

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО БАЛАНСА КРОВИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ

© 2022 г. Е. В. Курьянова¹, *, А. В. Трясучев¹, В. О. Ступин¹

¹ ФГБОУ ВО Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Поступила в редакцию 27.09.2021 г.

После доработки 23.01.2022 г.

Принята к публикации 28.01.2022 г.

Активация нейромедиаторных систем мозга может изменять интенсивность свободнорадикальных процессов в периферических тканях и органах. В работе исследовали параметры свободнорадикального баланса крови у половозрелых самцов крыс в условиях стимуляции центральных нейромедиаторных систем (норадренергической – НАС, серотонинергической – СРС, дофаминергической – ДФС). Определяли уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, каталазную активность в плазме и гемолизате эритроцитов общепринятыми методами у животных со стимуляцией НАС (мапротилин, 10 мг/кг), СРС (5-гидрокситриптофан, 50 мг/кг и флуоксетин, 3 мг/кг), ДФС (L-Дора и амантадин, по 20 мг/кг). У половины животных каждой группы показатели определяли после однократного введения блокатора β -адренорецепторов анаприлина (2 мг/кг). Четырехкратное введение препаратов, активирующих НАС, СРС и ДФС, сопровождается снижением концентрации продуктов свободнорадикального окисления и повышением каталазной активности эритроцитов и плазмы крови. Введение блокатора β -адренорецепторов на фоне стимуляции нейромедиаторных систем в меньшей мере повышает концентрацию продуктов свободнорадикального окисления, но потенцирует каталазную активность эритроцитов. На фоне стимуляции ДФС общие сдвиги свободнорадикального баланса крови выражены в большей мере, при стимуляции НАС в меньшей мере, только при активации СРС направленность изменений некоторых показателей отклоняется от общих тенденций. Таким образом, введение препаратов, активирующих НАС, СРС, ДФС, сопровождается адаптивными изменениями свободнорадикального баланса крови и преимущественно ослабляет его реакцию на введение блокатора β -адренорецепторов.

Ключевые слова: ТБК-реактивные продукты, каталазная активность, эритроциты, плазма крови, норадренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая нейромедиаторные системы, бета-адреноблокатор

DOI: 10.31857/S102781332202011X

ВВЕДЕНИЕ

Центральные нейромедиаторные системы – ЦНМС (норадренергическая, серотонинергическая и дофаминергическая) играют важную роль в формировании поведения, в реализации когнитивных функций, эмоций, от изменения их активности зависят и такие негативные проявления как депрессия, тревога, страх, дискинезии [1–4]. Для лечения нейродегенеративных заболеваний, депрессивных и иных расстройств нервной системы применяются препараты, влияющие на обмен и рецепцию нейромедиаторов [1–5]. Нередко по рекомендации врачей или по собственной инициативе люди решаются на прием подобных пре-

паратов в целях повышения умственной и физической работоспособности. Во всех случаях важно понимать, что препараты, воздействующие на обмен нейромедиаторов способны повлиять не только на когнитивные процессы и эмоциональное состояние, но и на висцеральные функции и общий обмен веществ, с учетом данных [7–11]. Следствием изменения обмена нейромедиаторов может стать интенсификация свободнорадикального окисления (СРО), которое является универсальным механизмом повреждения мембранных структур [12], и ускоряет старение, приводит к развитию разнообразных, в том числе церебральных, патологий, согласно [3, 12, 13]. Несмотря на значительное количество работ по изучению свободнорадикального окисления в нервной ткани и его роли в патогенезе нервных расстройств, это

* Адресат для корреспонденции: 414000 Россия, Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, e-mail: fyzevk@rambler.ru.

продолжает быть предметом дискуссий. Причиной тому является противоречивость имеющихся данных. С одной стороны, показана способность нейротрансмиттеров – биогенных аминов быть источниками активных форм кислорода [14, 15], влиять на активность фосфолипаз и стимулировать деградацию мембранных фосфолипидов. Возникающая при этом модификация состава и физико-химических свойств мембран отражается на клеточной рецепции моноаминов и активации сигнальных каскадов в клетках [12, 16]. С другой стороны, есть данные, что нейромедиаторы – моноамины проявляют антирадикальную активность, выступая первой линией антиоксидантной защиты при окислительном стрессе [17, 18]. Дискуссионность поддерживается и тем, что фармакологические препараты, применяемые для лечения депрессий и нейродегенеративных расстройств, также могут проявлять как прооксидантные [4], так и антиоксидантные свойства [19, 20].

