

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНОЗИНА ГЛИЦИЛ-ЦИСТЕИНИЛ-ГЛУТАМАТА ДИНАТРИЯ ПРИ ОСТРОЙ ТЯЖЁЛОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КОРВАЛОЛОМ

Музуров К.В., Халимов Ю.Ш., Фомичёв А.В., Башарин В.А., Антушевич А.Е.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, д. 6., тел.: 8-921-595-02-15

e-mail: conzze@mail.ru (Музуров К.В.)

Резюме. В настоящей работе представлены результаты экспериментальных исследований по изучению лечебного действия препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при острых интоксикациях корвалолом. Установлено, что при острой интоксикации корвалолом тяжёлой степени тяжести применение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия в дозе 30 мг/кг увеличивало выживаемость животных, а также способствовало более быстрому восстановлению формирования условного рефлекса активного избегания у отравленных животных в период восстановления.

Ключевые слова: острая интоксикация, корвалол, фенобарбитал, инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия, обучаемость, летальность.

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC ACTION OF INOSINE GLYCYL-CISTEINYL-GLUTAMATE DISODIUM IN ACUTE SEVERE CORVALOL INTOXICATION

Muzurov K.V., Khalimov Yu.Sh., Fomichev A.V., Basharin V.A., Antusevich A.E.

Abstract. This experimental study presents result of investigation to the therapeutic effect of inosine glycyL-cysteinyL-glutamate disodium in acute phenobarbital intoxications. It was established that in of acute severe phenobarbital poisoning the inosine glycyL-cysteinyL-glutamate disodium in dose of 30 mg/kg had increased the survivability of animals and led to the quicker restoration of the conditioned active avoidance reflex of animals during the recovery period.

Key words: ethanol, phenobarbital, corvalol, acute intoxication, inosine glycyL-cysteinyL-glutamate disodium, learning, lethality.

Введение. В настоящее время в Российской Федерации среди причин смертности трудоспособного населения 3-е место занимают травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних факторов, доля отравлений среди них колеблется от 7,8% до 9,8%. Несмотря на небольшие различия в структуре отравлений химической этиологии в зависимости от регионов Российской Федерации, основными токсикантами сегодня являются депримирующие агенты, в том числе лекарственные препараты, наркотические вещества и спиртсодержащие жидкости [Краева, Ю.В. Исследование структуры острых отравлений на догоспитальном и госпитальном этапах / Ю. В. Краева [и др.] // Medline.ru – 2013. – Т. 14 – С. 750–761., Остапенко, Ю.Н. Токсикологическая ситуация и основные направления совершенствования медицинской помощи при отравлениях в Российской Федерации / Ю.Н. Остапенко [и др.] // Тезисы докладов VII съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-запада. – СПб, 2013. – С. 7–9.]. По данным отчётов отделения реанимации и интенсивной терапии клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за период с 2011 по 2015 гг. среди наиболее частых причин острых химических интоксикаций были этанол и снотворно-седативные лекарственные средства (феназепам, фенobarбитал). Отравление фенobarбиталом, как правило, происходит при употреблении комбинированного препарата «Корвалол», в состав которого помимо фенobarбитала входят этанол, этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты и масло листьев мяты перечной. Основной вклад в

токсическое действие данного препарата вносит фенobarбитал, относящийся к группе производных барбитуровой кислоты. Тяжесть состояния отравленных обусловлена как специфическим механизмом токсического действия фенobarбитала, так и вторичными механизмами поражения центральной нервной системы: гипоксией, нарушением кислотно-основного равновесия и эндотоксикозом [Шилов, В.В. Причины нарушений кислотно-основного состояния при тяжёлых формах острых отравлений ядами нейротропного действия / В. В. Шилов, М. Л. Калмансон, С. А. Васильев, О. А. Кузнецов // Вестн. Рос. Воен-мед. акад. – 2008. – № 3(23). – С. 172.].

