

УДК 15.27:612.397.2/3] - 092.4

©Коллектив авторов

ЭТОМЕРЗОЛ КАК АНТИОКСИДАНТНОЕ СРЕДСТВО

О.П. Миронова, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов

Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии МО РФ,
194175, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6.

Этомерзол (25 мг/кг внутривенно за 30 мин до гипоксии) предупреждает инициацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетение активности антиоксидантных систем в мозге и печени крыс при острой гипоксической гипоксии. Введение этомерзола уменьшает аккумуляцию диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида, увеличивает содержание тиоловых соединений и активность антиоксидантных ферментов в мозге и печени. В модельных биологических системах *in vitro* этомерзол (0,01-40,0 мМ) подавляет реакцию аутоокисления адреналина слабее, чем этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) и диметилсульфоксид (ДМСО); ингибирует железоиндуцируемое аскорбат-зависимое ПОЛ в неметаболизирующей системе липосом сопоставимо с действием ДМСО; ингибирует аскорбат-зависимое и NADPH-зависимое окисление липидов гомогенатов мозга сопоставимо с эффектами ЭДТА. Этомерзол обладает свойствами антиоксиданта.

Ключевые слова: этомерзол, гипоксия, мозг, печень, перекисное окисление липидов, антиоксидант.

ВВЕДЕНИЕ. Этомерзол (5-этокси-2-этилтиобензимидазола гидрохлорид) является производным бемитила, применяемого в качестве лечебно-реабилитационного средства при различной патологии, сопровождающейся нарушениями энергетического и пластического обмена [1, 2]. При гипоксических состояниях в условиях взаимообусловленных энергодефицита и гиперактивации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) обладающие энергостабилизирующими свойствами производные бензимидазола оказывают антиоксидантное действие, которое может быть результатом нормализации энергетического обмена клетки [1-3]. Действительно, этомерзол способен ограничивать накопление продуктов перекисного окисления липидов в мозге крыс при его острой неполной ишемии, не проявляя при этом *in vitro* антирадикальной активности в реакции со стабильным свободным радикалом α -дифенил- α -пикрилгидразилом [4]. В последнее время показано, что предшественник этомерзола - бемитил обладает свойствами истинного антиоксиданта, эффективно корректируя процессы ПОЛ как *in vivo* при гипоксии различного генеза [5, 6], так и *in vitro* при моделировании железоиндуцированного ПОЛ [7]. Данные об антиоксидантных свойствах этомерзола носят фрагментарный характер, что диктует необходимость исследования влияния этомерзола *in vivo* на свободнорадикальные процессы в органах при гипоксических состояниях наряду с проявляемыми эффектами в модельных системах *in vitro*.

Целью настоящей работы явилось комплексное изучение влияния этомерзола на процессы ПОЛ, антиоксидантную систему в мозге и печени при острой гипоксической гипоксии, а также исследование эффектов этомерзола *in vitro* в неметаболизирующих и метаболизирующих модельных системах. Подобный

подход позволит установить наличие у препарата истинных антиоксидантных свойств и особенности механизма действия.

МЕТОДИКА. Исследование антиоксидантных свойств этомерзола *in vivo* выполнено на белых крысах-самцах массой 180-200 г. Гипоксическую гипоксию моделировали, "поднимая" животных в проточной барокамере со скоростью 50 м/с и экспозицией на "высоте" 8000 м в течение 30 мин. Этомерзол вводили за 30 минут до гипоксии внутривенно в оптимально эффективной дозе 25 мг/кг массы тела. Об интенсивности процессов ПОЛ в тканях мозга и печени судили по содержанию первичных (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ [8]. Состояние антиоксидантных систем (АОС) определяли по активностям каталазы [9] и супероксиддисмутазы [10], предотвращающих соответственно избыточное образование перекиси водорода и супероксидных радикалов, а также по количеству свободных SH-групп [8], защищающих белки от повреждений при обратимой тиоляции в присутствии активных форм кислорода. Состояние глутатионовой антиоксидантной системы оценивали по содержанию восстановленного глутатиона [11] и активности ферментов, разрушающих с его участием перекись водорода, глутатионпероксидазы [12] и глутатионтрансферазы [13], а также участвующей в восполнении пула глутатиона глутатионредуктазы [12]. Активности ферментов относили к содержанию белка в пробах [14].

Антиоксидантные свойства препарата *in vitro* изучали в сравнении с водорастворимыми, как и этомерзол, антиоксидантами - димексидом (диметилсульфоксидом, ДМСО) [15] и этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) [15, 16].

Препараты исследовали в диапазоне концентраций от 0,01 до 40 мМ.

