

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №3

2019



УДК 616.831-001.34

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КОРРЕКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

© Воронков А.В., Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И., Потапова А.А., Кодониди И.П., Аненко Д.С.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11

Резюме

Цель. Изучить влияние производных пиримидина на изменение метаболических и функциональных нарушений головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии.

Методика. Хроническую травматическую энцефалопатию моделировали у крыс (линия Wistar массой 240-260 г) методом свободного падения груза массой 150 г с высоты 50 см. на теменную область черепной коробки животных однократно в день на протяжении 7-ми дней. На 8-й день производили оценку сохранности памятного следа в тестах «условный рефлекс пассивного избегания» и «экстраполяционное избавление», изменение концентрации молочной, пировиноградной кислот и гомоцистеина, а также состояние вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга.

Результаты. В ходе исследования установлено, что применение соединения под шифром SHEPS способствовало снижению уровня лактата и гомоцистеина на 46,6% ($p < 0,01$) и 65,1% ($p < 0,01$), а также увеличению концентрации пирувата на 30,5% ($p < 0,05$) в сравнении с группой животных, лишенных фармакологической поддержки. На фоне введения соединения SEDM наблюдалось снижение концентрации лактата и увеличение содержания пирувата по отношению к группе крыс негативного контроля на 38,7% ($p < 0,01$) и в 2 раза ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того при применении исследуемых объектов SHEPS и SEDM отмечено восстановление эндотелиальной функции и памятного следа у животных. Следует отметить, что фармакологический эффект от введения соединения SHEPS был сопоставим с таковым от применения препаратов сравнения холина альфосцерата (100 мг/кг) и гопантеновой кислоты (100 мг/кг).

Заключение. На основании полученных результатов можно предположить перспективность дальнейшего изучения производных пиримидина как средств целенаправленной фармакокоррекции хронической травматической энцефалопатии.

Ключевые слова: хроническая травматическая энцефалопатия, эндотелиопротекторы, холина альфосцерат, гопантеновая кислота, производные пиримидина

PYRIMIDINE DERIVATIVES – PERSPECTIVE CORRECTORS OF METABOLIC AND FUNCTIONAL BRAIN DISORDERS IN THE CONDITIONS OF CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY

Voronkov A.V., Miroshnichenko K.A., Pozdnyakov D.I., Potapova A.A., Kodonidi I.P.,

Anenko D.S.

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute-branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalilina Av., 357532, Pyatigorsk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effect of pyrimidine derivatives on changes in metabolic and functional brain disturbances in chronic traumatic encephalopathy conditions.

Method. Chronic traumatic encephalopathy was modeled in rats (Wistar line, weighing 240-260 g) by the load (weight of 150 g) free fall method from the height of 50 cm on the parietal region of the animal skull single time a day for 7 days. On the 8th day we evaluated the preservation of the memorial trace with the «conditioned reflex of passive avoidance» and «extrapolation disposal» tests, the changes in the concentration of lactic, pyruvic acids and homocysteine, as well as the state of vasodilating function of the endothelium of the brain vessels.

Results. The study found that the administration of the compound under the SHEPS cipher contributed to a decrease in lactate and homocysteine levels by 46.6% ($p < 0.01$) and 65.1% ($p < 0.01$), as well as an increase in the concentration of pyruvate by 30.5% ($p < 0.05$) respectively in comparison with a group of animals deprived of pharmacological support. Against the background of SEDM compound administration, lactate concentration decreased and pyruvate content increased by 38.7% ($p < 0.01$) and 2 times ($p < 0.001$) respectively in relation to the negative control group of rats. In addition, the administration of the test-objects SHEPS and SEDM noted recovery of endothelial function and memory trace in animals. It should be noted that the pharmacological effect of the introduction of the compound SHEPS was comparable to that of the reference drugs – choline alfoscerate (100 mg/kg) and hopantenic acid (100 mg/kg).

Conclusion. Based on the obtained results, we can assume the prospects for further study of pyrimidine derivatives as drugs of targeted pharmacocorrection of chronic traumatic encephalopathy.

