

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ И
НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Кострова Т.А., Лисицкий Д.С., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Золотоверхая Е.А.,
Щепеткова К.М., Жияева Е.Х., Зайцева М.А., Лапина Н.В., Степанов С.В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического агентства», 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул.
Бехтерева 1, +79111695869, tasia.pcma.le4@mail.ru.*

Резюме. Было изучено влияние изменения световой периодизации на поведенческую активность животных в тесте «открытое поле», физическую работоспособность в тесте «сила хвата» в отдаленный период после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия. У животных, находившихся в условиях десинхроноза, отмечалась повышенная тревожность, возбудимость и изменение ориентировочно-исследовательского активности. В группах, которым вводили тиопентал натрия в полулетальной дозе, через 30 суток наблюдались нарушения активно-поискового поведения, а также ориентировочно-исследовательского компонента. Установлено, что изменение циркадианных ритмов оказывает существенное влияние на ответную реакцию организма после воздействия токсического фактора.

Ключевые слова: тиопентал натрия, десинхроноз, нейротоксичность, оксидативный стресс, открытое поле, сочетанное воздействие.

**INVESTIGATION OF THE CONSISTENT ACTION OF THIOPENTAL SODIUM THE
INFRINGEMENT OF CIRCADIAN RHYTHMS ON BEHAVIORAL REACTIONS OF
LABORATORY ANIMALS**

Kostrova T.A., Lisitsky D.S., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Zolotoverkhaya E.A.,
Shchepetkova K.M., Zhilyaeva E.H., Zaitseva M.A., Lapina N.V., Stepanov S.V.

*Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Toxicology of the Federal Medical
and Biological Agency"*

Abstract. The effect of changing the light periodization on the behavioral activity of animals in the «open field» test, physical performance in the «grip strength» test in the remote period after acute severe poisoning with thiopental sodium was studied. It was found that in animals under desynchronosis conditions increased anxiety, excitability, and a change in the orientation-research action were noted. In groups that received sodium thiopental in a semi-lethal dose, after 30 days, violations of active-search behavior, as well as an exploratory component, were observed. It is established that the change in the circadian rhythms has a significant effect on the response of the organism after exposure to a toxic factor.

Key words: thiopental sodium, desynchronosis, neurotoxicity, oxidative stress, open field, consistent effect.

Введение

В настоящее время летальность при острых отравлениях химической этиологии в среднем по России составляет 17,6%, а в Московской области до 41,6% (в 2012 г.). В структуре острых химических отравлений в последние годы преобладают интоксикации веществами депримирующего действия, которые составляют в структуре острых интоксикаций нейротропными ядами до 65% [1, 2]. Отравления барбитуратами составляют не менее 20-25% больных специализированных токсикологических стационаров и около 3% всех смертельных отравлений. При острых тяжелых отравлениях с развитием коматозного состояния летальность значительно возрастает и достигает 15%. Барбитураты взаимодействуют с бензодиазепин-барбитуратными рецепторами, значительно повышая

чувствительность рецепторов к ГАМК. В результате происходит снижение возбудимости клеточной мембраны, угнетается передача импульсов между нейронами, вследствие чего возникает состояние седации, сна, комы. Данные вещества в больших дозах могут вызывать токсические повреждения нервной системы, в частности развитие психотических и психопатологических реакций, нарушение цикла сон – бодрствование и возникновение расстройств координации, а также, приводить к развитию необратимых повреждений головного мозга [3, 4]. Период полувыведения тиопентала натрия составляет до 24 часов. Можно предположить, что отдаленные последствия острых тяжелых отравлений нейротоксикантами объясняются срывом различных механизмов адаптации и запуском каскада патологических реакций. Данное явление рассматривается как рассогласование внутренних механизмов регуляции – внутренний десинхроноз [5].

