

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

УДК 615.31:577.12+616.831-005.4

### ВЛИЯНИЕ МЕСЕДИНА НА СОДЕРЖАНИЕ БИОМАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ ИШЕМИИ

© 2019 г. А. Г. Тананян<sup>1</sup>\*, М. Г. Баласанян<sup>1</sup>, А. В. Байков<sup>1</sup>, Л. М. Овсепян<sup>2</sup>, Г. С. Казарян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра фармакологии, Ереван, Армения

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереван, Армения

Поступила в редакцию 06.11.2017 г.

После доработки 16.06.2018 г.

Принята к публикации 12.07.2018 г.

Изучено влияние  $\alpha_2$ -адреноблокатора меседина (2-(2-метиламино-4-тиазолил)-1,4-бензодиоксана гидрохлорид) на содержание биомаркеров оксидативного стресса в мозговой ткани в условиях ишемических нарушений. Целью исследования явилось выявление возможных механизмов антигипоксанта действия меседина. В условиях нарушения мозгового кровообращения, вызванного перевязкой правой общей сонной артерии, исследованы сдвиги содержания конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) и карбонильных производных белков – альдегид-динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДНФГuv), кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера (КДНФГuv), альдегид-динитрофенилгидразонов основного характера (АДНФГvs) и кетон-динитрофенилгидразонов основного характера (КДНФГvs) в мозговой ткани крыс ( $n = 56$ ). Результаты экспериментов позволили выявить один из возможных механизмов антигипоксанта действия меседина – его способность предотвращать накопление малонового диальдегида и окислительное карбонилирование белков в условиях ишемических нарушений мозга. Полученные данные указывают на то, что меседин может быть рассмотрен в качестве потенциального средства коррекции церебральной ишемии, поскольку наряду с выявленной ранее способностью улучшать мозговое кровообращение, предотвращать развитие морфологических сдвигов и нейроповеденческих расстройств, препарат смягчает агрессивное влияние оксидативного стресса, защищая мозговую ткань от последствий гипоксии.

*Ключевые слова:* меседин, ишемия мозга, малоновый диальдегид, карбонилирование белков

**DOI:** 10.1134/S1027813319010175

#### ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе цереброваскулярных заболеваний, являющихся одной из основных причин инвалидизации и смертности населения, решающая роль отводится оксидативному стрессу, включая свободнорадикальное и перекисное окисление, приводящее к повреждению клеточных мембран и гибели клеток [1]. Ишемия мозга, независимо от патогенеза, сопровождается каскадом патобиохимических реакций или ишемическим каскадом, который при недостаточной коррекции кровоснабжения мозга приводит к необратимым повреждениям нервной ткани [2]. Согласно литературным данным, ишемический каскад развивается с первых же минут ишемического инсульта и способствует развитию оксидативного стресса, характеризующегося, интенсивным генерированием активных форм кислорода (АФК), активацией

свободнорадикальных процессов, повышением синтеза NO [3]. Этим обусловлена довольно высокая эффективность антигипоксантов и антиоксидантов, включая соединения, улучшающие локальную гемодинамику, синтетические переносчики кислорода, ГАМК-ергические соединения, агонисты дофаминовых рецепторов, стимуляторы энергетического обмена, регуляторы кислотно-щелочного баланса и др. в профилактике и лечении ишемических инсультов [4–6].

Ввиду накопления избыточного количества АФК развитие оксидативного стресса сопровождается повреждением липидов, нуклеиновых кислот, белков, углеводов, приводя к гибели нервных клеток. В молекулярных механизмах оксидативного стресса основная роль отводится перекисному окислению липидов (ПОЛ), продукты которого, наряду с другими индукторами окисления (АФК, свободное железо и др.), индуцируют окислительную модификацию белков (ОМБ) и нуклеиновых кислот [4, 6, 7].