Антиокислительную активность препаратов *in vitro* оценивали по их способности ингибировать реакцию аутоокисления адреналина в адренохром и тем самым предотвращать образование супероксидного радикала [17]. Реакцию инициировали добавлением 0,4 мл 2,25 мМ водного раствора адреналина (рН 2,2) и 0,2 мл водного раствора исследуемых препаратов к 2 мл 0,15 М Na-карбонатного буфера (рН 9,0). Пробы инкубировали при температуре 36°C в течение 6 минут. Изменение оптической плотности регистрировали спектрофотометрически при длине волны 480 нм, характерной для поглощения адренохрома. Показатель антиокислительной активности препаратов - процент ингибирования аутоокисления адреналина (А %) рассчитывали по формуле:

$$A \% = (OD_1 - OD_2) / OD_1 \cdot 100\%,$$

где OD_1 - изменение оптической плотности пробы в отсутствии препаратов; OD_2 - изменение оптической плотности пробы в присутствии препаратов.

Антиоксидантную активность препаратов определяли по способности ингибировать *in vitro* Fe^{2+} -индуцированное ПОЛ в неметаболизирующей и метаболизирующей модельных системах [16]. В неметаболизирующей модельной системе изучали неферментативное аскорбатзависимое ПОЛ, в метаболизирующей системе - аскорбатзависимое и ферментативное $NADPH_2$ -зависимое ПОЛ.

Неметаболизирующая модельная система состояла из липосом, которые формировали при 20°C с помощью ультразвука из соевого лецитина в присутствии 100 мМ глицина хлорида и 150 мМ KCl. Среда инкубации содержала 2,5 мг липосом и 0,2 мл водного раствора исследуемого препарата. Среда инкубации метаболизирующей модельной системы состояла из 2 мл 0,25 мМ трис-HCl буфера (рН 7,4), 40 мг ткани головного мозга и 0,2 мл водного раствора исследуемого препарата. Инициацию аскорбат-зависимого ПОЛ осуществляли добавлением в среду инкубации 0,2 мМ аскорбиновой кислоты и 35 мМ $FeCl_2$. Ферментативное ПОЛ инициировали внесением в среду инкубации 35 мМ $FeCl_2$ и 0,3 мМ $NADPH$. Пробы инкубировали при температуре 36°C в течение 1 и 10 минут, после чего реакцию останавливали добавлением 0,2 мл концентрированной HCl. Затем в супернатантах определяли содержание малонового диальдегида [8].

ЭТОМЕРЗОЛ КАК АНТИОКСИДАНТ

Ингибирование ПОЛ препаратами оценивали в процентах прироста концентрации малонового диальдегида по сравнению с пробами, не содержащими препарат.

Результаты исследований обрабатывали с использованием "t" критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Острая гипоксия сопровождалась достоверным ($p < 0,05$) увеличением в печени и мозге крыс содержания продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, снижением содержания восстановленного глутатиона, свободных сульфгидрильных групп и активности супероксиддисмутазы (табл. 1). В изучаемых органах достоверно уменьшалась активность ферментов глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, регулирующих соотношение окисленной и восстановленной форм глутатиона. Активность глутатионтрансферазы, локализованной преимущественно в ядерных компартментах клетки, при острой гипоксии в печени достоверно не изменялась, а в мозге понижалась. На фоне сниженной активности антиперекисных ферментов глутатионовой системы в печени и мозге наблюдалось, очевидно, компенсаторное увеличение активности каталазы.

Таблица 1. Влияние этомерзола на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантные системы в органах крыс при острой гипоксии.