Другой актуальной проблемой является все большее распространение заболеваний, обусловленных образом жизни современного человека и связанных со сменным режимом труда (длительные рабочие смены в ночное время), длительными перелетами (с частой сменой часовых поясов), экстремальными условиями труда (работа вахтовым методом в тяжелых условиях полярной ночи). Подобный образ жизни также опасен развитием нарушений циркадианных ритмов организма – внешнего десинхроноза, являющегося патогенетическим компонентом многих болезней [6]. Развитие десинхроноза часто сопровождается нарушением поведенческой активности, в частности возрастанием тревожности, угнетением психоэмоционального статуса, и, как следствие, снижением работоспособности.

Известно, что тяжелое отравление ксенобиотиками сопровождается развитием гипоксии, нарушением биоэнергетики, что усугубляет течение патологических процессов в токсикогенную фазу интоксикации [7, 8]. Десинхроноз, в свою очередь так же вызывает гипоксию и индуцирует окислительный стресс, вследствие чего усиливается образование активных форм кислорода, которые запускают каскады реакций повреждения клеток, процессы апоптоза [9]. В связи с этим, актуальным является изучение изменений поведенческих реакций у лабораторных животных в условиях сочетанного воздействия токсиканта и нарушения режима световой периодизации. Под сочетанным действием принято понимать одновременное или последовательное действие на организм факторов различной природы (в данном случае химическим – тиопентал натрия и физическим – изменение световой периодизации).

Целью настоящего исследования явилось изучение сочетанного влияния острого тяжелого отравления тиопенталом натрия в условиях изменения световой периодизации на поведенческую активность лабораторных животных.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 70 белых беспородных двухмесячных крысах-самцах массой 180-220 г., из питомника «Рапполово». Длительность акклиматизационного периода для животных составляла 14 дней. Животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики». После чего животные были разделены на две группы – контрольную и опытную. Животным из опытной группы вводился тиопентал натрия внутривентрально, в полуметальной дозе (85 мг/кг). Летальность составила 48,5 %. Животным контрольной группы было введено внутривентрально по 1 мл физиологического раствора. Далее животные опытной и контрольной групп были распределены на три группы, в зависимости от условий освещения: первая группа – обычное освещение (12/12), вторая группа – в режиме постоянного освещения и третья группа – в условиях постоянной темноты.

Изучение поведенческих реакций проводилось в тесте «открытое поле». Регистрировали следующие показатели: двигательную активность (горизонтальную активность, груминг, скорость перемещения животных и пройденное расстояние, общую двигательную активность), ориентировочно-исследовательскую активность (вертикальные стойки), количество движений в центре площадки и на периферии. Животное помещали в правый угол квадратной камеры, его движения автоматически с помощью ИК-лучей регистрировались в течение 2 мин. Тест проводился на 30 суток после отравления тиопенталом натрия и изменения световой периодизации, так как предыдущие исследования показали, что крысы малочувствительны к изменению циркадианных ритмов и необходимо более длительное воздействие измененного светового режима.

Сила хвата (грамм-сила) – усилие, необходимое для того, чтобы животное разжало пальцы верхних конечностей. Регистрация силы хвата проводилась с помощью прибора Grip strength meter 303500 series (TSE, Германия) для оценки мышечной силы сжатия передних и/или задних лап. Установка состоит из решеток, подсоединенных к манометрам. Измерялось усилие, необходимое для того, чтобы животное разжало пальцы кистей. Максимальная сила, прикладываемая животным, отображалась на экране, выраженная в единицах грамм-сила.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Для представления данных использовали среднее значение и ошибку среднего ($m \pm sem$). Для оценки достоверности различий между исследуемыми характеристиками экспериментальных групп использовался U-критерий Манна-Уитни с уровнем значимости равным 0,05. Для анализа значимости влияния двух независимых переменных (отравление тиопенталом натрия и десинхроноз) использовался двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в RStudio с уровнем значимости равным 0,05.