Основной механизм токсического действия фенobarбитала обусловлен его связыванием с барбитуратным сайтом хлор-ионофорного комплекса (А класс) рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК_A). Связывание фенobarбитала с ГАМК_A-рецептором приводит к увеличению времени пребывания канала в открытом состоянии. Поступая в клетку через открытый канал ионы хлора вызывают гиперполяризацию мембраны нейрона [Mathers, D.A. Barbiturate activation and modulation of GABA(A) receptors in neocortex. / D. A. Mathers, X. Wan, E. Puil // Neuropharmacology – 2007. – Vol. 52 – № 4. – P. 1160–1168.].

Кроме того, фенobarбитал блокирует рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторы) для глутаминовой кислоты [Jin, L.-J. The Interaction of the Neuroprotective Compounds Riluzole and Phenobarbital with AMPA-Type Glutamate Receptors: A Patch-Clamp Study / L.-J. Jin [et al.] // Pharmacology – 2010. – Vol. 85 – № 1. – P. 54–62.]. Блокада рецепторов приводит к тому, что прекращается поступление Na^+ в клетку и, следовательно, генерация потенциала действия на мембранах нейронов [17]. AMPA-рецепторы играют важную роль в осуществлении таких когнитивных функций как обучение, память и забывание [Malinow, R. AMPA receptor trafficking and long-term potentiation / R. Malinow // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2003. – Vol. 358 – № 1432. – P. 707–714.].

Современные представления о патогенезе интоксикации фенobarбиталом определяют особенности лечения отравленных. Так, кроме мероприятий, направленных на поддержание витальных функций и ускорение элиминации вещества из организма в токсикогенную фазу отравления у лиц с отравлением фенobarбиталом, важное значение приобретает нейропротекция. Тяжесть и обратимость поражения головного мозга при тяжелом отравлении выступают ключевыми факторами успешности нейрореанимации. Для решения проблемы минимизации повреждений мозговых структур при критическом состоянии возможно применение средств нейрометаболической терапии [Кондратьев, А.Н. Редко обсуждаемые аспекты фармакологической церебропротекции / А. Н. Кондратьев, Е. Л. Кондратьева // Анестезиол. и реаниматол. – 2008. – № 2. – С. 39–40.]. Перспективными

лекарственными средствами в схеме оказания медицинской помощи при острых отравлениях данными веществами могут представлять субстраты энергетического обмена и пептидные препараты [Рейнюк, В.Л. Изучение защитного действия новых синтетических нейропептидов при остром отравлении этанолом / В. Л. Рейнюк, А. А. Ховпачев, В. А. Мясников [и др.] // Medline.ru. – 2015. – Т. 16 – № 2. – С. 371–382.].

Одним из таких препаратов является инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Na_2GSSG -инозин). Входящий в его состав инозин (пуриновый компонент), являясь метаболическим средством, обладает нейропротекторными и антигипоксантами свойствами. Na_2GSSG -инозин принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует повышению её обмена в условиях гипоксии и при низком уровне АТФ, активирует метаболизм пировиноградной кислоты для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания. Кроме того, инозин стимулирует синтез нуклеотидов, усиливает активность некоторых ферментов цикла Кребса. Проникая в клетки, инозин повышает их энергетический потенциал, оказывает положительное действие на процессы обмена, сохраняет жизнеспособность глиальных и нервных клеток при гипоксии и стимулирует регенерацию аксонов после травмы [Haskó, G. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine / G. Haskó, M. V Sitkovsky, C. Szabó // Trends Pharmacol. Sci. – 2004. – Vol. 25 – № 3. – P. 152–157., Stone, T.W. Purines and neuroprotection / T. W. Stone // Adv. Exp. Med. Biol. – 2002. – Vol. 513. – P. 249–280.].