Показатели	Группа животных	Мозг	Печень
Диеновые конъюгаты, нмоль/г ткани	Интактные животные	$18,33 \pm 0,83$	$47,60 \pm 1,06$
	Гипоксия (контроль)	$20,75 \pm 0,66^a$	$53,70 \pm 1,59^a$
	Этомерзол+гипоксия	$18,0 \pm 0,63^b$	$53,00 \pm 2,39$
Малоновый диальдегид, нмоль/г ткани	Интактные животные	$8,85 \pm 0,63$	$10,42 \pm 0,81$
	Гипоксия (контроль)	$16,69 \pm 0,24^a$	$15,63 \pm 0,69^a$
	Этомерзол+гипоксия	$9,55 \pm 0,56^b$	$12,58 \pm 0,86^b$
Супероксиддисмутаза, Ед/мг белка	Интактные животные	$2,63 \pm 0,03$	$3,79 \pm 0,07$
	Гипоксия (контроль)	$2,20 \pm 0,05^a$	$3,29 \pm 0,13^a$
	Этомерзол+гипоксия	$2,69 \pm 0,09^b$	$4,24 \pm 0,18^{ab}$
Каталаза, мкмоль H_2O_2 /мин мг белка	Интактные животные	$5,91 \pm 0,52$	$178,2 \pm 5,3$
	Гипоксия (контроль)	$12,36 \pm 0,79^a$	$234,0 \pm 6,6^a$
	Этомерзол +гипоксия	$14,74 \pm 0,78^{ab}$	$266,6 \pm 2,13^{ab}$
SH-группы, мкмоль/г ткани	Интактные животные	$3,47 \pm 0,07$	$5,39 \pm 0,46$
	Гипоксия (контроль)	$2,96 \pm 0,10^a$	$2,71 \pm 0,07^a$
	Этомерзол+гипоксия	$3,45 \pm 0,09^b$	$3,33 \pm 0,19^{ab}$
Глутатион, мкмоль/г ткани	Интактные животные	$31,57 \pm 0,82$	$73,15 \pm 2,56$
	Гипоксия (контроль)	$23,10 \pm 1,23^a$	$60,06 \pm 0,51^a$
	Этомерзол +гипоксия	$30,16 \pm 0,31^b$	$77,00 \pm 0,54^b$
Глутатионредуктаза нмоль NADPH/мин·мг белка	Интактные животные	$22,97 \pm 0,35$	$71,48 \pm 1,45$
	Гипоксия (контроль)	$19,65 \pm 0,53^a$	$63,06 \pm 2,35^a$
	Этомерзол+гипоксия	$25,83 \pm 0,88^{ab}$	$74,06 \pm 2,62^b$
Глутатионпероксидаза, нмоль NADPH/мин·мг белка	Интактные животные	$6,98 \pm 0,06$	$12,33 \pm 0,45$
	Гипоксия (контроль)	$5,84 \pm 0,28^a$	$8,11 \pm 0,33^a$
	Этомерзол+гипоксия	$8,26 \pm 0,46^{ab}$	$10,73 \pm 0,37^{ab}$
Глутатионтрансфераза, нмоль ХДНБ/мин·мг белка	Интактные животные	$61,06 \pm 0,64$	$475,3 \pm 18,4$
	Гипоксия (контроль)	$57,50 \pm 1,12^a$	$464,2 \pm 17,5$
	Этомерзол+гипоксия	$61,33 \pm 1,22^b$	$472,8 \pm 17,7$

Примечания: ^a - достоверность различий по сравнению с группой интактных животных; ^b - достоверность различий по сравнению с гипоксической группой ($p < 0,05$). Представлены средние значения \pm ошибка средней 8 независимых опытов

Таким образом, острая гипоксическая гипоксия сопровождалась увеличением содержания продуктов ПОЛ и изменением активности антиоксидантных систем в печени и мозге.

Профилактическое введение этомерзола защищало животных от интенсивного развития процессов ПОЛ. По сравнению с действием острой гипоксии на фоне применения этомерзола уменьшалось содержание малонового диальдегида в печени на 20% и мозге на 43%, диеновых конъюгатов в мозге на 13% ($p < 0,05$).

Коррекция этомерзолом процессов ПОЛ может быть обусловлена его стабилизирующим влиянием на антиоксидантные системы, поскольку его применение предупреждало угнетение активности всех изучаемых антиоксидантных ферментов в мозге и печени крыс. Активность супероксиддисмутазы в мозге крыс сохранялась на уровне значений интактных животных, а в печени активировалась по сравнению с группой интактных животных на 12%. Активность каталазы в мозге превосходила ее активность у интактных животных на 149%, а в печени - на 50%. Активация на фоне действия этомерзола ферментов, разрушающих супероксидные радикалы и перекись водорода, может приводить к уменьшению образования наиболее агрессивного гидроксильного радикала и снижению пероксидации липидов. Применение этомерзола стабилизировало в мозге и печени крыс глутатионовую антиоксидантную систему, которая участвует в разнообразных метаболических реакциях, направленных на поддержание клеточного гомеостаза и защиту от окислительного стресса [18]. Так, на фоне действия этомерзола содержание основного компонента редокс-буфера клетки - восстановленного глутатиона в печени и мозге не отличалось от значений интактных животных, а содержание свободных сульфгидрильных групп достоверно увеличивалось по сравнению с незащищенными крысами при гипоксии в печени на 23% и в мозге на 17%. При этом активность глутатионтрансферазы в изучаемых органах не отличалась от исходных значений. Активность глутатионпероксидазы в печени, повышаясь под влиянием этомерзола на 32% по сравнению с незащищенными животными, не достигала ее значений у интактных крыс, а в мозге достоверно превышала исходный уровень на 18%. Активность, работающей в паре с глутатионпероксидазой, глутатионредуктазы в печени не отличалась от исходных значений, а в мозге была выше исходного уровня на 12% ($p < 0,05$). Очевидно, на фоне действия этомерзола в мозге глутатион не только активно включался в пероксидазные реакции по обезвреживанию перекиси водорода и липидных пероксидов, но и активно восстанавливался глутатионредуктазой.