\* Адресат для корреспонденции: 0025 Ереван, Армения, ул. Корюна, 2; тел.: +374 98724849; e-mail: a\_tananyan@yahoo.com.

Продукт ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА), являющийся одним из наиболее ранних маркеров оксидативного стресса [8], повышает уровень других маркеров оксидативного стресса – продуктов ОМБ [7, 9].

ОМБ лежит в основе нарушений, а порой и полной потери специфических функций белка [10], в связи с чем окислительная модификация ферментов и структурных белков может играть важную роль в этиологии ряда патологий [11].

Таким образом, активация свободнорадикального и перекисного окисления липидов и ОМБ при патологических состояниях позволяет рассматривать указанные процессы в качестве фармакологической мишени антигипоксантов и антиоксидантов [12].

Все вышеизложенное явилось основой для исследования влияния синтезированного в Институте тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА  $\alpha_2$ -адреноблокатора меседина (2-(2-метиламино-4-тиазолил)-1,4-бензодиоксана гидрохлорид) [13], обладающего антигипоксантной активностью, на уровень маркеров гипоксии [11, 14].

Ранее проведенными нами исследованиями установлено, что меседин в условиях экспериментального нарушения кровоснабжения мозга улучшает локальный корковый мозговой кровоток [15], предотвращает развитие морфологических сдвигов, и устраняет нейроповеденческие последствия локальной ишемии [16, 17].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах ( $n = 56$ ) весом 170–220 г. Ишемия мозга моделировалась односторонней перевязкой правой общей сонной артерии (ПОСА) в условиях хлоралгидратной анестезии (400 мг/кг, в/б) [18–20]. Оксидативный стресс у животных оценивался интенсивностью процесса ПОЛ определением уровня МДА в аскорбатзависимой системе и оценкой ОМБ по содержанию карбонильных производных белков.

**В основе метода определения интенсивности процесса ПОЛ в аскорбатзависимой системе окисления** лежит реакция взаимодействия МДА с тиобарбитуровой кислотой, которая протекает при высокой температуре в кислой среде и приводит к образованию цветного триметинового комплекса [21].

Для количественного определения МДА в мозговой ткани животных отдельно отбиралось каждое полушарие, для гомогенизации добавлялся Трис HCl буфер в пересчете 10 мл на 1 г ткани. 0.1 мл гомогената добавляли в инкубационную смесь, содержащую 0.3 мл 40 мМ Трис HCl буфера (рН 7.4), 0.3 мл соли Мора ( $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$   $10^{-6}$  М) и 0.3 мл 0.8 мМ аскорбиновой кислоты. Инкубация, при которой протекал процесс ПОЛ,

осуществлялась в течение 30 мин на водяной бане при 37°C в условиях постоянного встряхивания пробирок [22]. После этого реакция прекращалась добавлением 1 мл 30% трихлоруксусной кислоты, а осадок отделялся центрифугированием в течение 10 мин при 3000 об./мин. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 0.2 мл 0.6 М HCl и 0.8 мл 0.12 М тиобарбитуровой кислоты, после чего смесь нагревали при 100°C в течение 10 мин. Интенсивность окрашивания оценивалась спектрофотометрически при длине волны 535 нм. Расчет количества МДА производился по общепринятой формуле с использованием коэффициента молярной экстинкции  $\epsilon = 1.56 \times 10^5$  моль<sup>-1</sup> см<sup>-1</sup>.

Для осуществления вышеупомянутого метода животные ( $n = 28$ ) были разделены на 3 группы:

I – животные контрольной (ложнооперированной) группы ( $n = 6$ ), не подвергшиеся ПОСА до декапитации.

II – группа ишемизированных животных ( $n = 11$ ), получавших физиологический раствор непосредственно после ПОСА и декапитированных через 60 мин.

III – группа животных ( $n = 11$ ), получавших меседин в/б сразу после ПОСА в дозе 10 мг/кг и подвергнутых декапитации через 60 мин.

