

Влияние антиоксидантного препарата U-74389G на концентрацию магния при гипоксии—реоксигенации у крыс

Цель исследования: изучить влияние антиоксидантного лекарственного средства U-74389G на содержание магния (Mg^{2+}) в сыворотке крови на примере крысиной модели гипоксии—реоксигенации, используя ранее установленный протокол. **Методы:** проведено сравнительное исследование. Эффективность лечения оценивали на основании данных о содержании Mg^{2+} в сыворотке крови. Концентрацию Mg^{2+} измеряли после эпизодов реоксигенации длительностью 60 (группы А и С) и 120 мин (группы В и D). Согласно протоколу, группам С и D вводили U-74389G, группам А и В не назначали никаких препаратов. **Результаты:** в исследовании использовали 40 крыс в возрасте 16–18 нед со средней массой тела 231,9 г. Назначение U-74389G существенно не повлияло на концентрацию Mg^{2+} (отмечено снижение его содержания на $0,28 \pm 2,75\%$; $p = 0,917$). Увеличение длительности эпизода реоксигенации несущественно повышало уровень Mg^{2+} (на $4,27 \pm 2,66\%$; $p = 0,107$). Одновременное введение U-74389G и увеличение длительности эпизода реоксигенации незначительно увеличивали концентрацию Mg^{2+} (на $0,36 \pm 1,64\%$; $p = 0,823$). **Заключение:** применение препарата U-74389G или одновременное его назначение вместе с процессом реоксигенации не оказывают существенного влияния на содержание Mg^{2+} в крови у крыс после экспериментальной гипоксии.

Ключевые слова: гипоксия, реоксигенация, U-74389G, магний.

(Для цитирования: Цомпос К., Панулис К., Тутузас К., Зографос Д., Папалос А. Влияние антиоксидантного препарата U-74389G на концентрацию магния при гипоксии—реоксигенации у крыс. Вестник РАМН. 2015; 70 (4): 408–412. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1405)

Обоснование

Гипоксия—реоксигенация (ГР) определяется по конкретным реакциям, которые проявляются после поражения тканей, и общим признакам и симптомам, связанным с повреждением и восстановлением тканей. Важным достижением данного эксперимента является углубленное изучение процесса восстановления поврежденных тканей тела с помощью антиоксидантных веществ. Несмотря на значимость эксперимента и прогресс в его исследовании, остались невыясненными следующие практические вопросы:

- насколько мощным должен быть антиоксидант;
- когда должен быть введен препарат;
- какая доза препарата считается оптимальной для назначения.

Перспективный эффект антиоксиданта, аминостероидного препарата U-74389G, как средства защиты тканей продемонстрирован в нескольких исследованиях [1]. Препарат U-74389G, который относится к аминостероидам (лазароидам), часто используют в экспериментах, связанных с ГР (табл. 1). U-74389G (или 21- [4- (2,6-ди-1-пирролидинил-4-пиримидинил) -1-пиперазинил] пре-

C. Tsompos¹, C. Panoulis², K. Toutouzias³, G. Zografos³, A. Papalois⁴

¹ Mesologi County Hospital, Etoloakarnania, Greece

² Aretaieion Hospital, Athens University, Attiki, Greece

³ Ippokrateion General Hospital, Athens University, Attiki, Greece

⁴ Experimental Research Center ELPEN Pharmaceuticals, S.A. Inc., Co.

The Effect of the Antioxidant Drug U-74389G on Magnesium Levels During Hypoxia—Reoxygenation Injury in Rats

Objective: The aim of this experimental study was to examine the effect of the antioxidant drug U-74389G in a rat model of hypoxia—reoxygenation using the previously established protocol. Effects of treatments were evaluated by magnesium (Mg^{2+}) levels in blood. **Methods:** A controlled study was performed. Mg^{2+} levels were determined in 60 min (groups A and C) and 120 min (groups B and D) after starting the reoxygenation. Groups A and B received no drugs, whereas rats from groups C and D were administered with U-74389G. **Results:** 40 rats 16–18 weeks old of a mean weight of 231.9 g were employed in the study. It is demonstrated that U-74389G administration did not alter the Mg^{2+} levels (decrease in Mg^{2+} concentration was $0.28 \pm 2.75\%$; $p = 0.917$). Reoxygenation non-significantly increased the Mg^{2+} levels by $4.27 \pm 2.66\%$ ($p = 0.107$). Together, the U-74389G administration and reoxygenation non-significantly increased the Mg^{2+} levels by $0.36 \pm 1.64\%$ ($p = 0.823$). **Conclusion:** U-74389G administration, alone or in concert with reoxygenation did not significantly affect Mg^{2+} level in blood after experimental hypoxia in rats.