Таким образом, профилактическое введение этомерзола при острой гипоксии тормозит активацию процессов ПОЛ и подавление антиоксидантных систем, а также активирует ряд антиоксидантных ферментов в головном мозге и печени. Однако, для установления наличия истинных антиоксидантных свойств этомерзола результаты исследований *in vivo* недостаточны, поскольку проявляемые им антиоксидантные эффекты могут быть вторично обусловлены энергостабилизирующим и антиацидотическим действием препарата [1-3]. Совокупность исследований *in vivo* и *in vitro* в модельных системах ПОЛ в сравнении с известными антиоксидантами позволяет выявить истинные антиоксидантные свойства препарата.

In vitro этомерзол в интервале концентраций от 0,01 до 0,1 мМ не изменял скорость протекания реакции аутоокисления адреналина (табл. 2). В диапазоне концентраций 0,5 - 1,5 мМ этомерзол подавлял окисление адреналина в среднем на 5%. Дальнейшее повышение концентрации препарата до 5 и 10 мМ способствовало активации изучаемой реакции соответственно на 14 и 10%. Препараты сравнения - димексид и ЭДТА в диапазоне концентраций от 0,01 до 10 мМ достоверно блокировали реакцию аутоокисления адреналина. Причем, с ростом концентрации антиокислительная активность димексида снижалась с 38 до

ЭТОМЕРЗОЛ КАК АНТИОКСИДАНТ

24%, а ЭДТА - повышалась с 40 до 86%. Полученные данные свидетельствуют о том, что антиокислительная активность этомерзола проявляется в узком диапазоне концентраций и, как у ДМСО, снижается по мере увеличения концентрации препарата в модельной системе. В целом этомерзол тормозит реакцию аутоокисления адреналина значительно слабее, чем препараты сравнения, что свидетельствует о менее выраженном его влиянии на связанные с гиперпродукцией катехоламинов процессы ПОЛ.

Таблица 2. Влияние этомерзола, димексида и ЭДТА на аутоокисление адреналина *in vitro*.

Концентрация препарата (мМ)	Процент ингибирования аутоокисления адреналина		
	димексидом	ЭДТА	этомерзолом
0	0	0	0
0,01	38,05 ± 2,54 ^a	40,45 ± 1,90 ^a	0,00 ± 0,00
0,02	40,45 ± 1,90 ^a	42,85 ± 5,08 ^a	9,52 ± 5,20
0,05	38,00 ± 0,88 ^a	40,45 ± 4,43 ^a	7,14 ± 4,19
0,1	43,75 ± 1,63 ^a	42,35 ± 3,79 ^a	4,76 ± 2,88
0,5	45,20 ± 1,63 ^a	40,45 ± 0,63 ^a	4,76 ± 1,07 ^a
1,0	42,80 ± 0,88 ^a	40,45 ± 0,63 ^a	4,26 ± 0,34 ^a
1,5	40,40 ± 0,64 ^a	42,85 ± 1,26 ^a	4,76 ± 0,88 ^a
2,0	26,15 ± 1,63 ^a	66,65 ± 1,26 ^a	2,38 ± 1,61
5,0	26,15 ± 2,90 ^a	80,90 ± 1,28 ^a	-14,26 ± 5,22 ^a
10,0	23,75 ± 2,26 ^a	85,70 ± 0,88 ^a	-9,52 ± 1,06 ^a

Примечание: ^a - достоверность различий по сравнению с пробами, не содержащими препараты ($p < 0,05$); минус обозначает активацию изучаемого процесса. Представлены средние значения ± ошибка средней из 10 опытов