**Для оценки окислительной модификации белков** определялся уровень карбонильных производных белков по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой [23]. Метод оценки ОМБ основан на реакции взаимодействия карбонильных производных окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов [10, 24].

Для количественного определения 2,4-динитрофенилгидразонов в мозговой ткани животных отдельно отбиралось каждое полушарие и для гомогенизации добавлялся 0.25 М раствор сахарозы в пересчете 5 мл на 0.5 г ткани. Во избежание искажения показателей уровня карбонильных производных белков из полученных гомогенатов удалялись нуклеиновые кислоты путем осаждения добавлением к 0.5 мл гомогената 4.5 мл 10% раствора стрептомицина сульфата, оставляя при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем смесь центрифугировалась в течение 10 мин при 800 g. К 0.1 мл надосадочной жидкости добавляли 0.9 мл 20% трихлоруксусной кислоты (для осаждения белков), 1 мл 0.1 М раствора 2,4-ДНФГ и 1 мл 2 М HCl. Далее смесь инкубировалась при комнатной температуре в течение 1 часа после чего центрифугировалась 15 мин при 3000 об./мин. Полученный осадок трижды промывался 0.5 мл смесью этанола (96%) и этилацетата в соотношении 1 : 1 для экстракции липидов и 2,4-ДНФГ, не прореагировавших с карбонильными производными окисленных белков, а затем центрифугировался 15 мин при 3000 об./мин. Промытый осадок

высушивался для удаления остатков этанол-этил-ацетата, затем растворялся в 2.5 мл 8 М раствора мочевины с добавлением 1 капли HCl. Раствор помещался в водяную баню на 10 мин, после чего охлаждался до комнатной температуры. Карбонильные производные окисленных белков регистрировались спектрофотометрически: альдегид-динитрофенилгидразоны нейтрального характера (АДНФГuv) и кетон-динитрофенилгидразоны нейтрального характера (КДНФГuv) в ультрафиолетовой области спектра при длинах волн 356 и 370 нм соответственно, а альдегид-динитрофенилгидразоны основного характера (АДНФГvs) и кетон-динитрофенилгидразоны основного характера (КДНФГvs) в области видимого света при 430 и 530 нм, соответственно. Количество полученных в результате карбонилирования продуктов выражалось в условных единицах оптической плотности (е. о. п) в расчете на 1 г ткани [25].

Для осуществления вышеупомянутого метода животные ( $n = 28$ ) были разделены на 3 группы:

I – животные контрольной (ложнооперированной) группы ( $n = 8$ ), не подвергшиеся ПОСА до декапитации.

II – группа ишемизированных животных ( $n = 10$ ), получавших физиологический раствор непосредственно после ПОСА и декапитированных через 60 мин.

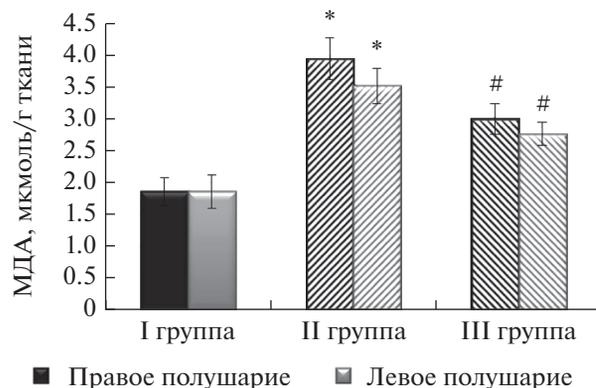
III – группа животных ( $n = 10$ ), получавших меседин в/б сразу после ПОСА в дозе 10 мг/кг и подвергнутых декапитации через 60 мин.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Microsoft Excel 2010, с помощью однокомпонентного аналитического метода ANOVA, достоверность полученных отклонений оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента. Данные представлены  $M \pm \sigma_x$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение процесса ПОЛ в условиях экспериментальной ишемии показало, что нарушения кровообращения мозга сопровождаются повышением уровня МДА в гомогенатах мозговой ткани. Количество МДА у контрольных животных при аскорбатзависимом ПОЛ составило  $1.86 \pm 0.21$  мкмоль/г ткани в правом и  $1.86 \pm 0.25$  мкмоль/г ткани в левом полушариях. По сравнению с контрольными животными у ишемизированных особей через 1 час после перевязки правой общей сонной артерии был зарегистрирован более высокий уровень МДА, равный  $3.95 \pm 0.33$  мкмоль/г ткани в правом и  $3.52 \pm 0.28$  мкмоль/г ткани в левом полушарии ( $p < 0.0005$ ).