Известно, что фармакологическая стимуляция ЦНМС вызывает изменения уровня моноаминов как в соответствующих структурах ЦНС, так и в крови [4–6, 21]. При этом могут изменяться некоторые свойства форменных элементов крови [7, 9, 10], активность их ферментных систем, в том числе, задействованных в антиоксидантной защите [4, 20].

В связи с противоречивостью данных об общих и специфических изменениях свободнорадикальных процессов при введении препаратов, возбуждающих ЦНМС, остается актуальным изучение связи между нейромедиаторным обменом в ЦНС и свободнорадикальным процессами в крови. Исследования в этом направлении могут дополнить представления о влиянии регуляторных моноаминов на свободнорадикальные процессы, о связи центрального аппарата регуляции и процессов на уровне периферических органов и тканей, а также позволят разработать доступные методы контроля за изменениями в организме при приеме препаратов, активирующих ЦНМС.

Цель настоящей работы состоит в анализе изменений некоторых показателей свободнорадикального баланса крови самцов крыс при стимуляции центральных нейромедиаторных систем (ЦНМС) и введении бета-адреноблокатора.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на 54 самцах нелинейных белых крыс, массой 220–270 г (виварий ФБГУ НИИ по изучению лепры Минздрава России), содержащихся в условиях лабораторного вивария Астраханского государственного университе-

та при 12-часовом световом режиме, в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой, на стандартном рационе в виде гранулированного комбикорма для лабораторных животных ПК-120 ГОСТ 50258-92 (ООО “Лабораторкорм”) со свободным доступом к воде и пище. Эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики” и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU of 22 September 2010. Исследования проводились в осенне-зимний период.

Из животных были сформированы 3 экспериментальные группы: 1) группа со стимуляцией норадренергической системы (НАС, $n = 12$), которую вызывали введением ингибитора обратного захвата норадреналина – мапротилина (Maprotiline, 10 мг/кг) [5]; 2) группа со стимуляцией серотонинергической системы (СРС, $n = 12$), которую создавали введением 5-гидрокситриптофана (5-НТР, 50 мг/кг) [6] в комбинации с флуоксетином (Fluoxetine, 3 мг/кг) [1, 5], 3) группа с активацией дофаминергической системы (ДФС, $n = 12$), в этом случае использовали введение предшественника дофамина, L-дигидроксифенил-серин – (L-Dopa, 20 мг/кг) [4, 6, 21] в сочетании с амантадином (Amantadine, 20 мг/кг), который стимулирует выброс и тормозит обратный захват дофамина в синапсах [1]. Выбор препаратов (мапротилин, флуоксетин, 5-гидрокситриптофан, L-допа) и доз основывался на данных литературы об их способности повышать уровень основных нейротрансмиттеров (норадреналина, серотонина, дофамина) в отделах ЦНС, а также в плазме крови при однократном и длительном введении [1, 4–6, 20, 21]. В работе применили схему введения препаратов, разработанную нами при изучении волновых характеристик сердечного ритма (проект № 14-04-00912, поддержанный РФФИ) и приведенную в предыдущих публикациях [9, 10]. В соответствии с этой схемой препараты производства Sigma Aldrich вводились внутривентриально, 4 дня ежедневно в утренние часы (8.00–10.00). В течение последующих 1.5–2 ч у животных наблюдали характерные изменения поведения и вариабельности сердечного ритма, что свидетельствовало о развитии центральных и периферических эффектов препаратов и достаточно стабильном изменении нейромедиаторного обмена [9, 10]. Поскольку изменения сердечного ритма указывали на повышение в той или иной мере адренергических влияний, в условиях этой экспериментальной модели было решено оценить изменения показателей

свободнорадикального баланса крови. На четвертые сутки через 1.5–2 ч после введения препаратов животных выводили из эксперимента путем декапитации под нембуталовым наркозом (40 мг/кг) и забирали кровь для последующего исследования. Для оценки возможной роли β -адреноцепции в развитии изменений свободнорадикального баланса при стимуляции ЦНМС по 6 животных из каждой группы получали однократную инъекцию неселективного β -адреноблокатора анаприлина (Anapriline, 2 мг/кг) [22] за 30 мин до декапитации. Животные контрольной группы (К, $n = 18$) получали инъекции физиологического раствора (1 мл/кг) в том же режиме, что экспериментальные животные – препараты для стимуляции центральных нейромедиаторных систем (ЦНМС).