В неметаболизирующей модельной системе (липосомах) при индукции двухвалентным железом аскорбат-зависимого ПОЛ в течение 1 минуты этомерзол, как и димексид, в диапазоне концентраций от 0,1 до 40 мМ не подавлял окисление липидов (рис. 1). Спустя 10 минут инкубации оба препарата достоверно ингибировали аскорбат-зависимое окисление липосомальных липидов: этомерзол на 10 - 41 %, димексид в среднем на 23%. В липосомальной модельной системе ЭДТА с ростом концентрации от 0,1 до 40 мМ быстро в течение 1 минуты прогрессивно ингибировал железоиндуцируемое аскорбат-зависимое ПОЛ с 32 до 50%. Через 10 минут инкубации ЭДТА в тех же концентрациях в среде липосом подавление ПОЛ составляло уже 42 - 64%. В неметаболизирующей модельной системе ЭДТА, по-видимому, быстро подавляет факторы инициации ПОЛ, образуя малодиссоциирующие комплексы с двухвалентным железом [15]. Поскольку антиоксидантные эффекты этомерзола и димексида проявлялись лишь спустя 10 минут после внесения в среду инкубации липосом и были значительно слабее эффектов ЭДТА, вероятно, их антиоксидантное действие не связано с влиянием на такие факторы инициации ПОЛ, как двухвалентное железо, а направлено на уменьшение образования продуктов ПОЛ. Этомерзол, по-видимому, ослабляет действие свободных радикалов подобно димексиду, связывающему гидроксильные радикалы [15].

В метаболизирующей модельной системе (гомогенатах мозга) антиоксидантные эффекты этомерзола были более выраженными, чем в липосомах, и мало походили на эффекты димексида (рис. 2). При инкубации с гомогенатами мозга этомерзол в диапазоне концентраций 0,01 - 20 мМ спустя 1 минуту прогрессивно замедлял аскорбат-зависимое окисление липидов мозга на 24 - 78%; спустя 10 минут - на 9 - 83%. Димексид спустя 1 минуту инкубации с гомогенатами мозга ингибировал ПОЛ обратно пропорционально изучаемым концентрациям на 29 - 13%; спустя 10 минут инкубации окисление липидов мозга уже составляло 7 - 10%. В метаболизирующей модельной системе железоиндуцированного аскорбатзависимого ПОЛ антиоксидантное действие

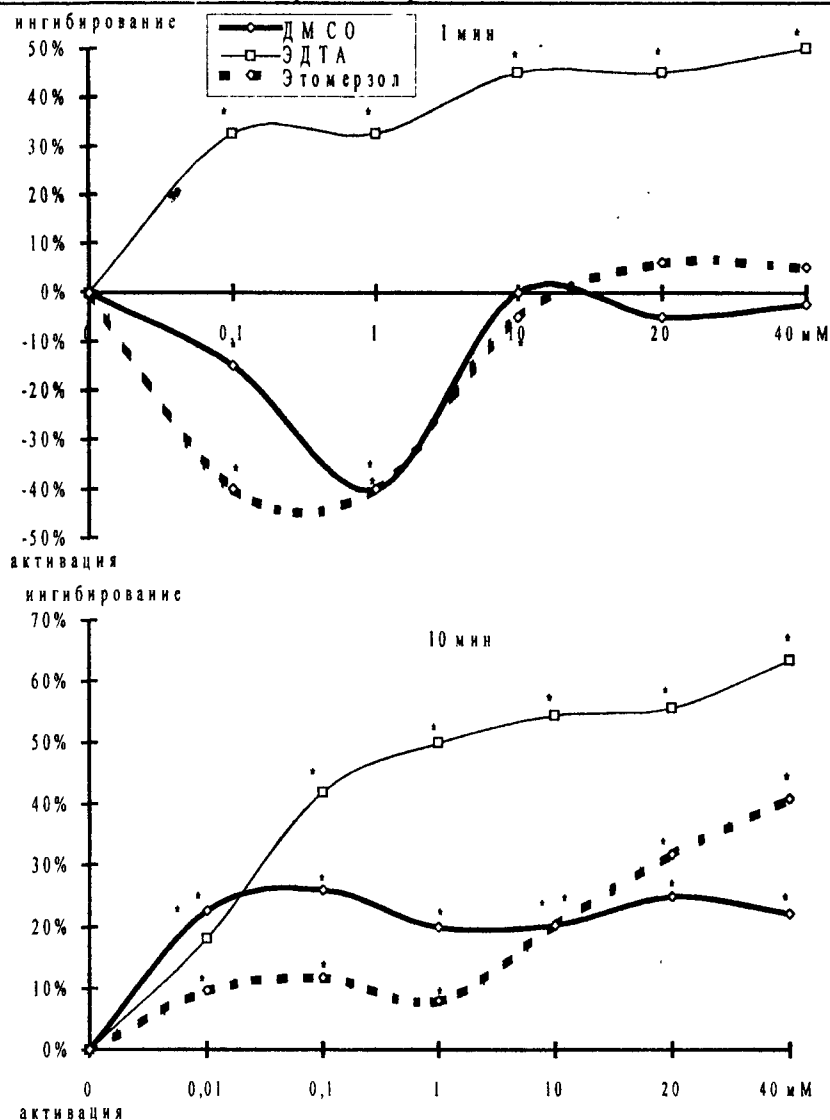


Рисунок 1.