Пептидный компонент препарата представлен окисленным глутатионом. Na_2GSSG -инозин участвует в активации одного из ключевых ферментов детоксикации – гемоксигеназы 1, которая наряду с глутатионредуктазой, глутатионтрансферазой и хинооксидазой ингибирует процессы оксидативного стресса, что способствует нормализации окислительно-восстановительного потенциала клетки в условиях интоксикации [Фомичев, А.В. Экспериментальное исследование эффективности 5-ти компонентой антиоксидантной рецептуры в качестве средства ранней реабилитации при отравлениях карбофосом средней степени тяжести / А. В. Фомичев, А. Е. Сосюкин, В. П. Федонюк [и др.] // Medline.ru – 2004. – Т. 5 – № 1. – С. 381–385.]. Кроме того, Na_2GSSG -инозин активирует детоксикационную функцию печени, играет важную роль в регуляции метаболических процессов в клетках и тканях, способствует восстановлению чувствительности поверхностно-клеточных рецепторов к регуляторным молекулам и др. [Paolicchi, A. Glutathione catabolism as a signaling mechanism / A. Paolicchi [et al.] // Biochem.

Pharmacol. – 2002. – Vol. 64 – № 5–6. – P. 1027–1035., Антушевич, А.А. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки / А. А. Антушевич [и др.] // Вестн. Рос. Воен-мед. акад. – 2013. – № 3. – С. 32–37.].

Цель исследования заключалась в экспериментальной оценке эффективности инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при остром тяжёлом отравлении корвалолом.

Материалы и методы. Работа проведена на 200 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Все эксперименты выполнялись в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных и соблюдением принципов гуманного отношения к ним.

Острое тяжёлое отравление моделировалось внутрижелудочным введением раствора корвалола. Раствор готовили разведением корвалола дистиллированной водой в соотношении: дистиллированная вода:корвалол–9:10.

В предварительном исследовании установлена среднелетальная доза (LD_{50}) корвалола при внутрижелудочном введении, которая составила 6 г/кг по этанолу и 347,15 мг/кг по фенобарбиталу, что соответствовало 10 мл корвалола на 1 кг массы тела животного. Кроме того, в работе была использована доза 1,6 LD_{50} (8 г/кг по этанолу и 462,86 мг/кг по фенобарбиталу).

Для лечения использовался инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Na_2GSSG -инозин) (препарат «Моликсан», производитель «Фарма ВАРМ») – органическая соль, включающая инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидный компонент). Препарат растворяли 0,9% раствором хлорида натрия ($NaCl$) и вводили внутривентрально в дозе 30 мг/кг один раз в сутки в течение трёх дней. В первые сутки инъекцию препарата производили через 1 час после интоксикации. В качестве препарата сравнения вводили 0,9% раствор (р-р) $NaCl$ в сопоставимом объеме.

Животных делили на 3 группы: интактные – животные, которым не вводились ни токсикант, ни препарат; контрольная группа – животные, у которых моделировалась острая интоксикация корвалолом и вводился препарат сравнения (0,9% р-р $NaCl$); опытная группа – животные, которые подвергались острой интоксикации корвалолом с последующей терапией препаратом Na_2GSSG -инозин.

Выживаемость животных оценивалась в течение 14 суток [Куценко, С.А. Основы токсикологии / С. А. Куценко – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.]. В проведённом

эксперименте гибель животных отмечалась в течение первых суток. В последующие дни летальных исходов отмечено не было, в связи с этим выживаемость оценивали через 24 часа после острой интоксикации по количеству выживших животных, однако наблюдение за животными продолжалось в течение 2-х недель.