Результаты исследования показали, что внутрибрюшинное введение меседина в дозе 10 мг/кг ишемизированному животному непосредственно после ПОСА, в течение часа достоверно ( $p <$



**Рис. 1.** Влияние меседина на содержание МДА в мозговой ткани. \*  $p < 0.0005$  по сравнению с контрольной группой, #  $p < 0.0005$  по сравнению с группой ишемизированных животных ( $M \pm \sigma_x$ ). I – животные контрольной (ложнооперированной) группы ( $n = 6$ ), не подвергшиеся ПОСА до декапитации, II – группа ишемизированных животных ( $n = 11$ ), получавших физиологический раствор непосредственно после ПОСА и декапитированных через 60 мин, III – группа животных ( $n = 11$ ), получавших меседин в/б сразу после ПОСА в дозе 10 мг/кг и подвергнутых декапитации через 60 мин.

$< 0.0005$ ) снижает количество МДА в обоих полушариях мозга: на 45.45% – в правом и на 45.18% – в левом полушариях по сравнению с ишемизированными животными, не получавшими меседина (рис. 1).

Исследование процесса ОМБ в условиях экспериментальной ишемии показало, что цереброваскулярные нарушения, вызванные ПОСА, сопровождаются статистически достоверным ( $p < 0.005$ ) повышением основных показателей, характеризующих окисление белков, в гомогенатах мозговой ткани по сравнению с контрольной группой.

Как видно из табл. 1, у контрольных животных в обоих полушариях уровни исследуемых показателей (АДНФГuv, АДНФГvs, КДНФГuv и КДНФГvs) не отличались.

В группе ишемизированных животных через 60 мин после ПОСА в правом и левом полушариях отмечалось более чем 4-х кратное превышение содержания АДНФГuv по сравнению с контрольной группой. Регистрировалось также и повышение уровня АДНФГvs почти в 4 раза (табл. 1).

Аналогичные изменения, но менее выраженные, отмечались и в содержании КДНФГuv и КДНФГvs. Так, в обоих полушариях уровень КДНФГuv возрос более, чем в 3 раза, а уровень КДНФГvs – в 2.8 раза (табл. 1).

Как показали эксперименты, внутрибрюшинное введение меседина в дозе 10 мг/кг непосредственно после ПОСА, в течение часа предотвращает повышение интенсивности окисления белков, о чем свидетельствует понижение уровня

**Таблица 1.** Влияние меседина на содержание карбонильных производных белков (е. о. п./г ткани)

Карбонильные производные белков в е.о.п./г ткани	I группа (n = 8)		II группа (n = 10)		III группа (n = 10)	
	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие
АДНФГ <sub>uv</sub>	7.62 ± 0.87	7.59 ± 0.81	32.52 ± 5.20*	32.71 ± 5.99*	10.40 ± 0.97 <sup>#</sup>	11.09 ± 1.15 <sup>#</sup>
АДНФГ <sub>vs</sub>	6.48 ± 0.38	6.53 ± 0.39	27.69 ± 4.35*	25.38 ± 3.89*	13.40 ± 0.81 <sup>#</sup>	13.52 ± 0.66 <sup>#</sup>
КДНФГ <sub>uv</sub>	6.37 ± 1.04	6.42 ± 1.08	20.33 ± 2.90*	19.80 ± 2.61*	9.57 ± 1.59 <sup>#</sup>	9.86 ± 1.79 <sup>#</sup>
КДНФГ <sub>vs</sub>	6.07 ± 0.81	6.13 ± 0.74	17.54 ± 2.36*	17.30 ± 3.36*	10.72 ± 1.52 <sup>#</sup>	10.63 ± 1.03 <sup>#</sup>