Для получения плазмы цельную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (гепарин), перемешивали и центрифугировали 15 мин при 2000 об./мин. Плазму крови отбирали в чистые сухие пробирки, а эритроциты дважды отмывали холодным физиологическим раствором с последующим центрифугированием. Полученную эритроцитарную массу использовали для получения гемолизата (0.2 мл дистиллированной воды + 0.1 мл отмывтых эритроцитов).

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию продуктов, взаимодействующих с 2-тиобарбитуровой кислотой – ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП), в плазме крови (в нмоль/л) [13] и гемолизате эритроцитов (нмоль/мл эритроцитарной массы) [23]. Определение каталазной активности в плазме и гемолизате эритроцитов проводили по традиционному методу [24]. Измерение оптической плотности проб выполняли на UV-спектрофотометре PD-303UV Apel (Япония).

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программы Statistica 12.0. Достоверность различий рассчитана по U -критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Данные в табл. 1 представлены как средние значения и стандартные погрешности измерения ($M \pm m$ или $M \pm SEM$), на рис. 1 приведена степень изменения (в %) показателей, рассчитанная на основе средних значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По нашим данным (табл. 1), у животных контрольной группы средние значения концентрации ТБК-РП и каталазной активности в гемолизате эритроцитов и плазме крови соответствовали результатам более ранних исследований [25].

У животных со стимуляцией НАС (табл. 1) уровень ТБК-РП в эритроцитах оказался ниже в 2.5 раза ($p < 0.001$), а в плазме крови – в 2 раза ($p < 0.1$) по сравнению с контролем. При этом каталазная активность эритроцитов и плазмы крови не отличалась от контрольной.

В серии со стимуляцией СРС был снижен уровень ТБК-РП только в плазме крови, почти в 3.5 раза ($p < 0.001$) в сравнении с контролем. Наряду с этим каталазная активность в эритроцитах превышала контрольную на 30% ($p < 0.001$).

На фоне активации ДФС концентрация ТБК-РП в эритроцитах была меньше контрольной в 3.3 раза ($p < 0.001$), в плазме крови – в 2.8 раза ($p < 0.001$). При этом каталазная активность оказалась повышенной как в эритроцитах (на 28%, $p < 0.001$), так и в плазме крови (в 2 раза, $p < 0.001$).

Таким образом, при моделировании повышенной активности ЦНМС прослеживался общий тренд к снижению уровня ТБК-РП и повышению каталазной активности как в эритроцитах, так и в плазме крови. Разница с контролем в сторону снижения по уровню ТБК-РП в эритроцитарной массе колебалась от 18 до 70%, в плазме крови – от 58 до 71%, прирост каталазной активности эритроцитов составил от 4 до 40%, плазмы крови – от 0 до 96%. В наибольшей мере показатели свободнорадикального баланса крови изменились при стимуляции ДФС, в наименьшей мере – при стимуляции НАС.

Как следует из табл. 1 и рис. 1, введение β -адреноблокатора у крыс контрольной группы привело к росту концентрации ТБК-РП в эритроцитах и плазме крови (на 85% и на 107% соответственно, $p < 0.05$). При этом каталазная активность увеличилась в эритроцитах – на 16% ($p < 0.05$), в плазме крови – на 42% ($p < 0.01$). Последнее может указывать на повышение лабильности мембран эритроцитов в результате интенсификации СРО.

На фоне стимуляции НАС введение анаприлина вызвало тренд к увеличению концентрации ТБК-РП в эритроцитах (на 81%, $p < 0.1$), но в плазме крови изменений не отмечено (табл. 1, рис. 1). Каталазная активность в этой серии увеличилась только в эритроцитах (на 18%, $p < 0.01$).