Результаты исследования

В результате исследования установлено, что у животных контрольной группы, находившихся в условиях постоянного освещения, выявлено достоверное увеличение значений следующих показателей: горизонтальные перемещения, среднее пройденное расстояние, средняя скорость, общая двигательная активность и двигательная активность в центре по сравнению с аналогичными значениями показателей животных контрольной группы, находившихся при обычном освещении (таблица 1).

При этом поведение крыс, пребывавших в условиях постоянной темноты, существенно не отличалось от поведения животных, находившихся при обычном освещении. Сравнительный анализ поведенческой активности крыс с измененным световым режимом выявил достоверное увеличение горизонтальных перемещений в 1,3 раза и двигательной активности в центре в 2,4 раза у животных из группы постоянного освещения по сравнению с животными из группы постоянной темноты.

Анализ результатов теста «открытое поле» установил, что при обычном освещении через 30 суток после интоксикации тиопенталом натрия отмечалось достоверное уменьшение значений таких показателей двигательной активности, как количество горизонтальных перемещений, среднее пройденное расстояние, общая двигательная активность и двигательная активность на периферии по сравнению с показателями соответствующей контрольной группой (таблица 2). Также в данной группе наблюдалось достоверное снижение количества вертикальных стоек у животных.

Таблица 1. Показатели «открытого поля» у крыс-самцов в условиях экспериментального десинхроноза

Показатели	Экспериментальные группы		
	Обычное освещение	Постоянное освещение	Постоянная темнота

	(N=10)	(N=5)	(N=6)
Горизонтальные перемещения, число актов	58,3±4,1	108,0±10,6*	68,0±6,7**
Вертикальные перемещения (стойки), число актов	39,2±2,8	50,2±8,3	37,5±5,5
Груминг, число актов	44,6±5,0	50,2±8,3	29,8±5,2
Среднее расстояние, пройденное животным, м	3,7±0,3	6,1±0,7*	4,8±0,5
Средняя скорость, развиваемая животным, см/с	3,1±0,3	5,0±0,6*	4,0±0,5
Общая двигательная активность, число актов	97,5±6,6	158,2±18,6*	111,3±12,9
Двигательная активность в центре площадки, число актов	10,1±2,2	26,0±6,1*	10,7±2,3**
Двигательная активность на периферии площадки, число актов	87,4±6,1	132,2±15,2*	100,7±12,4
Примечание. * – достоверно по сравнению с контрольной группой, находящейся при обычном освещении; ** – достоверно при сравнении групп, находящихся в условиях десинхроноза (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)			

Анализ влияния тиопентала натрия на двигательную активность животных, находящихся при постоянном освещении выявил практически двукратное снижение числа горизонтальных перемещений, среднего пройденного расстояния, средней скорости, общей двигательной активности, двигательной активности в центре и на периферии (таблица 3).

Таблица 2. Показатели «открытого поля» у крыс-самцов через 30 суток после острого отравления тиопенталом натрия в условиях обычного освещения

Показатели	Экспериментальные группы	
	Контроль (N=10)	Тиопентал натрия (N=10)
Горизонтальные перемещения, число актов	58,3±4,1	42,6±6,0*
Вертикальные перемещения (стойки), число актов	39,2±2,8	28,0±3,3*
Груминг, число актов	44,6±5,0	30,8±6,3
Среднее расстояние, пройденное животным, м	3,7±0,3	2,6±0,4*
Средняя скорость, развиваемая животным, см/с	3,1±0,3	2,1±0,3*

Общая двигательная активность, число актов	97,5±6,6	70,6±9,0*
Двигательная активность в центре площадки, число актов	10,1±2,2	4,9±1,4
Двигательная активность на периферии площадки, число актов	87,4±6,1	65,7±8,0*
Примечание. * – достоверно по сравнению с контролем (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни).		