Формирование условного рефлекса активного избегания (УРАИ) плавания проводилось с помощью установки «Бассейн», в центре которой находился металлический стержень, обмотанный верёвкой. Крысу медленно погружали в воду, при этом голова животного была обращена к фиксированной точке на окружности контейнера. Животному позволяли плавать до тех пор, пока оно не найдёт стержень и не выберется на него из воды или после истечения 3-х минут плавания (фиксировалось время выхода из воды). Начиная с 3-х суток после острого отравления, в течение 5-и дней у крыс вырабатывалась УРАИ, что позволяло изучать влияние препарата на процесс обучения экспериментальных животных, подвергшихся воздействию токсиканта.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием пакета прикладных программ Excel 2010 и SPSS Statistics 11 for Windows. Проверку на нормальность распределения количественных данных осуществляли по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Математическую обработку результатов осуществляли с помощью описательных статистик среднего значения M и стандартного отклонения σ . Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m_x$. Достоверность межгрупповых различий определяли с использованием U-критерия Манна-Уитни, внутригрупповых с помощью критерия Фридмана. Для оценки достоверности различий выживаемости между группами использовался критерий χ^2 для таблиц сопряжённости (2×2). Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение.

После введения корвалола в дозе 1 LD_{50} через 10–15 мин у животных регистрировались нарушения координации движений, а затем развивалось боковое положение, отмечалось снижение болевой чувствительности, угнетение рефлексов переворачивания, сгибания конечностей, роговичного, корнеального и глоточного рефлексов. Постепенно развивались нарушения витальных функций: снижение частоты дыхания и частоты сердечных сокращений. Затем присоединялось патологическое дыхание, снижалась ректальная температура. Наблюдаемая динамика определялась действием фенobarбитала, входящего в состав корвалола [Башарин, В.А. Экспериментальная модель барбитуратной комы / В. А. Башарин, А. Н. Гребенюк, Е. Ю. Бонитенко [и др.] // Токсикол. вестн : науч.-практ. журн. – 2010. – № 4. – С. 21–25.]. На

фоне угнетения витальных функций часть животных погибала. У выживших крыс начало регрессии неврологических нарушений отмечалось через 16–18 ч после введения токсиканта. К концу 1 суток животные были неопытны, отказывались от воды и пищи, двигательная активность у них была снижена. Отсроченной гибели выживших животных спустя 24 часа не наблюдали.

На следующем этапе исследования оценивали влияние препарата Na₂GSSG-инозин на выживаемость животных. Для этого моделировали тяжелую интоксикацию введением корвалола в дозе 1,6 LD₅₀ с последующим введением 0,9% р-р NaCl (контрольная группа) и Na₂GSSG-инозина (опытная группа) через 1 час после отравления.

Применение препарата Na₂GSSG-инозин приводило к увеличению выживаемости животных. Так, число выживших животных в опытной группе к исходу первых суток после острого отравления было в 2 раза выше, чем в контрольной. При анализе таблицы сопряженности 2х2 критерий χ^2 составил 5,26 при уровне значимости $p < 0,05$ ($p = 0,022$), что свидетельствует о достоверности различий между группами (Таблица 1).

Таблица 1

Влияние Na₂GSSG-инозина на выживаемость животных после острой интоксикации корвалолом в дозе 1,6 LD₅₀

Группа	n	Количество выживших животных	χ^2
Контрольная	23	6	5,26*
Опытная (Na ₂ GSSG-инозин)	23	13	

Примечание: n – общее количество животных в группе;

* – значимость критерия, $p < 0,05$

На следующем этапе оценивали влияние Na₂GSSG-инозина на профилактику неврологических нарушений после отравления корвалолом. У животных фиксировалось время выхода из воды (латентный период) без предварительного обучения, что позволяло оценить выработку рефлекса активного избегания плавания, т.е. способность животных к обучению. В ходе выполнения эксперимента время выхода из воды интактных животных уже на 2-е сутки значительно уменьшилось (1-е сут – 31,0±11,94 с; 2-е сут – 5,2±7,57 с; $p = 0,025$), что демонстрировало хорошую обучаемость животных, не подвергшихся токсическому воздействию. Схожие показатели наблюдались у животных опытной группы (1-е сут – 36,8±16,85 с; 2-е сут – 7,2±7,37 с; $p = 0,025$), при этом достоверных различий

между показателями группы интактных и опытной группой животных не выявлено. В то же время у животных контрольной группы отмечалась более медленная динамика снижения показателя времени выхода из воды. Так, показатели животных контрольной группы достоверно отличались от показателей группы интактных и опытной группы животных во 2-е и 3-и сутки (Таблица 2).