У крыс со стимуляцией СРС при введении β -адреноблокатора уровень ТБК-РП в эритроцитах снизился почти на 50% ($p < 0.001$), а в плазме крови – повысился на 150% ($p < 0.001$). Аналогичным образом, но в меньшей мере, изменилась каталазная активность: в эритроцитах она снизилась на 7% ($p < 0.01$), в плазме крови – на 42% ($p < 0.2$) (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Влияние стимуляции центральных нейромедиаторных систем и β -адреноблокатора на показатели свободнорадикального баланса крови крыс, $M \pm m$

Показатели	Группы	На фоне стимуляции ЦНМС	После введения β -адреноблокатора
ТБК-РП в эритроцитах, нмоль/мл эр.массы	Контроль	4.0 \pm 0.4	7.4 \pm 1.4*
	НАС	1.6 \pm 0.1 ^{^^^}	2.9 \pm 0.4 ($p < 0.1^*$), ^
	СРС	3.3 \pm 0.3	1.7 \pm 0.2 ^{***, ^^}
	ДФС	1.2 \pm 0.3 ^{^^^}	2.2 \pm 0.3 [^]
ТБК-РП в плазме крови, нмоль/л	Контроль	1.4 \pm 0.3	2.9 \pm 0.4*
	НАС	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1 ^{^^^}
	СРС	0.4 \pm 0.1 [^]	1.0 \pm 0.1 ^{***, ^^}
	ДФС	0.5 \pm 0.1 [^]	0.7 \pm 0.1 ^{*, ^^}
Каталазная активность эритроцитов, мккат/мл эр.массы	Контроль	240.0 \pm 8.0	278.1 \pm 6.8*
	НАС	249.0 \pm 1.3	293.9 \pm 3.9 ^{***}
	СРС	335.1 \pm 1.0 ^{^^^}	311.6 \pm 6.9 ^{**} , ^^
	ДФС	308.3 \pm 4.3 ^{^^^}	327.7 \pm 3.3 ^{**} , ^^
Каталазная активность плазмы, мккат/л	Контроль	51.7 \pm 4.0	73.2 \pm 3.7 ^{**}
	НАС	49.7 \pm 1.0	30.6 \pm 6.6 ^{^^^}
	СРС	60.6 \pm 10.0	85.9 \pm 10.0
	ДФС	101.7 \pm 6.9 ^{^^^}	61.4 \pm 6.4 ^{**}

Достоверность различий рассчитана по U -критерию Манна–Уитни: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$. *, **, *** достоверность изменений в связи с введением β -адреноблокатора; ^, ^^, ^^, ^^, ^^ достоверность различий по сравнению с контролем. β -адреноблокатор получили по 6 животных из каждой группы.

Наконец, в серии с активацией ДФС после введения анаприлина также обнаружен подъем концентрации ТБК-РП в гемолизате эритроцитов на 83% ($p < 0.1$) и в плазме – на 40% ($p < 0.05$). Каталазная активность эритроцитов, будучи довольно высокой на фоне стимуляции ДФС, повысилась еще на 6% ($p < 0.01$) и оказалась наибольшей среди всех серий эксперимента. Но каталазная активность в плазме крови, напротив, стала ниже на 40% ($p < 0.01$).

В целом, при введении β -адреноблокатора и в контроле, и в экспериментальных сериях концентрация ТБК-РП в эритроцитах и плазме крови повышалась, тем не менее на фоне стимуляции

ЦНМС абсолютные величины оставались существенно ниже, чем в контроле: в гемолизате эритроцитов разница достигала 60–77% ($p < 0.01$), в плазме – 66–79% ($p < 0.01$). Каталазная активность эритроцитов в основном возрастала, и во всех сериях с активацией ЦНМС превышала контрольные значения на 6–16% ($p < 0.1$ –0.001). Но каталазная активность в плазме крови после введения β -адреноблокатора изменялась разнонаправленно, а разница с контрольной серией в сторону снижения (на 58%, $p < 0.001$) выявилась только в серии со стимуляцией НАС. Следовательно, в результате активации ЦНМС изменилась реакция компонентов крови на вещества, комплементарные адренорецепторам, затронув-