Таблица 3. Показатели «открытого поля» у крыс-самцов через 30 суток после острого отравления тиопенталом натрия в режиме постоянного освещения

Показатели	Экспериментальные группы	
	Контроль (N=5)	Тиопентал натрия (N=6)
Горизонтальные перемещения, число актов	108,0±10,6	57,8±8,4*
Вертикальные перемещения (стойки), число актов	50,2±8,3	34,0±3,5
Груминг, число актов	50,2±8,3	34,3±4,5
Среднее расстояние, пройденное животным, м	6,1±0,7	3,4±0,4*
Средняя скорость, развиваемая животным, см/с	5,0±0,6	2,8±0,3*
Общая двигательная активность, число актов	158,2±18,6	91,8±9,9*
Двигательная активность в центре площадки, число актов	26,0±6,1	8,8±1,3*
Двигательная активность на периферии площадки, число актов	132,2±15,2	83,0±9,0*
Примечание. * – достоверно по сравнению с контролем (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни).		

В условиях постоянной темноты у крыс в отдаленном периоде после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия отмечалось достоверное снижение средней скорости движения и двигательной активности по периферии (таблица 4).

Таблица 4. Показатели «открытого поля» у крыс-самцов через 30 суток после острого отравления тиопенталом натрия в условиях постоянной темноты

Показатели	Экспериментальные группы	
	Контроль (N=5)	Тиопентал натрия (N=6)
Горизонтальные перемещения, число актов	68,0±6,7	54,3±4,7
Вертикальные перемещения (стойки), число актов	37,5±5,5	32,8±3,0

Груминг, число актов	29,8±5,2	24,7±3,1
Среднее расстояние, пройденное животным, м	4,8±0,5	3,3±0,4
Средняя скорость, развиваемая животным, см/с	4,0±0,5	2,7±0,3*
Общая двигательная активность, число актов	111,3±12,9	87,2±6,4
Двигательная активность в центре площадки, число актов	10,7±2,3	11,3±1,3
Двигательная активность на периферии площадки, число актов	100,7±12,4	75,8±6,6*
Примечание. * – достоверно по сравнению с контролем (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни).		

Таким образом, тиопентал натрия оказывал значительно менее выраженное влияние на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс, содержащихся в постоянной темноте, по сравнению с активностью животных, находящихся при обычном и постоянном освещении.

Исследование физической работоспособности контрольной группы животных показало достоверное снижение мышечной силы сжатия конечностей крыс, находившихся в постоянной темноте, по сравнению с животными, находившихся при обычном освещении на 18,7% (таблица 5).

Через 30 суток после интоксикации тиопенталом натрия было выявлено достоверное снижение мышечной силы сжатия конечностей крыс, находящихся при обычном и постоянном освещении, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы на 18,5% и 19,2%, соответственно. Мышечная сила экспериментальных животных в условиях постоянной темноты после отравления тиопенталом натрия изменялась незначительно.

Таблица 5. Показатели «силы хвата» у крыс-самцов через 30 суток после острого отравления тиопенталом натрия и изменений циркадианных ритмов

Показатель	Экспериментальные группы	
	Контроль	Тиопентал натрия
Обычное освещение	969,7±39,7	790,3±43,9*
Постоянное освещение	925,3±50,6	747,9±54,9*
Постоянная темнота	788,1±60,2**	800,8±84,6
Примечание. * – достоверно по сравнению с контрольной группой, ** – достоверно по сравнению с группой, находящейся при обычном освещении (при $p \leq 0,05$; критерий		

Манна-Уитни)

При анализе результатов с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA), получили, что острое тяжелое отравление тиопенталом натрия и условия постоянного освещения, при рассмотрении их воздействий по отдельности, являются значимыми и оказывают влияние на полученные результаты по всем показателям теста «открытое поле» (таблица 6). Исключение составляют горизонтальные перемещения (отравление тиопенталом натрия), движения по периферии и вертикальные перемещения (условия постоянного освещения). При исследовании значимости данных параметров на показатели теста «сила хвата» было выявлено статистически значимое влияние последствий интоксикации тиопенталом натрия ($p \leq 0,05$).