Key words: hypoxia, reoxygenation, U-74389G, magnesium.

(For citation: Tsompos C., Panoulis C., Toutouzias K., Zografos G., Papalois A. The Effect of the Antioxidant Drug U-74389G on Magnesium Levels During Hypoxia—Reoxygenation Injury in Rats. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (4): 408–412. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1405)

гна-1,4,9 (11) триен-3,20-диола малеат [1]) представляет собой антиоксидант, который предотвращает как индуцированное арахидоновой кислотой, так и железозависимое перекисное окисление липидов. Доказано благоприятное воздействие препарата на некоторые ткани органов животных (сердце, печень и почки ГР-моделей), а также на уменьшение проницаемости монослоев эндотелиальных клеток микрососудов [2].

Целью исследования было изучить применение антиоксидантного лекарственного средства U-74389G на примере крыс в условиях ГР на основе оценки содержания магния в сыворотке крови как возможного биомаркера эффекта препарата.

Методы

Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Для участия в исследовании отбирали самок белых крыс породы Wistar со средним весом 231,9 г.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Экспериментального научно-исследовательского центра «ELPEN Фармацевтика», S.A., Co. Inc. (Пикерми, Аттика, Греция). Все необходимое для проведения исследования, в т.ч. расходные материалы, вещества и оборудование, было любезно предоставлено указанным центром.

Продолжительность исследования

Эксперимент длился 15 сут.

Описание медицинского вмешательства

Животные (крысы-самки) были размещены в лаборатории за 7 сут до начала эксперимента, им был обеспечен

постоянный доступ к воде и пище. Исследование проведено в соответствии с нормами вивисекции, т.е. участие животных в эксперименте было завершено в указанный период без пробуждения в течение эксперимента и с последующим усыплением грызунов.

Доза препарата U-74389G составила 10 мг/кг массы тела животных.

Эксперимент начинали с премедикации с последующим наркозом. Подробная анестезиологическая техника описана нами ранее [3–5]. Непрерывную подачу кислорода обеспечивали в течение всего хода эксперимента. Также осуществляли непрерывный контроль ЭКГ и ацидометрию. Гипоксия была осуществлена путем зажима пинцетом нижней аорты почечных артерий в течение 45 мин после того, как был обеспечен доступ к брюшной полости. Реоксигенация была вызвана удалением зажима и восстановлением проходимости нижней аорты. После перекрытия кровотока протокол ГР соблюдали в соответствии с описанными ниже условиями для каждой группы. Введение препарата U-74389G осуществляли в период реперфузии в нижнюю полую вену путем катетеризации.

Анализ в подгруппах

Контрольная группа включала 20 крыс со средней массой тела 252,5±39,3 г, которых подвергли гипоксии в течение 45 мин с последующей реоксигенацией.

Лазароидную (экспериментальную) группу — 20 животных со средней массой 211,25±17,5 г — подвергли гипоксии в течение 45 мин с последующей реоксигенацией, перед которой крысам ввели внутривенно 10 мг U-74389G на 1 кг массы тела.

Крысы в случайном порядке были распределены на 4 группы (по 10 животных в каждой группе) с использованием следующих протоколов ГР:

- гипоксия в течение 45 мин с последующей реоксигенацией в течение 60 мин (группа А — средняя масса животных 243±45,8 г, среднее содержание Mg²⁺ 2,98±0,20 мг/дл; табл. 2);

Таблица 1. Влияние U-74389G (M ± SD) на сывороточные показатели [3] в зависимости от длительности реоксигенации