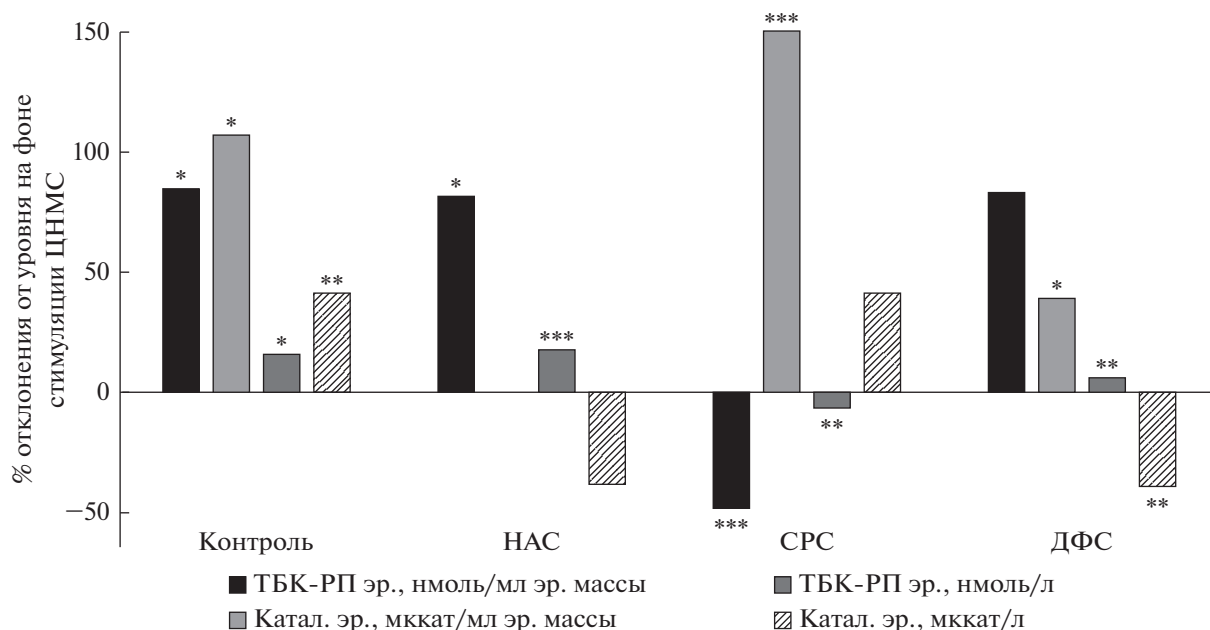


Рис. 1. Изменения показателей свободнорадикального баланса крови у животных контрольной и экспериментальных групп после однократного введения β -адреноблокатора. По оси абсцисс — изменения показателей в контрольной и экспериментальных группах, по оси ординат — % отклонения показателей от величин, за которые приняты в контрольной серии — значения показателей после введения физиологического раствора, в экспериментальных группах — значения показателей на фоне стимуляции НАС, СРО, ДФС. Достоверность различий рассчитана по критерию Манна–Уитни. $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$. *, **, *** достоверность изменений в связи с введением β -адреноблокатора.

шая процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным литературы, препараты, примененные для фармакологической активации нейромедиаторных систем (мапротилин, флуоксетин, 5-гидрокситриптофан, L-допа), вводимые в сопоставимых дозах, вызывают повышение концентрации соответствующих биогенных моноаминов как в ЦНС, так и в крови в течение нескольких часов после введения и более [4–6, 21]. Собственные наблюдения за изменением поведения, вариабельности сердечного ритма, адренореактивности эритроцитов экспериментальных животных подтверждали, что сдвиги в уровне биогенных аминов в ЦНС и периферическом кровотоке действительно имели место [9, 10].