\*  $p < 0.005$  по сравнению с контролем (I группой); <sup>#</sup>  $p < 0.005$  по сравнению с ишемизированными животными (II группой) ( $M \pm \sigma_x$ ).

АДНФГ<sub>uv</sub> в 3 раза, АДНФГ<sub>vs</sub> – в 2, КДНФГ<sub>uv</sub> – в 2 и КДНФГ<sub>vs</sub> – в 1.6 раза в обоих полушариях по сравнению с группой ишемизированных животных (табл. 1).

Итак, применение меседина в условиях экспериментальной ишемии мозга приводит к значительному снижению уровня основных показателей, характеризующих ОМБ: АДНФГ<sub>uv</sub> (на 88.84 и 86.07%), АДНФГ<sub>vs</sub> (на 67.37 и 62.92%) КДНФГ<sub>uv</sub> (на 77.08 и 74.29%) и КДНФГ<sub>vs</sub> (на 59.46 и 59.71%) в правом и левом полушариях соответственно, по сравнению с ишемизированными животными, не получавшими препарат.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленная эффективность лекарств с антигипоксантичным и антиоксидантным действием диктует необходимость дальнейшего поиска средств коррекции церебральных ишемических нарушений среди соединений с подобной активностью [2, 6]. В указанном плане исследование меседина было обосновано полученными ранее данными относительно его антигипоксантичной активности [13], превосходящей аналогичные эффекты не только  $\alpha_2$ -адреноблокаторов идазоксана и бетидина [26], но и хорошо известных антигипоксантов, каковыми являются винпоцетин и пирацетам [27, 28].

Все вышеизложенное явилось основой для исследования влияния меседина на уровень маркеров гипоксии.

Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что в условиях церебральных ишемических нарушений, вызванных перевязкой правой общей сонной артерии, в мозговой ткани отмечается повышение количества МДА, причем направленность отмеченных изме-

нений особо не отличается в правом (с перевязкой) и контралатеральном полушариях. Одновременно с накоплением конечного продукта перекисного окисления липидов в исследуемой модели ишемии мозга индуцируется также и процесс карбонилирования белков, о чем свидетельствует повышение количества динитрофенилгидразонов, причем преимущественно за счет первичных маркеров оксидативного стресса – альдегидных производных, что указывает на персистенцию фрагментов белков, нарушенных в результате активации процессов окисления в мозговой ткани. Хотя отмечается также и повышение количества вторичных маркеров – кетоновых производных, степень выраженности карбонилирования с образованием кетоновых агрегантов модифицированных белков уступает их изменению по типу конечного окисления, что согласуется с данными, ранее полученными другими авторами [29].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что выявленная ранее антигипоксантичная активность меседина проявляется также в условиях цереброваскулярных нарушений, вызванных перевязкой общей сонной артерии. Доказательством этого является способность меседина значительно предотвращать повышение уровня МДА, а также АДНФГ<sub>uv</sub>, АДНФГ<sub>vs</sub>, КДНФГ<sub>uv</sub> и КДНФГ<sub>vs</sub>, что объясняет возможные механизмы антигипоксантичного действия – предотвращение перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков.