Показатель	Реоксигенация 1 ч	p	Реоксигенация 1,5 ч	p	Реоксигенация 2 ч	p	U-74389G + реоксигенация	p
Эритроциты, 10 ⁶ /мм ³	+1,39±0,71%	0,716	+0,64±0,32%	0,811	-0,10±0,05%	0,976	+1,05±0,53%	0,491
Гемоглобин, г/дл	+5,2±2,8%	0,093	+3,9±2,1%	0,060	+2,7±3,2%	0,354	+2,5±1,3%	0,042
Средний показатель эритроцитарного гемоглобина, пг	+1,77±0,96%	0,066	+2,40±0,57%	<0,001	+3,03±0,71%	<0,001	1,33±0,36%	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	-6,41±3,50%	0,066	-8,57±2,06%	<0,001	-10,74±2,52%	<0,001	-4,76±1,28%	<0,001
Общий белок, г/дл	-5,48±2,99%	0,066	-7,34±1,76%	<0,001	-9,20±2,16%	<0,001	-4,08±1,10%	<0,001
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	+22,66±12,37%	0,066	+31,91±7,69%	<0,001	+41,16±9,65%	<0,001	+17,75±4,79%	0,001
Натрий, ммоль/л	+1,22±0,66%	0,071	+0,17±0,61%	0,771	-0,87±1,03%	0,400	-0,32±0,36%	0,369
Хлор, ммоль/л	-0,58±0,77%	0,453	-0,97±0,53%	0,088	-1,36±0,76%	0,111	-0,75±0,38%	0,016
Кальций, г/дл	0±1,75%	1	-0,14±1,10%	0,878	-0,28±1,54%	0,849	+0,14±0,64%	0,825
Фосфор, г/дл	-2,23±5,51%	0,797	-1,61±3,32%	0,579	-1±4,48%	0,813	-1,09±2%	0,577
Среднее значение	+2,42±9,22%	0,453	+3,23±12,92%	0,447	+4,05±16,67%	0,450	+1,81±7,20%	0,325

Таблица 2. Вес (г) животных и содержание магния (Mg²⁺, мг/дл), M ± SD

Группа	Показатель	M	SD
A	Вес	243	45,78
A	Mg ²⁺	2,9	0,20
B	Вес	262	31,11
B	Mg ²⁺	3,18	0,27
C	Вес	212,5	17,83
C	Mg ²⁺	3,02	0,25
D	Вес	210	18,10
D	Mg ²⁺	3,12	0,41

- гипоксия в течение 45 мин с последующей реоксигенацией в течение 120 мин (группа В — средняя масса животных 262±31,1 г, среднее содержание Mg²⁺ 3,18±0,27 мг/дл; см табл. 2);
- гипоксия в течение 45 мин с последующим незамедлительным внутривенным введением U-74389G и реоксигенацией в течение 60 мин (группа С — средняя масса животных 212,5±17,8 г, среднее содержание Mg²⁺ 3,02±0,24 мг/дл; см. табл. 2);
- гипоксия в течение 45 мин с последующим незамедлительным внутривенным введением U-74389G и реоксигенацией в течение 120 мин (группа D — средняя масса животных 210±18,1 г, среднее содержание Mg²⁺ 3,12±0,41 мг/дл; см. табл. 2).

Методы регистрации исходов

Измерение содержания Mg²⁺ проводили по истечении 60 мин после начала реоксигенации (для групп А и С) и по истечении 120 мин после начала реоксигенации (для групп В и D).

Этическая экспертиза

Исследование лицензировано решениями Ветеринарного комитета префектуры Восточной Аттики № 3693/12-11-2010 и 14/10-1-2012. При содержании животных и проведении эксперимента соблюдали общепринятые стандарты гуманного ухода за животными.

Статистический анализ

Каждую группу крыс сопоставляли с остальными по весу и содержанию магния в сыворотке крови на основе статистического парного t-теста Стьюдента (табл. 3).

Применяли обобщенные линейные модели (glm) с зависимыми (концентрация Mg²⁺) и независимыми (препарат U-74389G) переменными или без применения лекарственного средства, с различной длительностью реоксигенации и сочетанием переменных. В работе было использовано статистическое программное обеспечение STATA 6.0 (Stata Corp., США).

Результаты

Объект исследования

В исследовании было использовано 40 белых крыс-самок линии Wistar весом от 165 до 320 (средний вес 231,9±36,9) г в возрасте 16–18 нед. Животные были распределены на 4 группы.