Обсуждение результатов

Полученные результаты исследования показали, что нарушение циркадианных ритмов приводит к изменению ответной реакции организма на действие токсического агента. Известно, что постоянное освещение усиливает образование активных форм кислорода, вследствие чего может индуцироваться окислительный стресс, запускающий процессы апоптоза и повреждения клеток [10]. В то же время, в условиях постоянной темноты образование свободных радикалов снижено, также как и их повреждающее действие на клетку. Тяжелое отравление тиопенталом натрия сопровождается развитием гипоксии, нарушением биоэнергетики, что усугубляет течение патологических процессов [11, 12]. В токсикогенную фазу интоксикации также увеличено образование активных форм кислорода и наблюдается снижение функциональных возможностей системы антиоксидантной защиты [7, 8, 13].

Таблица 6. Влияние последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия и изменения световой периодизации на показатели теста «открытое поле и «сила хвата» по результатам двухфакторного дисперсионного анализа

Показатели	Параметр	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Горизонтальные перемещения	Острое отравление	1	1309	1309,1	2,351	0,1335
	Десинхроноз	2	3930	1965,2	3,529	0,0393*
	Острое отравление: Десинхроноз	2	2082	1041,0	1,869	0,1681
Среднее пройденное расстояние	Острое отравление	1	24,26	24,257	13,724	0,000671*
	Десинхроноз	2	12,31	6,157	3,483	0,040824*

	Острое отравление: Десинхроноз	2	1,54	0,768	0,434	0,650908
Движения по периферии	Острое отравление	1	7645	7645	10,546	0,00244*
	Десинхроноз	2	4481	2241	3,091	0,05706
	Острое отравление: Десинхроноз	2	375	188	0,259	0,77323
Вертикальные стойки	Острое отравление	1	993	992,8	7,135	0,0111*
	Десинхроноз	2	288	144,2	1,036	0,3645
	Острое отравление: Десинхроноз	2	97	48,3	0,347	0,7091
Общая двигательная активность	Острое отравление	1	11296	11296	11,62	0,00156*
	Десинхроноз	2	7785	3892	4,004	0,02642*
	Острое отравление: Десинхроноз	2	1131	565	0,582	0,56386
Сила хвата	Острое отравление	1	176616	176616	8,602	0,00566*
	Десинхроноз	2	5594	27970	1,362	0,2683
	Острое отравление: Десинхроноз	2	80200	40100	1,953	0,15582
Примечание. * – значимость показателей (при $p \leq 0,05$; Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA).						

У экспериментальных животных, находившихся в условиях измененного светового режима, наблюдался эффект отягощения острого отравления тиопенталом натрия, проявившийся в тесте «открытое поле» в группе с постоянным освещением, что свидетельствует о сочетанном действии этих двух факторов. Данное положение подтвердилось результатами двухфакторного дисперсионного анализа.

Анализ полученных результатов теста «открытое поле» у животных, подвергшихся острому тяжелому отравлению тиопенталом натрия и находившихся в условиях обычного освещения, показал наличие в отдалённом периоде нарушений двигательной активности, а также ориентировочно-исследовательского активности, выразившиеся в снижении их показателей на 15-20% по сравнению с контрольной группой. В опытной группе, находившейся в условиях постоянного освещения, после интоксикации тиопенталом натрия снижение активно-поисковой и ориентировочно-исследовательской активности было более существенным (более чем в 1,5-2 раза по сравнению с показателями

контрольной группы). Такие изменения свидетельствуют о повышении уровня эмоционального возбуждения, увеличении тревожности. В опытной группе, находившейся в условиях постоянной темноты, через 30 суток после интоксикации тиопенталом натрия обнаружено наименьшее угнетение поведенческой активности по сравнению с двумя другими опытными группами (обычное и постоянное освещение).