Влияние этомерзола, ДМСО и ЭДТА на железоиндуцируемое аскорбат-зависимое ПОЛ в липосомах при различном времени инкубации проб (в % ингибирования или активации по сравнению с контролем).

этомерзола было сопоставимым с эффектами ЭДТА, который в изучаемом диапазоне концентраций быстро, как и в липосомах, достоверно ингибировал аскорбатзависимое ПОЛ на 40 - 69%.

Этомерзол достоверно ингибировал в гомогенатах мозга железоиндуцированное NADPH_2 -зависимое ПОЛ (рис. 3). Спустя 1 минуту инкубации гомогенатов ткани с этомерзолом в изучаемом диапазоне концентраций процент блокирования процессов ПОЛ составлял 22 - 62%; спустя 10 минут - 26 - 67%. С увеличением времени пребывания в среде модельной системы ферментативного ПОЛ этомерзол практически не изменял свою активность. Как и при индукции неферментативного ПОЛ, его антиоксидантные эффекты были сопоставимы с эффектами ЭДТА, который в изучаемом диапазоне концентраций блокировал ферментативное ПОЛ за 1 минуту на 6 - 43%, за 10 минут на 75 - 80%. Димексид, напротив, активировал окисление липидов мозга: спустя 1 минуту его инкубации в концентрациях 5 - 20 мМ - на 10 - 35%; через 10 мин инкубации в концентрациях 0,01 - 10 мМ - на 40 - 5%.

ЭТОМЕРЗОЛ КАК АНТИОКСИДАНТ

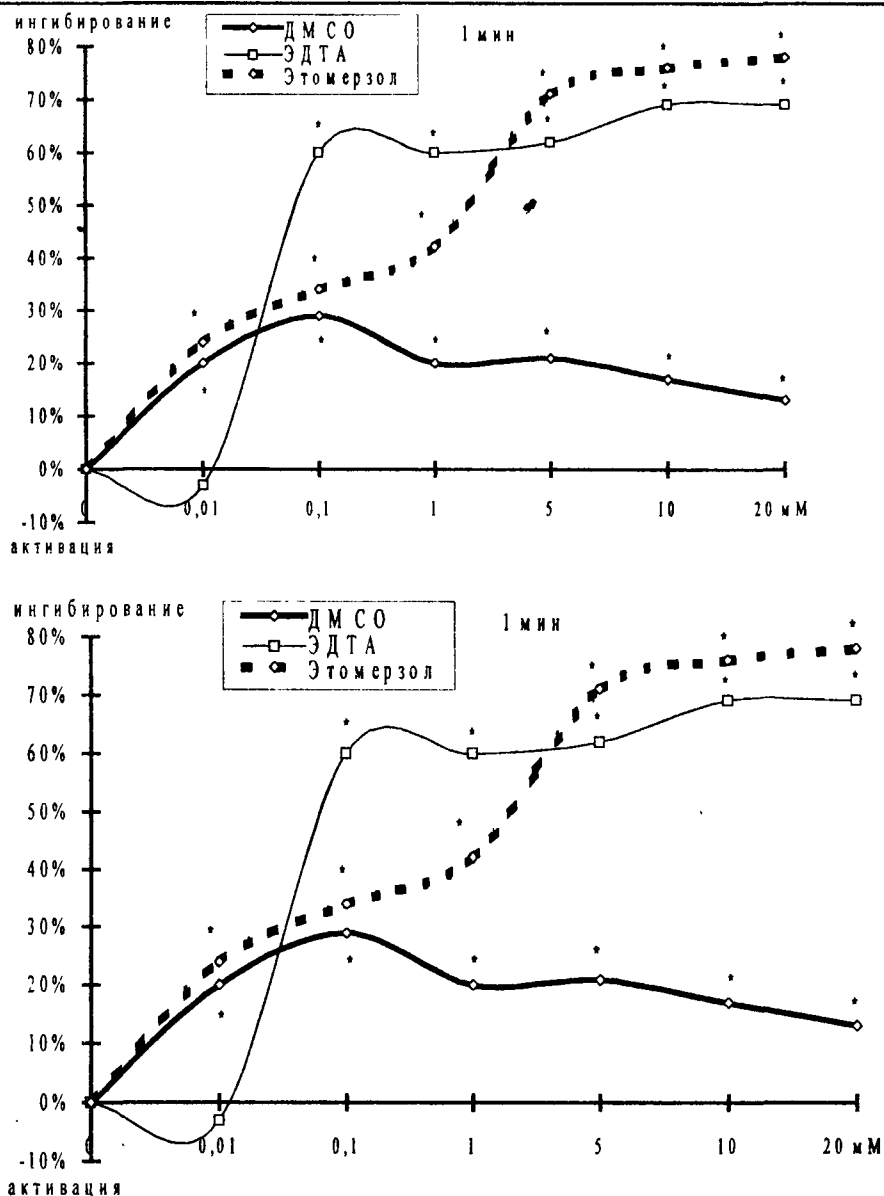


Рисунок 2.