Keywords: chronic traumatic encephalopathy, endothelioprotectors, choline alfoscerate, hopantenic acid, pyrimidine derivatives

Введение

В последние годы была установлена прямая зависимость между полученными черепно-мозговыми травмами, стрессом и развитием тяжелого нейродегенеративного заболевания – посттравматической деменции [5]. Выявлено, что травматическое воздействие на головной мозг при его неоднократном повторении способствует развитию особой формы деменции, которая обозначается термином хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) [10]. Данное заболевание характеризуется симптомокомплексом, при котором наблюдаются поведенческие нарушения (депрессия, перепады настроения, апатия, агрессия); когнитивный дефицит в виде нарушений функций памяти; снижение сенсомоторной активности. Также развиваются двигательные нарушения, проявляющиеся в виде тремора, атаксии, нарушения координации [1, 11, 13]. Участие в вооруженных конфликтах представляет собой сверхсильный стресс, так называемый «боевой стресс», сопровождающийся, в том числе и хроническим травматическим повреждением головного мозга [8]. Церебральный травматизм в условиях вооруженного столкновения может возникнуть в результате действия различных этиологических факторов (взрывная волна, падения, ранения) и при условии многократного действия стрессогенного фактора и отсутствия должной коррекции может способствовать увеличению риска посттравматического психического расстройства. Патогенез и принципы лечения хронического церебрального травматизма на сегодняшний день остаются относительно мало изученными. Так в некоторых исследованиях ведущая патогенетическая роль при травме мозга отводится снижению церебрального кровотока и сопряженному с ним энергетическому дефициту, что в свою очередь предопределяет и тактику фармакотерапии ХТЭ – назначение средств, обладающих церебропротекторной активностью [5]. В отечественных литературных источниках приведены сведения о наличии данных свойств у некоторых производных пириимидина, что послужило основным фактором выбора изучаемых объектов для данного исследования [4].

Целью работы явилось изучение влияния новых производных пириимидина под шифрами SHEPS и SEDM на изменение метаболической, и функциональной активности головного мозга в условиях ХТЭ.

Методика

Исследование было проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 240-260 г, рандомизированных на 6 групп, по 10 особей в каждой. Манипуляции с экспериментальными животными проводились в соответствии с общепринятыми этическими нормами, включая национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Формирование модели ХТЭ производили путем, механического воздействия груза массой 150 г на теменную область черепной коробки животных в течение семи дней (однократное травматическое воздействие в сутки) [2]. Исследуемые вещества и препараты сравнения вводили *per os* на протяжении 7 сут., спустя 30 мин. после моделирования травмы. Препаратами сравнения послужили холина альфосцерат («Церепро», Верофарм РФ) и гопантеновая кислота («Пантогам»,

«ПИК-ФАРМА ПРО», РФ). Первая группа животных являлась группой положительного контроля (ПК). Вторая группа животных – группа негативного контроля (НК), которая была лишена фармакологической поддержки. Третьей группе крыс вводили гопантеновую кислоту в дозе 100 мг/кг [6]. Четвертая группа животных получала в качестве фармакологической поддержки холина альфосцерат в дозе 100 мг/кг [7], пятой и шестой группам крыс вводили новые производные пириимидина под шифрами SHEPS, SEDM в дозе 100 мг/кг. По истечении семидневного срока производили оценку когнитивные функций крыс, в тестах условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и экстраполяционного избегания (ТЭИ) по стандартным исследовательским протоколам [4]. Также оценивали вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга доплерографическим методом при введении эндотелий специфичных анализаторов [1]. Далее у крыс производили забор крови для оценки изменений таких показателей как, концентрация молочной, пировиноградной кислот и гомоцистеина в сыворотке крови с применением стандартных наборов реактивов производства НПФ «Арбис+» (Санкт-Петербург, Россия) и DiaSys (Германия). Сыворотку крови получали центрифугированием свежей цитратной крови в режиме 15 мин., 1000 г. Для обработки полученных результатов эксперимента использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc.). Сравнение средних осуществляли с применением ANOVA с post-hoc обработкой Ньюмена-Кейсла при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенная оценка когнитивных функций животных исследуемых групп показала, что у крыс ПК группы время выполнения задачи в тесте ТЭИ составило 17,9 с, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [4]. Данный показатель для крыс группы НК увеличился на 126,8% ($p < 0,05$). У животных, получавших холина альфосцерат и гопантеновую кислоту, время подныривания было сокращено на 60,34% ($p < 0,05$) и 67,1% ($p < 0,05$) соответственно, относительно группы крыс НК. При применении соединения SHEPS время, необходимое для принятия решения, достоверно было ниже такового у НК группы крыс на 42,4% ($p < 0,05$), в то время как введение соединения SEDM значимого влияния на изменение поведения крыс в тесте ТЭИ не оказало (рис. 1).