На этом фоне у животных обнаружено снижение уровня продуктов СРО и повышение каталазной активности в эритроцитах и плазме крови. Эти изменения можно рассматривать как следствие: 1) проявления антирадикальных свойств самих биогенных аминов, которые обладают способностью гасить свободные радикалы по механизму последовательного переноса электронов с потерей протона [17, 18]; 2) проявления антиок-

сидантной активности препаратов, примененных для стимуляции ЦНС (флуоксетин, [19], L-допа [20]). 3) адаптации на молекулярно-клеточном уровне к повышенному уровню биогенных аминов, поскольку они аналогичны адаптивным изменениям СРО и антиоксидантной защиты нервной ткани, выявленным ранее при стрессах и церебральных патологиях [12, 16].

Важно отметить, что сдвиги в интенсивности СРО и каталазной активности произошли не только в плазме крови, в которой эти показатели могут определяться изменениями в различных органах и тканях, но и в эритроцитах, причем в относительно короткие сроки (до 4 сут). Это согласуется с данными об изменении свойств эритроцитов и рецепции ими регуляторных веществ при воздействии на ЦНС организма [7, 9, 10]. Повышение каталазной активности эритроцитов в этих условиях может говорить о модулирующем влиянии биогенных аминов на деятельность фермента антиоксидантной защиты через внутриклеточные сигнальные молекулы.

Вместе с тем, общие изменения уровня продуктов СРО и каталазной активности в эритроцитах и плазме крови имели некоторые особенности в каждой экспериментальной серии. Так, они оказались наиболее существенными в условиях

стимуляции ДФС, что могло стать результатом комбинации антирадикальных эффектов дофамина и L-допа [20]. С другой стороны, не исключено, что такой результат стал следствием более быстрых адаптивных изменений мембранных структур и ферментных систем в результате значительной интенсификацией СРО при активации ДФС, с учетом данных [3, 4]. В условиях стимуляции НАС и СРС значимо изменялись лишь некоторые из исследованных параметров при наличии общих тенденций. В серии с СРС возможной причиной могли стать более выраженные антиоксидантные свойства серотонина [8, 26], а также флуоксетина [19]. Кроме того, для повышения каталазной активности эритроцитов могло иметь значение заметное повышение адренореактивности эритроцитов при стимуляции СРС, как показано ранее [9]. По-видимому, специфические свойства соответствующих моноаминов определяют степень выраженности и темпы развития общих сдвигов показателей свободнорадикального баланса крови в условиях стимуляции каждой из нейромедиаторных систем.

Что касается эффектов β -адреноблокатора, оказалось, что его однократное введение вызвало рост интенсивности СРО, следствием которого, вероятно, стало повышение каталазной активности эритроцитов и плазмы крови. Эти изменения, очевидно, следует рассматривать как срочную реакцию на блокаду β -адренорецепторов, которая приводит к росту уровня свободных катехоламинов в крови из-за ограничения их связывания с рецепторами на мембране эритроцитов [9] и клеток других тканей. Свободные катехоламины, вероятно, при достижении некоторой критической концентрации, при аутоокислении могут становиться источниками активных форм кислорода и вызывать окислительный стресс [14]. Очевидно, в норме связывание катехоламинов с β -адренорецепторами эритроцитов и других форменных элементов снижает риск окислительного стресса и является важным механизмом поддержания свободнорадикального баланса крови.

С учетом этого в условиях стимуляции ЦНМС, на фоне которой повышается концентрация моноаминов в крови [4–6, 21], можно было ожидать значительного усиления СРО при блокаде β -адренорецепторов. Действительно, повышение уровня ТБК-РП в крови произошло, но во всех экспериментальных сериях он был намного ниже, чем у контрольных животных: $СРС \leq ДФС < НАС \ll Контроль$. Наименьшие изменения отмечены при стимуляции НАС, разнонаправленные – при активации СРС, умеренное однонаправленное увеличение – при стимуляции

ДФС. Также повысилась или сохранилась на высоком уровне каталазная активность эритроцитов, причем на фоне стимуляции ЦНМС показатель оставался выше, чем в контроле: $Контроль < НАС < СРС < ДФС$. Эти результаты мы склонны расценивать в пользу того, что основной причиной снижения интенсивности СРО и повышения каталазной активности эритроцитов в условиях стимуляции ЦНМС является формирование адаптивной устойчивости мембран к высокому уровню биогенных аминов [12, 13, 16], а также изменение чувствительности и реактивности эритроцитов к лигандам, с учетом ранее полученных данных [9, 10]. Роль антиоксидантных свойств флуоксетина и L-допа [19, 20] могла иметь значения для поддержания низкой интенсивности СРО, но в данном случае она представляется менее значимой, поскольку на фоне активации СРС и ДФС сдвиги оказались значительнее, чем на фоне стимуляции НАС, при том, что указаний на антиоксидантные свойства мапротилина в литературе не обнаружено.