Таблица 2

Эффективность Na_2GSSG -инозин по показателю УРАИ плавания после интоксикации корвалолом в дозе 1 LD_{50} (время, с)

Группа	n	Латентный период, с				
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут
Интактные	1 2	31,0±11,94	5,2±7,57	2,8±1,36	4,6±2,43	1,6±0,68
Контрольная	1 2	38,8±20,05	14,4±3,35*	6,8±3,91*	4,6±1,89	1,4±0,92
Опытная (Na_2GSSG -инозин)	1 2	36,8±16,85	7,2±7,37°	2,2±0,60°	5,6±2,29	1,8±1,02

Примечание: n – количество выживших животных в группе;

* – различия с группой интактных животных достоверны ($p < 0,05$)

° – различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$)

Таким образом, установлено, что при остром отравлении корвалолом в дозе 1 LD_{50} применение препарата Na_2GSSG -инозин способствовало более быстрому формированию навыка избегания плавания у животных опытной группы, по сравнению с животными контрольной группы. При этом достоверные различия регистрировались со 2-го дня выработки рефлекса. Полученные результаты позволяют предположить, что использование препарата Na_2GSSG -инозин способствует восстановлению формирования условного рефлекса активного избегания у животных после острого отравления корвалолом в дозе 1 LD_{50} .

Выбор средства фармакологической коррекции нейротоксических поражений при остром тяжёлом отравлении корвалолом определялся основными клиническими эффектами, развивающимися при отравлении, которые, в свою очередь, обусловлены механизмом токсического действия фенobarбитала, входящего в состав корвалола. Действие фенobarбитала осуществляется через барбитуратный сайт ГАМК_A-рецепторов, что усиливает тормозное действие ГАМК [Mathers, D.A. Barbiturate activation and modulation of GABA(A) receptors in neocortex. / D. A. Mathers, X. Wan, E. Puil // Neuropharmacology – 2007. – Vol. 52 – № 4. – P. 1160–1168.].

Основное действие препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия, вероятно, обусловлено входящим в его состав инозином и может быть реализовано через

подтип A_1 аденозиновых рецепторов. Показано, что инозин может выступать в качестве активирующего лиганда A_1 аденозиновых рецепторов [Nascimento, F.P. Adenosine A_1 receptor-dependent antinociception induced by inosine in mice: pharmacological, genetic and biochemical aspects / F. P. Nascimento, S. J. Macedo-Júnior, F. A. Pamplona [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2015. – Vol. 51 – № 3. – P. 1368–1378.]. Подтип A_1 рецепторов обнаруживается практически во всех структурах мозга: в коре головного мозга, гиппокампе, ядрах таламуса, на холинергических нейронах основания мозга и пресинаптической мембране аксонов в коре головного мозга, также в холинергических интернейронах стриатума [Киселевский, Ю.В. Аденозин и P_1 -пуринергические рецепторы ЦНС / Ю. В. Киселевский, Н. А. Оганесян // *Журнал ГГМУ* – 2003. – № 1. – С. 9–12.]. В полосатом теле A_1 рецепторы локализованы на ГАМК-ергических нейронах, связанных с бледным шаром и черной субстанцией, которые имеют значительное содержание ГАМК-рецепторов [Киселевский, Ю.В. Аденозин и P_1 -пуринергические рецепторы ЦНС / Ю. В. Киселевский, Н. А. Оганесян // *Журнал ГГМУ* – 2003. – № 1. – С. 9–12.]. Перечисленные структуры отвечают за мышечный тонус, движения конечностей, ориентировочную реакцию, пищевое поведение, участвуют в регуляции работы внутренних органов, отвечают за дыхание, сердечную деятельность, тонус кровеносных сосудов; участвуют в осуществлении различных поведенческих реакций; в формировании условных рефлексов. Наблюдаемое угнетение витальных функций у животных в ходе эксперимента соответствует изменениям, вызванным тормозным действием ГАМК на фоне фенобарбитала. Угнетение формирования условного рефлекса наблюдалось в контрольной группе животных при выработке реакции активного избегания плавания, что также характерно для токсического воздействия фенобарбитала.