Влияние этомерзола, ДМСО и ЭДТА на железоиндуцируемое аскорбат-зависимое ПОЛ в гомогенатах мозга крыс при различном времени инкубации проб (в % ингибирования или активации по сравнению с контролем).

Таким образом, этомерзол обладает слабыми антиокислительными свойствами в системе аутоокисления адреналина и эффективно ингибирует процессы неферментативного и ферментативного железоиндуцированного ПОЛ в метаболизирующей и неметаболизирующей модельных системах. В неметаболизирующих системах этомерзол проявляет схожее действие с димексидом, уступая по активности ЭДТА, что свидетельствует о способности препарата взаимодействовать со свободными радикалами и подавлять гиперпродукцию липопероксидов, но не фактор инициации ПОЛ - двухвалентное железо. Увеличение антиоксидантной активности препарата в метаболизирующих модельных системах (особенно при индукции ферментативного ПОЛ) предполагает способность этомерзола дополнительно участвовать в регуляции

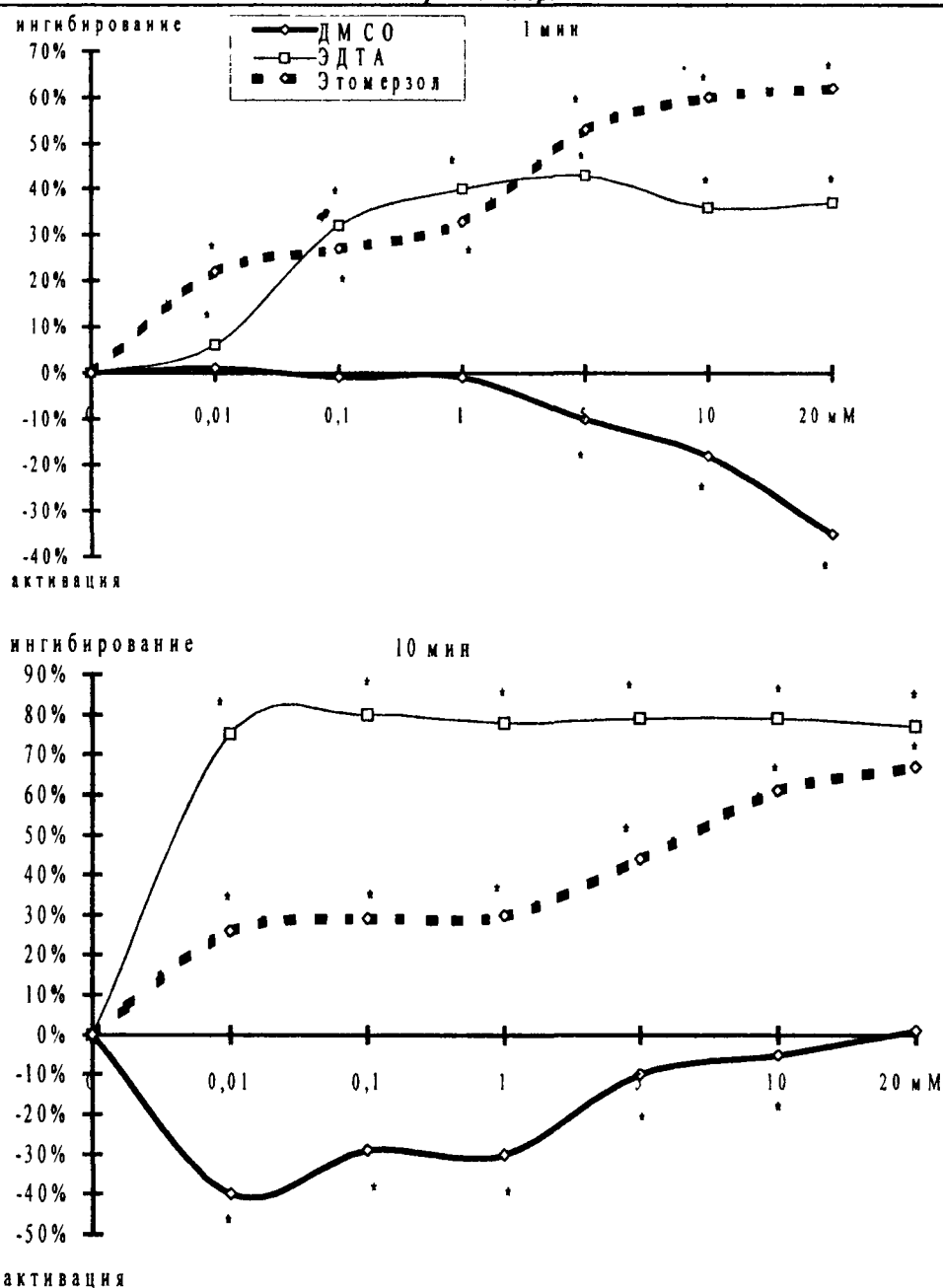


Рисунок 3.