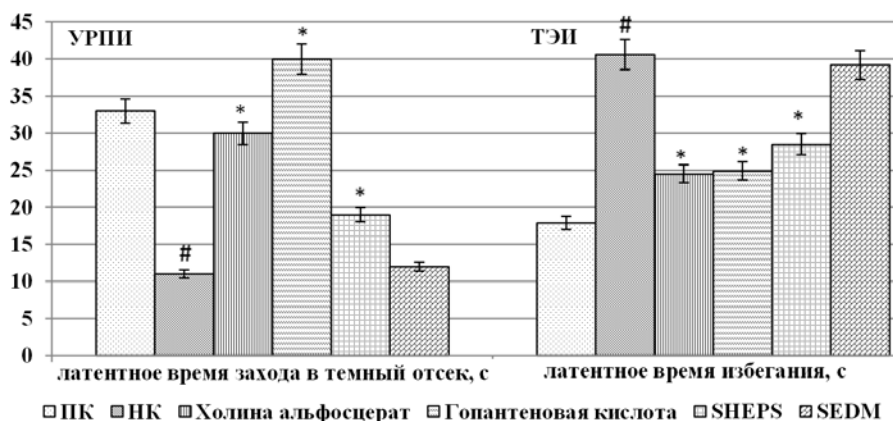


Рис. 1. Оценка когнитивных функций крыс в тестах условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и экстраполяционного избегания (ТЭИ) на фоне введения исследуемых соединений. # – достоверно относительно группы крыс ПК ($p < 0,05$); * – достоверно относительно группы крыс НК ($p < 0,05$); ПК – группа животных положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля

По результатам теста УРПИ было отмечено, что у группы ПК животных, период времени латентного захода в темный отсек был равен 33 с. У группы крыс НК данное значение сократилось на 66,3% ($p < 0,05$), следовательно, можно говорить о развитии когнитивного дефицита у данной группы животных [7]. У группы крыс, получавших препараты сравнения холина альфосцерат и гопантеновую кислоту, наблюдалось увеличение времени латентного захода в затемненный отсек установки на 185% ($p < 0,05$) и в 2,8 ($p < 0,05$) раза соответственно, относительно крыс группы НК.

Введение соединения SHEPS оказало благоприятное воздействие на когнитивные функции крыс, а именно в виде увеличения времени захода в темный отсек относительно НК группы животных на 83,6% ($p < 0,05$) (рис. 1). Значение группы крыс, получавших соединение SEDM, достоверно не отличалось от показателя группы НК животных.

Следующий этап исследования заключался в мониторинге изменений концентрации биомаркеров в сыворотке крови. Исходя из данных, полученных в ходе эксперимента, установлено, что у НК группы крыс происходило увеличение уровня лактата и гомоцистеина и уменьшение количества пирувата, относительно группы ПК животных на 298,2% ($p < 0,05$), 309,9% ($p < 0,05$), 387,7% ($p < 0,05$) соответственно. Следовательно, смоделированная ХТЭ у крыс приводит к изменению метаболических функций головного мозга, что выражается в нарушении аэробных реакций и развитии лактоацидоза [1] (табл. 1).

Таблица 1. Изменение биохимических показателей в условиях ХТЭ крыс при введении исследуемых соединений

Показатель	ПК	НК	Гопантевая кислота	Холина альфосцерат	SHEPS	SEDM
Лактат, ммоль/л	1,11± 0,12	4,37± 0,164#	2,83± 0,135*	2,53± 0,157*	2,98± 0,151*	3,15± 0,072*
Пируват, мкмоль/л	101,23± 1,2	20,74± 2,074#	48,15± 5,555*	35,91± 7,696*	27,06± 1,928*	62,26± 3,757*
Гомоцистеин, нг/мл	10,34±0,59	42,41± 4,998#	11,08± 8,827*	22,98± 14,189*	14,83± 3,896*	16,18± 7,451*

Примечание: # – достоверно относительно группы крыс ПК ($p < 0,05$); * – достоверно относительно группы крыс НК ($p < 0,05$); ЛО – группа ложнопериоперированных животных; НК – группа крыс негативного контроля

Введение экспериментальным животным гопантевой кислоты в качестве фармакологической поддержки привело к улучшению метаболических функций в виде снижения образования лактата и гомоцистеина на 54,4% ($p < 0,05$) и 73,9% соответственно и увеличения концентрации пирувата на 132% ($p < 0,05$) относительно группы крыс НК.