Относительно каталазной активности плазмы, то при введении β -адреноблокатора она изменялась разнонаправленно: повышалась в контроле и на фоне активации СРС, снижалась – при стимуляции НАС и ДФС, в экспериментальных сериях соответствовала или была ниже, чем в контроле, особенно при стимуляции НАС: $НАС < ДФС \leq Контроль < СРС$. По-видимому, в сериях с активацией НАС и ДФС четко проявилась способность β -адреноблокатора повышать устойчивость мембран эритроцитов, как отмечено ранее [25]. Но на фоне стимуляции СРС каталазная активность плазмы после введения анаприлина повышалась и была самой высокой среди всех групп, что могло указывать на лабильность мембран и некоторое истощения антиоксидантной защиты эритроцитов. Возможность таких изменений подтверждается данными [9] о значительном повышении адренореактивности эритроцитов на фоне стимуляции СРС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, фармакологическое моделирование повышенной активности норадренергической, серотонинергической и дофаминергической систем сопровождается снижением концентрации продуктов СРО и повышением каталазной активности эритроцитов и плазмы крови. Однократное введение блокатора β -адренорецепторов, способное вызывать рост концентрации продуктов СРО и каталазной активности в эритроцитах, на фоне стимуляции ЦНМС не вызывает резкого повы-

шения уровня продуктов СРО, который остается достаточно низким, а каталазная активность эритроцитов еще более прирастает. Это дает основание считать изменения свободнорадикального баланса крови при стимуляции ЦНС проявлением адаптивных процессов на уровне мембран и ферментных систем, которые сопряжены с изменениями рецепции и реактивности форменных элементов крови к моноаминам. В наибольшей степени изменения проявляются на фоне активации ДФС и слабее – при стимуляции НАС, в условиях стимуляции СРС изменения разнонаправленные, что может определяться особенностями антирадикальных свойств конкретных моноаминов, а также препаратов, стимулирующих их обмен. Результаты работы подтверждают участие биогенных аминов – нейротрансмиттеров в модуляции свободнорадикального баланса крови, но более точную роль каждого из них можно оценить с применением специфических агонистов и антагонистов подтипов адрено-, серотонино- и дофаминовых рецепторов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Работа выполнена на лабораторных животных с соблюдением этических норм в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики” и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU от 22.09.2010 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J.* // Basic and Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Companies, Inc. 2012. 1245 p.
2. *Белова Е.И.* // Основы нейрофармакологии. М.: Аспект Пресс. 2006. 176 с.
3. *Либин Л.Я., Дагаев С.Г., Кубарская Л.Г., Ещенко Н.Д.* // Вестник СПбГУ. 2012. Сер. 3. Вып. 3. С. 98–105.
4. *Colamartino M., Padua L., Meneghini C., Leone S., Cornetta T., Testa A., Cozzi R.* // DNA Cell Bio. 2012. V. 31. № 11. P. 1572–1579. <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1546>
5. *Spasojevic, N., Gavrilovic L., Kovacevic I., Dronjak S.* // Auton. Neurosci. 2009. V. 145. № 1–2. P. 104–107.
6. *Tronci E., Lisci C., Stancampiano R., Fidalgo C., Collu M., Devoto P., Carta M.* // Neurobiol. Dis. 2013. V. 60. P. 108–114.
7. *Дыгай А.М., Скурихин Е.Г.* // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2011. Т. 151. № 2. С. 132–139.
8. *Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хадарцева К.А.* // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2014. Т. 158. № 12. С. 665–668.
9. *Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О., Теплый Д.Л.* // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2017. Т. 163. № 1. С. 40–45.
10. *Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О., Теплый Д.Л.* // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2018. Т. 165. № 5. С. 536–540.
11. *Свешников Д.С., Кучук А.В., Смирнов В.М., Черепанова Г.В.* // Казанский медицинский журн. 2016. Т. 97. № 1. С. 89–95.
12. *Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В.* // Бюлл. эксп. биол. и мед. 1994. № 10. С. 343–348.
13. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* // Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
14. *Fu Y., Han J., Ishola T., Scerbo M., Adwanikar H., Ramsey C., Neugebauer V.* // Mol. Pain. 2008. V. 26. № 4. P. 26–46.
15. *Costa V.M., Silva R., Ferreira R., Amado F., Carvalho F., Bastos M.L., Carvalho R.A., Carvalho M., Remiao F.* // Toxicology. 2009. V. 257. № 1–2. P. 70–79.
16. *Пшенинкова М.Г.* // Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии. Под ред. Мороза Б.Б. М.: Медицина, 2001. С. 220–353.
17. *Dimić D., Milenković D., Dimitrić Marković J., Marković Z.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2017. V. 19. № 20. P. 12970–12980.
18. *Lončar A., Negrojević L., Dimitrić-Marković J., Dimić D.* // Comput. Biol. Chem. 2021. V. 95. P. 107573.
19. *Caiaffo V., Oliveira B.D.R., de Sá F.B., Evêncio Neto J.* // Pharmacol. Res. Perspect. 2016. V. 4. № 3. P. e00231.
20. *Colamartino M., Duranti G., Ceci R., Sabatini S., Testa A., Cozzi R.* // Toxicol. In Vitro. 2018. V. 47. P. 1–7.
21. *Napolitano A., Bellini G., Borroni E., Zürcher G., Bonuccelli U.* // Parkinsonism Relat. Disord. 2003. V. 9. № 3. P. 145–150.
22. *Сергеева О.В., Акимова И.А., Антонов И.С., Лузина Л.С., Алипов Н.Н., Кузнецова Т.Е.* // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2014. Т. 157. № 3. С. 268–271.
23. *Камышников В.С.* // Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ., 2004. С. 549–550.
24. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.* // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–18.
25. *Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О.* // Естественные науки. 2015. Т. 51. № 2. С. 56–63.
26. *Cornetta T., Palma S., Aprile I., Padua L., Tonali P., Testa A., Cozzi R.* // Cell Biol. Toxicol. 2009. V. 25. P. 321.