Все это свидетельствует о том, что применение меседина в качестве потенциального средства, корригирующего цереброваскулярные ишемические нарушения обосновано, так как наряду с выявленной способностью улучшать мозговое кровообращение, предотвращать развитие ишемических структурных изменений и нейроповеденческих

расстройств [30], исследованное соединение смягчает агрессивное влияние оксидативного стресса, защищая мозговую ткань в условиях гипоксии.

### ВЫВОДЫ

1. Односторонняя перевязка правой общей сонной артерии сопровождается повышением уровня малонового диальдегида почти в 2 раза в правом и на 89.25% в левом полушарии.

2. Внутривентрикулярное введение меседина в дозе 10 мг/кг способствует снижению уровня малонового диальдегида в условиях ишемических нарушений мозга на 45.45% в правом и 45.18% в левом полушарии.

3. В условиях ишемизации мозга отмечается усиление процесса окислительной модификации белков: повышение содержания АДНФГув более чем в 4 раза, АДНФГvs почти в 4 раза, КДНФГув более чем в 3 раза и КДНФГvs – в 2.8 раза в правом и левом полушариях.

4. Внутривентрикулярное введение меседина в дозе 10 мг/кг снижает уровень основных показателей, характеризующих окислительную модификацию белков: АДНФГув (на 88.84 и 86.07%), АДНФГvs (на 67.37 и 62.92%) КДНФГув (на 77.08 и 74.29%) и КДНФГvs (на 59.46 и 59.71%) в правом и левом полушариях, соответственно.

5. Вышеперечисленные эффекты меседина указывают на выраженную антигипоксическую активность соединения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O.* // World Allergy Organ J. 2012. V. 5. № 1. P. 9–19.
- Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С.* // Медицинский вестник Юга России. 2013. № 2. С. 4–12.
- Маслюкова А.В., Томилова И.К., Баклушина Е.А.* // Вестник ИвГМА. 2015. Т. 20. № 1. С. 37–44.
- Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Клюев Д.А., Бакенова Р.А., Култанов Б.Ж., Танкибаева Н.А., Койков В.В., Омарова Г.А.* // Современные проблемы науки и образования. 2010. № 1. С. 74–78.
- Chen H., Yoshioka H., Kim G.S., Jung J.E., Okami N., Sakata H., Maier C.M., Narasimhan P., Goeders C.E., Chan P.H.* // Antioxid. Redox Signal. 2011. V. 14. № 8. P. 1505–1517.
- Shirley R., Ord E.N.J., Work L.M.* // Antioxidants. 2014. V. 3. № 3. P. 472–501.
- Мартусевич А.К., Карузин К.А.* // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. Т. 2. № 2. С. 5–18.
- Некрасов Э.В.* // Бюл. физ. и пат. дых. 2012. № 46. С. 98–108.
- Арапова А.И., Фомина М.А.* // Вестник ПГУ. Биология. 2016. № 1. С. 75–80.
- Wong C.M., Marcocci L., Liu L., Suzuki Y.J.* // Antioxid. Redox Signal. 2010. V. 12. № 3. P. 393–404.
- Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R.* // Clin. Chim. Acta. 2003. V. 329. № 1–2. P. 23–38.
- Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M., Colombo R., Rossi R., Milzani A.* // J. Cell. Mol. Med. 2006. V. 10. № 2. P. 389–406.
- Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г.* // Вестник МАНЭБ. 2003. Т. 8. № 4. С. 132–134.
- Suzuki Y.J., Carini M., Butterfield D.A.* // Antioxid. Redox Signal. 2010. V. 12. № 3. P. 323–325.
- Тананян А.Г., Баласанян М.Г., Ширинян Э.А.* // Ежегодная отчетная научная конференция ЕГМУ. Сборник научных статей. Ереван: ЕГМУ, 2013. Т. 1. С. 209–213.
- Tananyan A.G., Balasanyan M.G.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2014. V. 24. № 2. P. 610.
- Тананян А. Г., Баласанян М. Г., Хостикян Н. Г., Марданян Л. С., Ерицян Э. Л.* // Медицинская наука Армении. 2017. Т. LVII. № 2. С. 33–42.
- Мясищев О.В., Покровский М.В., Гуреев В.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А.* // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014. Т. 26-1. № 11. С. 123–126.
- Vacigaluppi M., Comi G., Hermann D.M.* // Open Neurol. J. 2010. V. 4. P. 34–38.
- Bajko Z., Balasa R., Motataianu A., Maier S., Chebut O.C., Szatmari S.* // ISRN Neurol. 2013. V. 2013. P. 1–8.
- Khoubnasabjafari M., Ansarin K., Jouyban A.* // Bioimpacts. 2015. V. 5. № 3. P. 123–127.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., Франк Г.М.* // Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
- Дубинина Е.Е.* // Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты. СПб.: Мед. пресса, 2006. 397 с.
- Боев К.В., Василенко Д.В., Маслов А. И.* // Univer-sum: химия и биология. 2014. № 1. С. 4.
- Абаленихина Ю.В., Фомина М.А., Чурилов Г.И., Иваницева Ю.Н.* // Фундаментальные исследования. 2012. № 11. С. 1315–1319.
- Медведев О.С., Мирзоян С.А., Ширинян Э.А., Петросян А.А., Гукасян Т.Г., Арутюнян С.А.* // Эксп. клин. фармакол. 2000. № 4. С. 20–23.
- Solanki P., Prasad D., Muthuraju S., Sharma A.K., Singh S.B., Plavzhagan G.* // Food Chem. Toxicol. 2011. V. 49. № 4. P. 917–922.
- Patyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B.* // Pharmacol Rep. 2011. V. 63. № 3. P. 618–628.
- Ильичева А.С., Фомина М.А.* // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2015. № 1. С. 45–51.
- Тананян А.Г.* // Медицинская наука Армении. 2017. Т. LVII. № 1. С. 89–98.