Влияние этомерзола, ДМСО и ЭДТА на железоиндуцируемое NADPH-зависимое ПОЛ в гомогенатах мозга крыс при различном времени инкубации проб (в % ингибирования или активации по сравнению с контролем).

ферментативной антиоксидантной защиты клетки. Полученные *in vitro* данные в совокупности с выраженными антиоксидантными эффектами этомерзола (с преимущественной активацией ферментов антиоксидантной защиты) в печени и головном мозге крыс в условиях гиперактивации процессов ПОЛ при острой гипоксии являются свидетельством наличия у этомерзола свойств истинных антиоксидантов.

ЭТОМЕРЗОЛ КАК АНТИОКСИДАНТ

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов В.М., Смирнов А.В. (1994) Антигипоксантаы и актопротекторы: итоги и перспективы. Мат. Рос. научн. конф. СПб. Вып. 1. с.23.
2. Смирнов А.В. (1993) Физиологически активные вещества, Киев: Наукова Думка. Вып. 25. С. 5-8.
3. Плотников М.Б., Хазанов В.А., Плотникова Т.А. и др. (1990) Бюл. Томск. Науч. Центра АМН СССР, №2, 17-28.
4. Плотников М.Б., Кобзева Е.А., Плотникова Т.М. (1992) Бюл. exper. биол. мед., 115, 254-256.
5. Плотников М.Б., Стариков А.С., Плотникова Т.М. и др. (1989) Бюл. exper. биол. мед., 107. 583-585.
6. Рябинин Г.Б., Смирнов А.В., Целев Ю.В., Зарубина И.В. (1999). Применение инфузионных антигипоксантаов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии. СПб., 52-59.
7. Миронова О.П., Зарубина И.В. (2001) Психофармакология и биологическая наркология. №3.
8. Современные методы в биохимии. Ореховича В.Н. (ред.) (1977) М.: Медицина.
9. Bergmeyer H.U. *Methods of Enzymatic Analysis*. (1974) Second. Engl. edn, Acad. Press. 1, 438-444.
10. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. (1983) Лаб. дело, № 10. 30-33.
11. Прохорова М.И. (ред.) (1982) Методы биохимических исследований. Л.: ЛГУ.
12. Tyson C.A., Zunan K.D., Stephens R.I. (1982) Arch. Env. Health. 37, 167-176.
13. Habig W.H., Pabst M. J., Jackoby N.B. (1974) J. Biol. Chem. 249, 7130-7139.
14. Lowry O.H., Rosebrough N.Y., Farr A.L., Randall R.J. (1951) J. Biol. Chem., 193, 265-275.
15. Биленко М.В. (1989) Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: "Медицина".
16. Никушкин Е.В., Бордюков М.М. (1993) Бюл. exper. биол. мед. 115, 254-256.
17. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И. и др. (1996) Укр. биохим. ж. 68, 100-104.
18. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (1990) Усп. совр. биол. 110, 20 - 33.

Поступила 25.10.2001

ETHOMERZOL AS ANTIOXIDANT

O.P. Mironova, I.V. Zarubina, P.D. Shabanov

Military Medical Academy, Lebedeva 6, St-Petersburg, 194175 Russia

Ethomerzol (25 mg/kg, intraperitoneally, 30 min before hypoxia) prevents lipid peroxidation activation and antioxidant system suppression in brain and liver of albino rats at acute hypoxia. Injection of ethomerzol decreases accumulation of conjugated diene and malondialdehyde, increases the levels of thiols and the activities of the antioxidant enzymes in the brain and the liver. In the model biological systems *in vitro* ethomerzol (0.01-40 mM) inhibits of Fe²⁺-induced ascorbate-dependent lipid peroxidation in a non-metabolizing model, such as liposomes, similar to DMSO and Fe²⁺-induced ascorbate- and NADPH-dependent lipid peroxidation in the brain homogenates similar to EDTA. Thus ethomerzol exhibits antioxidant properties.

Key words: ethomerzol, hypoxia, brain, liver, lipid peroxidation, antioxidant.