Основные результаты исследования

Введение препарата U-74389G способствует незначительному снижению содержания Mg²⁺ — на 0,01 (-0,20–-0,18; *p* =0,916) мг/дл. Эти данные соответствуют результатам парного t-теста Стьюдента (*p* =0,919). Длительность реоксигенации несущественно повышает концентрацию Mg²⁺ — на 0,15 (-0,03– -0,33; *p* =0,106) мг/дл, что также соответствует результатам парного t-теста Стьюдента (*p* =0,109). Одновременное введение препарата U-74389G и увеличение длительности процесса реоксигенации незначительно увеличивали содержание Mg²⁺ — на 0,01 (-0,10– -0,13; *p* =0,823) мг/дл. Анализируя вышеуказанные данные и показатели табл. 3, в табл. 4 резюмировали эффект действия препарата U-74389G относительно длительности реоксигенации. При рассмотрении веса животного в

410

Таблица 3. Статистическая значимость разницы средних при сравнении групп между собой (DG) после применения парного t-теста Стьюдента

DG	Показатель	Разница	<i>p</i>
A-B	Вес, г	-19	0,242
A-B	Mg ²⁺ , мг/дл	-0,2	0,101
A-C	Вес, г	30,5	0,067
A-C	Mg ²⁺ , мг/дл	-0,04	0,711
A-D	Вес, г	33	0,057
A-D	Mg ²⁺ , мг/дл	-0,14	0,427
B-C	Вес, г	49,5	0,002
B-C	Mg ²⁺ , мг/дл	0,16	0,175
B-D	Вес	52	<0,001
B-D	Mg ²⁺ , мг/дл	0,06	0,728
C-D	Вес	2,5	0,704
C-D	Mg ²⁺ , мг/дл	-0,10	0,509

Таблица 4. Абсолютные и относительные (%) показатели изменения влияния U-74389G в зависимости от длительности реоксигенации

Изменение, мг/дл	95% ДИ	Длительность реоксигенации, ч	t-тест	glm
+0,04 (+1,33%)	-0,17– -0,25 (±3,59%)	1	0,711	0,696
-0,01 (-0,28%)	-0,20– -0,18 (±2,75%)	1,5	0,919	0,916
-0,06 (-1,90%)	-0,39– -0,27 (±5,28%)	2	0,728	0,704
+0,15 (+4,27%)	-0,03– -0,33 (±2,66%)	Только длительность реоксигенации (1,5)	0,109	0,106
+0,01 (+0,36%)	-0,10– -0,13 (±4,58%)	Взаимодействие препарата и длительности реоксигенации	–	0,823

качестве независимой переменной в обобщенном анализе линейных моделей (glm) обнаружили незначительную взаимосвязь данного условия с изменением концентрации Mg^{2+} ($p = 0,495$), что не предполагает дальнейших исследований в данном направлении.

Обсуждение

Сведения об исследованиях случаев возможного влияния гипоксии на содержание магния в крови в опубликованных источниках обнаружены нами не были. Однако имеется много докладов о влиянии изменения содержания магния на функции различных органов. Тем не менее изолированное введение Mg^{2+} невозможно, что в свою очередь означает, что другой препарат или ион, вводимый с Mg^{2+} , может повлиять на его содержание. J.E. Siegler и соавт. [6] обнаружили незначительную разницу при неблагоприятных исходах (неврологические нарушения, смерть, изменение состояния при выписке или краткосрочные функциональные нарушения) у пациентов, перенесших ишемический инсульт, чей уровень Mg^{2+} снизился исходя из первоначальных показателей в течение первых 24 ч после поступления, по сравнению с пациентами, у которых концентрация Mg^{2+} осталась без изменений или выросла. К.С. Lee и соавт. [7] считают безопасным сочетание кардиоплегии, вызванной раствором Св. Томаса, с раствором гистидин-триптофан-кетоглутарата при условии средней краткосрочной выживаемости после ишемического инсульта порядка 225 мин (почти как и при использовании других методов) при низком перфузионном давлении для сохранения сердца донора. W.M. van den Bergh и соавт. [8] пытались предотвратить или обратить замедленную ишемию головного мозга после субарахноидального кровоизлияния с образованием аневризмы путем внутривенного введения Mg^{2+} как нейропротективного лекарственного средства в постоянной дозировке 64 ммоль/л в сут, что поддерживало концентрацию Mg^{2+} в сыворотке крови в диапазоне 1–2 ммоль/л в течение 14 сут. A. Whitelaw и соавт. [9] лечили гипоксически-ишемическую энцефалопатию новорожденных сульфатом магния. Н. Ichiba и соавт. [10] установили, что в группе детей с диагнозом «Тяжелая асфиксия» при рождении (оценка по шкале Апгар на 5-й мин <7), получавших после родов инъекции $MgSO_4$, было больше выживших младенцев в возрасте 14 сут, чем в контрольной группе. I.A. Khan и соавт. [11] лечили приобретенную форму синдрома длительного интервала Q–T, причиной которого были инсульт, ишемия миокарда и фосфорорганические соединения, путем внутривенного введения магния. E.M. Hoenicke и соавт. в результате проведения испытаний на сердце кролика [12] установили, что забуференный раствор Кребса–Хенселейта эквивалентен раствору Св. Томаса, но уступает раствору Университета Висконсина. Y. Yano и соавт. [13] остановили разрушение кальция с помощью ограниченной магниевой кардиоплегии, восстановив кровоток аорты у 79% крыс контрольной группы с ишемией–реперфузией сердца. S. Krause и соавт. [14] добились значительного угнетения активности Mg^{2+} -зависимой АТФазы собаки, возникшего в результате ишемии головного мозга и ацидоза.