Через 30 суток после интоксикации тиопенталом натрия в сочетании с изменением световой периодизации, наблюдалось достоверное снижение показателя мышечной силы сжатия конечностей крыс, находящихся при обычном и постоянном освещении, по сравнению с показателями контрольной группы на 18,5% и 19,2%, соответственно. Это может служить индикатором моторной нейротоксичности [14], а также согласуется с данными о снижении силы и выносливости после интоксикации в сочетании с нарушением световой периодизации [6, 12]. По мнению многих авторов, угнетение моторной активности и развитие двигательной заторможенности свидетельствует о признаках торможения проявлений психической деятельности животных. Отмеченная пассивная стратегия поведения может наблюдаться при длительном воздействии стрессовых факторов [15].

Полученные результаты позволяют предположить, что отдаленные нейротоксические последствия в результате отравления тиопенталом натрия связаны с действием на ГАМК-ергическую систему головного мозга в токсикогенную стадию интоксикации. Токсический агент запускает усиленное ГАМК-опосредованное синаптическое торможение, замедляя время закрытия ГАМК-зависимых каналов на постсинаптической мембране нейронов головного мозга, что приводит к открытию калиевых и хлорных каналов и, как следствие, к угнетению метаболических процессов в ЦНС [16, 17, 18]. Увеличение образования активных форм кислорода, угнетение антиоксидантной системы и нарушение биоэнергетики, возникающие при изменении светового режима, приводят к усилению нейротоксических последствий отравления тиопенталом натрия [19, 20, 21]. Наличие функциональных нарушений двигательной и исследовательской активности подтверждается активацией апоптотических процессов и нарушением обмена нейротрофических факторов [16, 22, 23, 24, 25].

Двухфакторный дисперсионный анализ для показателей теста «открытое поле» и «сила хвата» выявил высокую статистическую значимость последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия практически (кроме показателя горизонтальных

перемещений) на все показатели (таблица 6). Изменения цикла сон-бодрствование отражаются на показателях поведенческой активности, о чем свидетельствует высоко статистически значимое воздействие изменений световой периодизации.

Выводы:

1. У животных, которые находились в условиях постоянного освещения, отмечалась повышенная возбудимость и изменение ориентировочно-исследовательского компонента.
2. После интоксикации тиопенталом натрия в группе, находившейся в условиях постоянного освещения, снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности было наибольшим.
3. Наименьшее влияние сочетанного действия нейротоксиканта и изменения светового режима наблюдалось в условиях постоянной темноты.

Таким образом, условия десинхроноза приводит к усугублению последствий острого тяжелого отравления нейротоксикантами.

Список литературы

1. Васильев С.А., Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В. Особенности организации оказания реаниматологической помощи больным в критическом состоянии с острыми отравлениями // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 2. – № 14. – С. 49.
2. Тарасова Ф.В. Динамика и структура острых отравлений химической этиологии в Московской области за 2011-2013 гг. – Москва: Роспотребнадзор. – 2014. – 4 с.
3. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В., Швецов А., Степанов С.В., Лапина Н.В., Бонитенко Е.Ю. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16. – № 5-4. – С. 1376-1379.
4. Швецов А.В., Дюжикова Н.А., Савенко Ю.Н., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка bcl-2 и каспаз-3,9 в мозге крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160. – № 8. – С. 178-181.
5. Иванов В. П., Иванова Н. В., Полоников А. В. Медицинская экология: учебник для медицинских вузов. – СПб.: Специальная литература. – 2012. – 320 с.
6. Костенко Е.В., Маневич Т.М., Разумов Н.А. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 104-116.
7. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Дагаев С.Г., Батоцыренова Е.Г., Кубарская Л.Г., Аксенов В.В. Изучение роли антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в патогенезе тиопенталовой комы // Химическая и биологическая безопасность. – 2012. – № 5. – С. 3-7.
8. Кашуро В.А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Кашуро Вадим Анатольевич. – СПб., 2003. – 22 с.
9. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Иванов М.Б., Степанов С.В., Скоморохова Е.Б. Изменение показателей энергетического обмена в условиях десинхроноза // В книге: Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM Редколлегия: А.И. Григорьев, Ю.В. Наточин, Р.И. Сепиашвили, А.Г. Габибов, В.Т. Иванов, А.П. Савицкий. – 2016. – С. 182.

10. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука. – 2008. – Т. 1. – 481 с.
11. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Елаева Н.Л., Савенко Ю.Н., Лапина Н.В., Аксёнов В.В. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 5. – С. 695-699.
12. Швецов А.В., Батоцыренова Е.Г., Степанов С.В., Иванов М.Б. Исследование маркеров структурно-функциональных нарушений центральной нервной системы крыс на экспериментальной модели тиопенталовой комы // Нейрохимия. – 2016. – Т. 33. – № 4. – С. 332-336.
13. Milatovic D., Gupta R.C., Aschner M. Anticholinesterase toxicity and oxidative stress // Scientific World Journal. – 2006. – Vol. 6. – P. 295–310.
14. Лисицкий Д.С., Войцехович К.О., Мелехова А.С. Основные методы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом // Medline.ru. – 2015. – Т. 16. – № 1. – С. 138-149.
15. Мамылина Н.В., Павлова В.И. Физиологические аспекты поведенческой активности животных в условиях эмоционального стресса. – Челябинск: ЗАО «Цицеро». – 2013. – 298 с.
16. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Лапина Н.В., Бабкин А.В., Бердинских И.С., Мелехова А.С., Войцехович К.О., Лисицкий Д.С., Макарова Н.В., Кашина Т.В. Влияние экспрессии и полиморфизма генов, кодирующих ГАМК-рецепторы, на тяжесть депримирующего действия этанола у крыс // Токсикологический вестник. – 2014. – № 6. – С. 22-27.
17. Головкин А.И., Головкин С.И., Зефирова С.Ю., Софронов Г.А. Токсикология ГАМК-литиков. – СПб.: «Нива». – 1996. – 144 с.
18. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Макарова Н.В. Экспериментальная модель барбитуратной комы // Токсикологический вестник. – 2010. – № 4. – С. 21-25.
19. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Кашина Т.В., Степанов С.В., Швецов А.В., Скоморохова Е.Б., Иванов М.Б., Бонитенко Е.Ю. [Влияние десинхроноза на изменение активности фосфоенолпируваткарбоксикиназы](#) // В сборнике: [Актуальные проблемы](#)

[диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний](#)

Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. – 2015. – С. 154-156.

20. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жияева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза // В книге: [Окислительный стресс в психиатрии и неврологии](#) Всероссийская конференция с международным участием. – 2016. – С. 19-20.

21. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Иванов М.Б. Маркеры энергетического обмена в условиях нарушения циркадианных ритмов // [Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии](#). – 2017. – Т. 20. – № 11. – С. 39-42.

22. Bertelli, J.A., Taleb M., Saadi A. et al. The rat brachial plexus and its terminal branches: an experimental model for the study of peripheral nerve regeneration // *Microsurgery*. – 1995. – № 16(2). – P. 77-85.

23. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Иванов М.Б., Степанов С.В., Скоморохова Е.Б. Изучение нейротрофических маркеров при острых тяжелых отравлениях этанолом // [Экспериментальная и клиническая фармакология](#). – 2015. – Т. 78. – № 5. – С. 31.

24. Pop C., Timmer J., Sperandio S., Salvesen G.S. The apoptosome activates caspase-9 by dimerization // *Mol. Cell*. – 2006. – Vol. 22, N 2. – P. 269-75.

25. Ho T.C., Yang Y.C., Cheng H.C. Pigment epithelium-derived factor protects retinal pigment epithelium from oxidant-mediated barrier dysfunction // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2006. – Vol. 342. – P. 372-378.