Активация инозином A_1 рецепторов приводит к открытию некоторых калиевых каналов [Macedo-Junior, S.J. Role of pertussis toxin-sensitive G-protein, K^+ channels, and voltage-gated Ca^{2+} channels in the antinociceptive effect of inosine / S. J. Macedo-Junior, F. P. Nascimento, M. Luiz-Cerutti [et al.] // *Purinergic Signal.* – 2013. – Vol. 9 – № 1. – P. 51–58.]. Вероятно, поток ионов K^+ на наружную поверхность мембран в ГАМК-ергических нейронах снижает выраженность гиперполяризации мембран, вызванной фенобарбиталом. Инозин, опосредованно действуя на калиевые каналы в структуре ГАМК-рецепторов, компенсирует действие фенобарбитала на хлоридные каналы, уменьшая разность потенциалов мембраны, что, вероятно, приводит к уменьшению тормозного действия ГАМК, что нашло отражение в ряде работ [Иванов, М.Б. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на ГАМКА-рецепторные структуры в эксперименте / М. Б. Иванов, В. А. Башарин, Е. Ю. Бонитенко [и др.] // *Medline.ru* – 2005. – Т. 6 – № 1. – С. 662–

672., Иванов, М.Б. Влияние на межрецепторные взаимоотношения модуляции дельта-сон индуцирующим пептидом ГАМКА-рецепторных структур / М. Б. Иванов, В. А. Башарин, Б. О. Войтенков [и др.] // Medline.ru – 2005. – Т. 6 – № 1. – С. 673–682.]. Вероятно, инозин, действуя на структуры ГАМК-рецепторов через описанные механизмы уменьшает влияние на них фенobarбитала, тем самым снижая токсическое воздействие корвалола на центральную нервную систему, что приводит к увеличению выживаемости и улучшению приобретения навыка избегания аверсивного стимула у лабораторных животных в проведённом эксперименте.

Выводы.

Применение инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия при острой тяжёлой интоксикации корвалолом способствует увеличению выживаемости экспериментальных животных, и предотвращает нарушение обучаемости после острого отравления корвалолом тяжёлой степени. Исследованный препарат может рассматриваться в качестве нейропротекторного средства, способного уменьшить выраженность расстройств ЦНС после острого отравления корвалолом.