Применение препарата холина альфосцерата позволило скорректировать течение метаболических процессов в условиях ХТЭ, что выражалось в уменьшении уровня образования лактата и гомоцистеина, относительно животных группы НК на 73,2% ($p < 0,05$) и 85,1% ($p < 0,05$) соответственно и увеличении концентрации пирувата на 73,8% ($p < 0,05$).

Введение соединения SHEPS, способствовало улучшению обменных процессов на фоне смоделированной ХТЭ, что привело к уменьшению образования лактата и гомоцистеина на 46,6% ($p < 0,05$) и 65,1% ($p < 0,05$) относительно группы животных НК, также наблюдалось повышение концентрации пирувата на 30,5% ($p < 0,05$) относительно НК.

Применение соединения SEDM, привело к снижению уровня образования лактата и гомоцистеина относительно результатов группы животных НК на 38,7% ($p < 0,05$) и на 61,1% ($p < 0,05$) соответственно, в тоже время наблюдалось увеличение продукции пирувата в 2 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой крыс НК.

Оценивая изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у крыс в условиях ХТЭ установлено, что у группы ПК крыс исходная скорость локального мозгового кровотока (СК) составляла $3,899 \pm 0,181$ см/с. На фоне введения АЦХ у данных животных происходило повышение СК на 46,6% ($p < 0,05$), внутривенное введение L-NAME, способствовало уменьшению скорости кровотока у данной группы животных на 38,5% ($p < 0,05$). При введении L-аргинина существенного изменения скорости мозгового кровотока у крыс ПК группы не происходило (рис. 2). Полученные результаты согласуются с ранее проведенными экспериментами [3].

У НК группы крыс, в условиях моделирования ХТЭ по сравнению с группой ПК животных наблюдалось снижение СК в 3,1 раза ($p < 0,05$). У животных НК группы на фоне введения ацетилхолина, относительно группы ПК, наблюдалась менее выраженная сосудистая реакция (СК возросла на 18,3%), однако введение L-аргинина привело к увеличению скорости мозгового кровотока на 28,9% ($p < 0,05$) от ее первоначального уровня.