С. Heim и соавт. [15] установили нарушение способности к обучению спустя 1 нед после 60-минутного олигемического эпизода ишемии–реперфузии среднего отдела головного мозга взрослых крыс с помощью инъекций дозой 0,3 либо 0,06 мкг хлорида железа ($FeCl_3$). Лазароид U-74389G, мощный ингибитор железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, полностью

предотвращает нарушения функций обучения животных как среднего возраста, так и старых. Таким образом, можно предположить, что железоиндуцируемое перекисное окисление липидов является причиной трудностей в обучении взрослых животных. Однако, если применять только препарат U-74389G в течение 1 нед после олигемического эпизода, способности к обучению у животных также ухудшаются. R.M. Moore и соавт. [16] поставили эксперимент на лошадях, в котором снизили кровоток ободочной артерии на 20% от исходного показателя на 3 ч. В течение следующих 3 ч толстую кишку подвергли реперфузии. Введение 21-аминостероида U-74389G (10 мг/кг внутривенно) за 30 мин до ободочной реперфузии привело к значительному увеличению средних показателей давления в легочной артерии и правом предсердии, а также к снижению сопротивляемости ободочной артерии по крайней мере в течение 3 ч процесса ишемии–реперфузии. Представленные данные демонстрируют возможность влияния 21-аминостероидного U-74389G на процесс реперфузии, при этом концентрация Mg^{2+} в сыворотке крови может считаться биомаркером воздействия препарата в процессе ИР.

Как многократно сообщалось, влияние ишемии на содержание Mg^{2+} в крови неизвестно. Тем не менее внутривенные инъекции Mg^{2+} оказывают благоприятное воздействие на защитные функции нервной и сердечной мышечной ткани, а также в отношении развития респираторного ацидоза [9, 10]. Несмотря на то, что U-74389G усиливает процесс реперфузии, он не стимулирует защитные функции нервной ткани, если критерием является способность к обучаемости, и, конечно, неизвестно его влияние на концентрацию магния в крови. Несмотря на то, что в нашем исследовании была предпринята попытка определить непосредственное воздействие препарата U-74389G на уровень Mg^{2+} в сыворотке крови, результат оказался незначительным и нечетким.

Заключение

Назначение препарата U-74389G, длительность реоксигенации и взаимосвязь данных условий вызывают статистически несущественные краткосрочные изменения содержания магния в сыворотке крови. Таким образом, концентрация магния не может рассматриваться в качестве биомаркера эффективности применения U-74389G, по крайней мере в указанной в данном эксперименте дозе. Данное исследование предполагает, что увеличение длительности эксперимента или дозы препарата может привести к значительному изменению последствий гипоксии–реоксигенации.