Литература

1. Краева, Ю.В. Исследование структуры острых отравлений на догоспитальном и госпитальном этапах / Ю. В. Краева [и др.] // Medline.ru – 2013. – Т. 14 – С. 750–761.
2. Остапенко, Ю.Н. Токсикологическая ситуация и основные направления совершенствования медицинской помощи при отравлениях в Российской Федерации / Ю.Н. Остапенко [и др.] // Тезисы докладов VII съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-запада. – СПб, 2013. – С. 7–9.
3. Шилов, В.В. Причины нарушений кислотно-основного состояния при тяжёлых формах острых отравлений ядами нейротропного действия / В. В. Шилов, М. Л. Калмансон, С. А. Васильев, О. А. Кузнецов // Вестн. Рос. Воен-мед. акад. – 2008. – № 3(23). – С. 172.
4. Mathers, D.A. Barbiturate activation and modulation of GABA(A) receptors in neocortex. / D. A. Mathers, X. Wan, E. Puil // Neuropharmacology – 2007. – Vol. 52 – № 4. – P. 1160–1168.
5. Jin, L.-J. The Interaction of the Neuroprotective Compounds Riluzole and Phenobarbital with AMPA-Type Glutamate Receptors: A Patch-Clamp Study / L.-J. Jin [et al.] // Pharmacology – 2010. – Vol. 85 – № 1. – P. 54–62.
6. Malinow, R. AMPA receptor trafficking and long-term potentiation / R. Malinow // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2003. – Vol. 358 – № 1432. – P. 707–714.
7. Кондратьев, А.Н. Редко обсуждаемые аспекты фармакологической церебропротекции / А. Н. Кондратьев, Е. Л. Кондратьева // Анестезиол. и реаниматол. – 2008. – № 2. – С. 39–40.
8. Рейнюк, В.Л. Изучение защитного действия новых синтетических нейропептидов при остром отравлении этанолом / В. Л. Рейнюк, А. А. Ховпачев, В. А. Мясников [и др.] // Medline.ru. – 2015. – Т. 16 – № 2. – С. 371–382.
9. Haskó, G. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine / G. Haskó, M. V Sitkovsky, C. Szabó // Trends Pharmacol. Sci. – 2004. – Vol. 25 – № 3. – P. 152–157.
10. Stone, T.W. Purines and neuroprotection / T. W. Stone // Adv. Exp. Med. Biol. – 2002. – Vol. 513. – P. 249–280.
11. Фомичев, А.В. Экспериментальное исследование эффективности 5-ти компонентой антиоксидантной рецептуры в качестве средства ранней реабилитации при отравлениях карбофосом средней степени тяжести / А. В. Фомичев, А. Е. Сосюкин, В. П. Федонюк [и др.] // Medline.ru – 2004. – Т. 5 – № 1. – С. 381–385.
12. Paolicchi, A. Glutathione catabolism as a signaling mechanism / A. Paolicchi [et

al.] // Biochem. Pharmacol. – 2002. – Vol. 64 – № 5–6. – P. 1027–1035.

13. Антушевич, А.А. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки / А. А. Антушевич [и др.] // Вестн. Рос. Воен-мед. акад. – 2013. – № 3. – С. 32–37.

14. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С. А. Куценко – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.

15. Башарин, В.А. Экспериментальная модель барбитуратной комы / В. А. Башарин, А. Н. Гребенюк, Е. Ю. Бонитенко [и др.] // Токсикол. вестн : науч.-практ. журн. – 2010. – № 4. – С. 21–25.

16. Nascimento, F.P. Adenosine A₁ receptor-dependent antinociception induced by inosine in mice: pharmacological, genetic and biochemical aspects / F. P. Nascimento, S. J. Macedo-Júnior, F. A. Pamplona [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2015. – Vol. 51 – № 3. – P. 1368–1378.

17. Киселевский, Ю.В. Аденозин и P₁-пуринергические рецепторы ЦНС / Ю. В. Киселевский, Н. А. Оганесян // Журнал ГГМУ – 2003. – № 1. – С. 9–12.

18. Macedo-Junior, S.J. Role of pertussis toxin-sensitive G-protein, K⁺ channels, and voltage-gated Ca²⁺ channels in the antinociceptive effect of inosine / S. J. Macedo-Junior, F. P. Nascimento, M. Luiz-Cerutti [et al.] // Purinergic Signal. – 2013. – Vol. 9 – № 1. – P. 51–58.

19. Иванов, М.Б. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на ГАМК_A-рецепторные структуры в эксперименте / М. Б. Иванов, В. А. Башарин, Е. Ю. Бонитенко [и др.] // Medline.ru – 2005. – Т. 6 – № 1. – С. 662–672.

20. Иванов, М.Б. Влияние на межрецепторные взаимоотношения модуляции дельта-сон индуцирующим пептидом ГАМК_A-рецепторных структур / М. Б. Иванов, В. А. Башарин, Б. О. Войтенков [и др.] // Medline.ru – 2005. – Т. 6 – № 1. – С. 673–682.