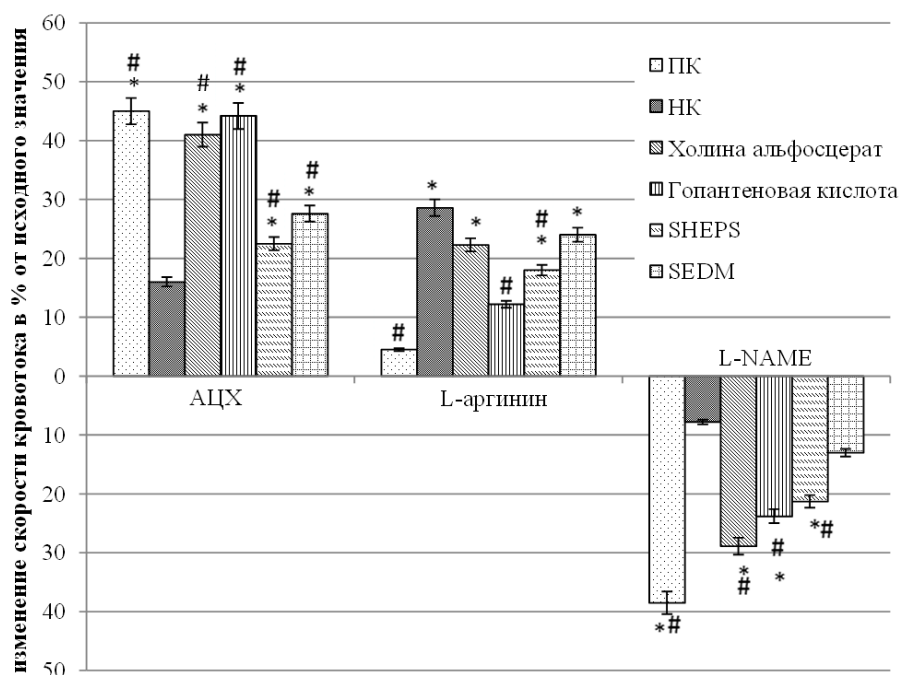


Рис. 2. Относительное изменение скорости локального мозгового кровотока в ответ на введение эндотелий специфичных анализаторов. * – достоверно относительно исходного значения ($p < 0,05$); # – достоверно относительно НК группы крыс ($p < 0,05$); ПК – группа животных положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля

На фоне введения нитро – L-аргинин метилового эфира крысам группы НК происходило снижение СК на 7,8%, данный показатель меньше аналогичного значения сосудистого ответа у ПК группы крыс в 4,9 раза ($p < 0,05$). Проанализировав данные, полученные в ходе эксперимента, можно сделать предположение, что у группы животных на фоне ХТЭ, происходит ухудшение вазодилатирующей функции эндотелия.

Третья группа животных, получавшая в качестве фармакологической поддержки гопантенную кислоту, имела исходную СК $2,489 \pm 0,249$ см/с. У исследуемой группы крыс скорость кровотока увеличилась в 2 раза ($p < 0,05$), относительно группы НК животных. Применение гопантенной кислоты способствовало нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации, относительно группы крыс НК, что нашло выражение в увеличении реакции эндотелия сосудов в ответ на введение АЦХ на 45,2% ($p < 0,05$). На фоне введения L-аргинина, скорость кровотока у данной группы животных возросла на 11,9%, в тоже время введение L-NAME приводило к снижению СК на 23,8% ($p < 0,05$), относительно исходного значения.

У четвертой группы крыс, получавших препарат холина альфосцерат, происходило восстановление вазомоторной функций эндотелия мозговых сосудов, что выражалось в увеличении скорости локального мозгового кровотока в ответ на введение АЦХ на 43,1% ($p < 0,05$), относительно исходной СК, которая составляла $1,501 \pm 0,962$ см/с. На фоне введения L-аргинина, скорость кровотока у данных животных, которым вводили холина альфосцерат, возросла на 23,1% ($p < 0,05$), в сравнении с первоначальной СК у данной группы крыс. Инстиляция L-NAME крысам привела к уменьшению СК у данной группы животных на 27,9% ($p < 0,05$).

У пятой группы крыс, получавших новое производное пиримидина под шифром SHEPS, исходная скорость кровотока составляла $1,899 \pm 0,959$ см/с, что было в 1,54 ($p < 0,05$) раза больше показателя группы крыс НК. Применение соединения SHEPS привело к увеличению скорости локального мозгового кровотока на 24,7% ($p < 0,05$) в ответ на введение АЦХ, относительно исходного значения скорости, что на 35% ($p < 0,05$) превосходило показатель НК группы животных. Инстиляция L-аргинина привела к росту СК на 17,3% ($p < 0,05$), в тоже время на фоне введения L-NAME произошло снижение СК на 21,6% ($p < 0,05$) относительно исходного уровня кровотока, превосходя при этом величину сосудистого ответа на введение L-аргинина и L-NAME у НК группы крыс на 67,1% ($p < 0,05$) и 176,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Скорость кровотока у группы крыс, получавших в качестве фармакологической поддержки соединения SEDM, имела значение равное $1,31 \pm 0,082$ см/с, данное значение достоверно не отличается от показателя группы животных НК. Введение анализатора АЦХ способствовало увеличению СК на 28,4% ($p < 0,05$), относительно первоначального показателя уровня кровотока у данной группы животных. Инстиляция L-аргинина и L-NAME приводила к возрастанию скорости кровотока на 22,4% ($p < 0,05$) и уменьшению на 13,6% соответственно, относительно исходного значения данной группы крыс. При этом у животных, получавших соединение SEDM, сосудистый ответ на введение АЦХ был выше такового у НК группы крыс на 55,2% ($p < 0,05$).

Подобный характер фармакологического действия производных пиримидина в условиях хронической травматической энцефалопатии, вероятно, может объясняться ингибирующей активностью данных соединений в отношении протеинкиназы С, при этом происходит нормализация продукции эндогенного оксида азота и, следовательно, эндотелий зависимой вазодилатации, что способствует улучшению оксигенации клеток, тем самым, активируя аэробный путь окисления глюкозы, нормализуя метаболические процессы в клетках головного мозга [12].

Заключение

Применение новых производных пиримидина в условиях хронической травматической энцефалопатии способствовало восстановлению эндотелий зависимой вазодилатации, когнитивных функций крыс, в виде увеличения времени захода в темный отсек, что достоверно отличается от показателя группы крыс негативного контроля. Кроме того, введение животным изучаемых производных пиримидина позволило улучшить обменные процессы на фоне смоделированной хронической травматической энцефалопатии, что привело к уменьшению образования лактата и гомоцистеина, а также увеличению образования пирувата.

Список литературы (references)

1. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Изучение влияния субстанции АТАСЛ на физическое и психическое состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20331> [Voronkov A.V., Abaev V.T., Oganesyanyan E.T., Pozdnyakov D.I. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2015. – N3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20331> (in Russian)]
2. Воронков А.В., Калашникова С.А., Хури Е.И., Поздняков Д.И. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25242> [Voronkov A.V., Kalashnikova S.A., Huri E.I., Pozdnyakov D.I. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25242> (in Russian)]
3. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Сравнительная оценка влияния АТАСЛ, мексидола и тиоктовой кислоты на антитромботическую функцию эндотелия и некоторые показатели состава периферической крови экспериментальных животных на фоне фокальной ишемии головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24398> [Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24398> (in Russian)]
4. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Поздняков Д.И. и др. Влияние новых производных пиримидин-4(1H)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> [Voronkov A.V., Shabanova N.B., Pozdnyakov D.I. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2017. – N5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (in Russian)]
5. Мищенко В.Н. Применение Церебролизина для лечения посттравматических деменций // Международный неврологический журнал. – 2015. – Т.4, №74. – С. 70-81. [Mishchenko V.N. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskiy zhurnal*. International Neurological Journal. – 2015. – V.4, N74. – P. 70-81. (in Russian)]
6. Слободенюк Т. Ф. Нейропротекторные свойства ноотропов при черепно-мозговой травме в условиях нормобарической гипоксической тренировки // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №1. – С.

- 128-136. [Slobodenyuk T.F. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Trans-Baikal medical Bulletin. – 2017. – N1. – P. 128-136. (in Russian)]
7. Сысоев Ю.И., Оковитый С.В., Узуегбунам Б. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы // Биомедицина. – 2018. – №2. – С. 95-105. [Sysoev YU.I., Okovityj S.V., Uzegbunam B. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2018. – N2. – P. 95-105. (in Russian)]
 8. Шагарович К.З., Фаттахов В.В., Шигапов Б.Г. и др. Медицинская и психологическая реабилитация пострадавших в социальных катаклизмах // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – №7. – С. 67-72. [Shagarovich K.Z., Fattahov V.V., Shigapov B.G. i dr. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of modern clinical medicine. – 2014. – N7. – P. 67-72. (in Russian)]
 9. Helen Ling H., Kara E., Revesz T. Noncomitant progressive supranuclear palsy and chronic traumatic encephalopathy in a boxer // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2014. – V.2, N24. – P. 1-11.
 10. Jordan B.D. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury // *Nature Reviews Neurology*. – 2013. – V.9, N4. – P. 222-230.
 11. McKee A.C., Daneshvar D.H., Alvarez V.E. The neuropathology of spor // *Acta Neuropathologica*. – 2014. – V.127, N1. – P. 29-51.
 12. Ringvold H.C., Khalil R.A. Protein kinase C as regulator of vascular smooth muscle function and potential target in vascular disorders // *Advanced Pharmacology*. – 2016. – N78. – P. 203-301.
 13. Tator C.H. Chronic traumatic encephalopathy: how serious a sports problem is it? // *British Journal of Sports Medicine*. – 2014. – N48. – P. 81-83.

Информация об авторах

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prohor.77@mail.ru

Мирошниченко Кирилл Александрович – студент Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: K220436@yandex.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Потапова Анна Александровна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a4328822@yandex.ru

Кодониди Иван Панайтович – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Аненко Денис Станиславович – аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anenko@ gmail.ru