Features of Parameters of Free Radical Balance of Blood under Stimulation of Central Neurotransmitter Systems

E. V. Kur'yanova^a, A. V. Tryasuchev^a, and V. O. Stupin^a

^a Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

The activity of the neurotransmitter systems of the brain can change the intensity of free radical processes in peripheral tissues and organs. The study investigated the parameters of free radical blood balance in adult male rats after the stimulation of the central neurotransmitter systems (noradrenergic – NAS, serotonergic – SRS, dopaminergic – DPS). The level of products reacting with thiobarbituric acid, catalase activity in plasma and erythrocyte hemolysate was determined by conventional methods in animals with stimulation of NAS (maprotiline, 10 mg/kg), SRS (5-hydroxytryptophan, 50 mg/kg and fluoxetine, 3 mg/kg), DPS (L-dopa and amantadine, 20 mg/kg). In half of the animals of each group, the indicators were determined after a single injection of the β -adrenergic receptor blocker anaprilin (2 mg/kg). The introduction of drugs that activate NAS, SRS and DPS is accompanied by a decrease in the concentration of free radical oxidation products and an increase in the catalase activity of erythrocytes and blood plasma. The introduction of a β -adrenergic blocker against the background of stimulation of neurotransmitter systems increases the concentration of free radical oxidation products to a lesser extent, but potentiates the catalase activity of erythrocytes. Against the background of DPS stimulation, the general shifts in the free radical blood balance are more pronounced, with the stimulation of NAS to a lesser extent, only with the activation of the SRS the direction of changes in some indicators deviates from the general trends. Thus, the introduction of drugs that activate NAS, SRS, DPS is accompanied by adaptive changes in the free radical balance of the blood and predominantly weakens its response to the introduction of a β -adrenergic receptor blocker.

Keywords: TBA-reactivity products, free radical oxidation, activity of catalase, erythrocytes, plasma of blood, noradrenergic system, dopaminergic system, serotonergic system, β -adrenergic blocker