## The Effect of Mesedin on the Content of Oxidative Stress Biomarkers in the Brain Tissue in Ischemia

A. G. Tananyan<sup>a</sup>, M. G. Balasanyan<sup>a</sup>, A. V. Baykov<sup>a</sup>, L. M. Hovsepyan<sup>b</sup>, and G. S. Ghazaryan<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Chair of Pharmacology, Yerevan, Armenia*

<sup>b</sup>*Institute of Molecular Biology NAS RA, Yerevan, Armenia*

The effect of  $\alpha_2$ -adrenoblocker mesedin (2-(2-methylamino-4-thiazolyl)-1,4-benzodioxane hydrochloride) on the content of oxidative stress biomarkers in the brain tissue was well studied in ischemic disorders. The aim of this study is to reveal the possible mechanisms of the antihypoxic effect of mesedin. The quantitative changes of the final product of lipid peroxidation (LP)—malondialdehyde (MDA) and carbonyl derivatives of proteins — aldehyde-dinitrophenylhydrazones of neutral character (ADNPuv), ketone-dinitrophenylhydrazones of neutral character (KDNPuv), aldehyde-dinitrophenylhydrazones of basic character (ADNPvs) and ketone-dinitrophenylhydrazones of basic character (KDNPvs) were studied in the brain tissue of rats ( $n = 56$ ) under the condition of experimental ischemia caused by the ligation of the right common carotid artery. The study showed that one of the possible mechanisms of antihypoxic action of mesedin is its ability to prevent the accumulation of malondialdehyde and to limit protein carbonylation in brain ischemia. The data received demonstrates that mesedin could serve as a potential medicine for the correction of cerebrovascular ischemic disorders, for the reason that along with improving cerebral blood flow and preventing the development of morphological shifts and neurobehavioral disturbances in brain local ischemia, the medicine also mitigates the aggressive action of oxidative stress while protecting the brain tissue from the consequences of hypoxia.

*Keywords: mesedin, cerebral ischemia, malondialdehyde, protein carbonylation*