Источник финансирования

Исследование профинансировано грантами Экспериментального научно-исследовательского центра «ELPEN Фармацевтика» (ЕРЦЭ; Афины, Греция). Научно-исследовательская база для выполнения данного проекта была предоставлена вышеупомянутым учреждением.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li C., Jackson R.M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002; 282 (2): 227–241.
2. URL: <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/75860> (Available: 13.06.2015).
3. Shi F., Cavitt J., Kenneth L. 21 aminosteroid and 2 (aminomethyl) chromans inhibition of arachidonic acid-induced lipid peroxidation and permeability enhancement in bovine brain microvessel endothelial cell monolayers. *Free Radical Biol. Med.* 1995; 19 (3): 349–357.
4. Tsompos C., Panoulis C., Toutouzias K., Zografos G., Papalois A. The Effect of the Antioxidant Drug «U-74389G» on Haemoglobin Levels Following a Hypoxemia / Re-oxygenation Protocol in Rats. *J. Crit. Care Med.* 2015; 1 (3): 102–106.
5. Tsompos C., Panoulis C., Toutouzias K., Zografos G., Papalois A. The acute effect of the antioxidant drug «U-74389G» on mean corpuscular hemoglobin levels during hypoxia reoxygenation injury in rats. *Med. Jad.* 2015; 45 (1–2): 17–24.
6. Siegler J.E., Boehme A.K., Albright K.C., Bdeir S., Kar A.K., Myers L., Beasley T.M., Martin-Schild S. Acute decrease in serum magnesium level after ischemic stroke may not predict decrease in neurologic function. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22 (8): 516–521.
7. Lee K.C., Chang C.Y., Chuang Y.C., Young M.S., Huang C.M., Yin W.H. Combined St. Thomas and histidine tryptophan ketoglutarat solutions for myocardial preservation in heart transplantation patients. *Transplant Proc.* 2012; 44 (4): 886–889.
8. van den Bergh W.M., Albrecht K.W., Berkelbach van der Sprenkel J.W., van Gijn J. Magnesium therapy after aneurysmal subarachnoid haemorrhage a dose finding study for long term treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003; 145 (3): 195–199.
9. Whitelaw A., Thoresen M. Clinical trials of treatments after perinatal asphyxia. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002; 14 (6): 664–668.
10. Ichiba H., Tamai H., Negishi H., Ueda T., Kim T.J., Sumida Y. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr. Int.* 2002; 44 (5): 505–509.
11. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am. J. Med.* 2002; 112 (1): 58–66.
12. Hoenicke E.M., Peterseim D.S., Ducko C.T., Sun X., Damiano R.J. Donor heart preservation with the potassium channel opener pinacidil: comparison with University of Wisconsin and St. Thomas' solution. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19 (3): 286–297.
13. Yano Y., Milam D.F., Alexander J.C. (Jr.). Terminal magnesium cardioplegia: protective effect in the isolated rat heart model using calcium accentuated ischemic damage. *J. Surg. Res.* 1985; 39 (6): 529–534.
14. Krause S., Hess M.L. Characterization of cardiac sarcoplasmic reticulum dysfunction during short-term, normothermic, global ischemia. *Circ. Res.* 1984; 55 (2): 176–184.
15. Heim C., Kolasiewicz W., Sontag K.H. The effects of the 21 aminosteroid «U-74389G» on spatial orientation in rats after a cerebral oligemic episode and iron-induced oxidative stress. *J. Neural. Transm.* 2000; 107 (1): 95–104.
16. Moore R.M., Muir W.W., Bertone A.L., Muir W.W., Stromberg P.C., Beard W.L. Effects of dimethyl sulfoxide, allopurinol, 21 aminosteroid «U-74389G» and manganese chloride on low flow ischemia and reperfusion of the large colon in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1995; 56 (5): 671–687.

412

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Цомпос Константинос, консультант кафедры акушерства и гинекологии Окружной больницы Миссолонги
 Адрес: Nafraktou str., Миссолонги 30200, Этолоакарнания, Греция,
 тел.: 00302631360237, e-mail: Constantinostsompos@yahoo.com

Панулис Константинос, доцент кафедры акушерства и гинекологии больницы Аретаеион Афинского университета
 Адрес: 76 Vassilissis Sofias Avenue, Афины 11528, Аттика, Греция,
 тел.: 00302107286283, e-mail: Kwn.panoulis@gmail.com

Тутузас Константинос, доцент кафедры хирургии больницы Иппократеион Афинского университета
 Адрес: 114 Vassilissis Sofias Avenue, Афины 11527, Аттика, Греция, тел.: 00302132088000, e-mail: Tousur@hotmail.com

Зографос Джордж, профессор кафедры хирургии больницы Аретаеион Афинского университета
 Адрес: 76 Vassilissis Sofias Avenue, Афины 11528, Аттика, Греция, тел.: 00302132088000, e-mail: Gzografo@med.uoa.gr

Папалос Апостолос, директор Экспериментального научно-исследовательского центра «ELPEN Фармацевтика», S.A. Inc., Co.
 Адрес: 95 Marathonos Avenue, Пикерми, 19009, Аттика, Греция, тел.: 003021060393269, e-mail: Apapalois@elpen.gr