischemia period, in a daily dose of 50 mg/kg or 500 mg/kg decreased a level of lipid hydroperoxides in the area adjacent to the focus of necrosis by 38,5% and 47%, respectively, compared to control animals and restored the total antioxidant activity of the brain tissue up to 100%-120% compared to intact animals. The focal cerebral ischemia was accompanied by a 2-fold decrease in the total antioxidant activity of the blood plasma of the animals compared to intact animals. The administration of carnosine at a daily dose of 500 mg/kg or 50 mg/kg restored the total antioxidant activity of the blood plasma to 100% and 82%, respectively.

Our findings on the neuroprotective efficacy of low daily doses of carnosine in focal cerebral ischemia are a priority, as works of other researchers present data on the effectiveness of the carnosine in significantly higher doses (1000-2000 mg/kg body weight).

Based on these data, we can assume that the neuroprotective effect of carnosine is due to its ability to prevent the development of oxidative damage in the ischemic penumbra zone and thereby prevent the impairment of the oxidative status of the whole organism.

Key words: focal ischemia of the Brain, oxidative stress, carnosine, neuroprotection, antioxidative status.

REFERENCES

1. Piradov M.A., Tanashjan M.M., Domashenko M.A. i dr. Nejroprotekcija pri cerebrovaskuljarnyh zabolevanijah: poisk zhizni na Marse ili perspektivnoe napravlenie lechenija? Chast' 1. Ostrye narushenija mozgovogo krovoobrashhenija // Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii 2015. T. 9. № 1. S. 41–50.
2. Barquera S., Pedroza-Tobias A., Medina C., et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease // Arch. Med. Res. 2015. № 46. S. 328–338.
3. Siesjo B. K., Zhao Q., Pahlmark K. et al. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain // Ann. Thorac. Surg. 1995. V. 59. № 5. P. 316–320.
4. Atlante A., Calissano P., Bobba A., et al. Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria // FEBS Lett. 2001. V. 497. № 1. P. 1–5.
5. Guo Y., Li P., Guo Q., Shang K. et al. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke – A Review // Tropical J. Pharmaceutical Res. 2013. № 12. P. 1097–1105.
6. Suslina Z.A., Illarionovskij S.N., Piradov M.A. Nevrologija i nejroneurologija – prognoz razvitija // Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii. 2007. V. 1. № 1. S. 5–9.
7. Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects // Curr. Med Chem. 2011. № 18. P. 3871–3888.
8. Rizvi S.I., Jha R. Strategies for the discovery of anti-aging compounds // Expert Opin. Drug Discov. 2011. № 6. P. 89–102.
9. Boldyrev A.A. Karnozin: novye koncepcii dlja funkcij davno izvestnoj molekuly // Biohimija. 2012. № 77. S. 403–418.
10. Galant S., Kukley M., Stvolinsky S. et al. Effect of carnosine on rats under global ischemia // Tohoku J. Exp. Med. 2000. V. 191. № 1. P. 85–99.
11. Fedorova T.N., Stvolinskij S.L., Dobrota D., Boldyrev A.A. Terapevticheskoe dejstvie karnozina pri jeksperimental'noj ishemii mozga // Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2002. № 1. S. 41–44.
12. Pekcetin C., Kiray M., Ergur B.U., et al. Carnosine attenuates oxidative stress and apoptosis in transient cerebral ischemia in rats // Acta Biol. Hung. 2009. № 60. P. 137–148.
13. Park H.-S., Han K.-H., Shin J.-A., et al. The neuroprotective effects of carnosine in early stage of focal ischemia rodent model // J. Korean Neurosurg. Soc. 2014. V. 55. № 3. P. 125–130.
14. Min, J., Senut, M.-C., Rajanikant, K. et al. Differential neuroprotective effects of carnosine, anserine, and N-acetyl carnosine against permanent focal ischemia // J. Neurosci. Res. 2008. № 86. P. 2984–2991.
15. Rajanikant G.K., Zemke D., Senut M.-C., et al. // Carnosine is neuroprotective against permanent focal cerebral ischemia in mice // Stroke 2007. № 38. P. 3023–3031.
16. Bae O.-N., Serfozo K., Baek S.-H., et al. Safety and efficacy evaluation of carnosine, an endogenous neuroprotective agent for ischemic stroke // Stroke 2013. № 44. P. 205–212.
17. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L., et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction // Stroke. 1986. № 17. P. 738–743.
18. Vladimirov Y.A. Studies of antioxidant activity by measuring chemiluminescence kinetics / In Natural Antioxidants: Molecular Mechanism and Health Effects / L. Packer, M.G. Traber, W. Xin (eds.). AOCS Press, Champaign, IL. 1996. P. 125–144.
19. Fedorova T.N., Boldyrev A.A., Gannushkina I.V. Perekisnoe okislenie lipidov pri jeksperimental'noj ishemii mozga // Biohimija. 1999. № 64. S. 94–98.
20. Gus'kova T.A., Fisenko V.P. Metodicheskie ukazaniya po ocenke bezopasnosti primenenija lekarstvennyh sredstv v klinike na osnovanii rezul'tatov doklinicheskikh toksikologicheskikh jeksperimentov / Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. M.: Minzdrav RF, ZAO «IIA «Remedium». 2000. S. 105–106.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Камадол (масляный экстракт) (рег. № 96/432/13) – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Леспефлан (экстракт жидкий очищенный) (рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01) – гипоазотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru