

УДК 615.031
ББК P52.81

Р.М. ТЕРМУЛАЕВА, К.Д. БЛИНОВ, Д.Е. ТИМОШКИН, Е.В. БЛИНОВА,
И.А. ГРОМОВА, Д.О. ШМАТОК, А.С. ПИРОЖКОВ, Н.Д. БУНЯТЯН

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ РЕПЕРFUЗИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА

Ключевые слова: головной мозг, реперфузия, окклюзия, отек, ишемия, нимодипин, цитокины, таурин.

Исход реперфузионной терапии острого нарушения мозгового кровообращения во многом зависит от сохранения жизнеспособности клеток зоны пенумбры. В настоящее время в мире широко изучается роль соединений природного происхождения в качестве регуляторов метаболических процессов в центральной нервной системе.

Цель исследования – определить фармакологический потенциал двух металлосодержащих соединений амино- и кетокислоты в виде жидкой лекарственной формы по коррекции метаболических нарушений головного мозга крыс, вызванных церебральной ишемией и последующей реперфузией.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 72 самцах половозрелых крыс линии Wistar. У всех животных воспроизводили острую ишемию головного мозга путем внутрипросветного введения микрофиламента с последующей реперфузией. Все животные случайным образом были разделены на 4 группы, каждая из которых включала по 18 крыс. Животные первой группы (контроль) получали 0,9%-й раствор хлорида натрия за 10 мин до моделирования острой ишемии и за 10 мин до восстановления мозгового кровотока; животные второй группы – жидкую лекарственную форму – 2%-й раствор ЛХТ–317 (магния бис-2-ацетаминотансульфоноат) внутривенно в дозе 12,5 мг/кг; животные третьей группы – жидкую лекарственную форму – 2%-й раствор ЛХТ–318 (цинковая соль 2-аминоэтансульфоновой кислоты) в разовой дозе 29 мг/кг, в четвертой группе крысам вводили внутривенно нимодипин в дозе 0,8 мг/кг. Через 3, 24 и 48 ч после восстановления мозговой перфузии крыс выводили из эксперимента, извлекали головной мозг. Уровень отека головного мозга определяли путем измерения веса контрлатеральных полушарий и последующим 24-часовым высушиванием ткани при температуре 110°C с вычислением доли жидкости в тканях головного мозга в процентах, pH-методом умбеллифероновой флуоресценции по Csiba, тканевую концентрацию ФНО-альфа и интерлейкина 10 – количественным ИФА. Статистический анализ результатов выполняли методами вариационной статистики при сравнении средних величин с вероятностью ошибки не более 5%.

Результаты исследования. У животных контрольной группы спустя сутки после восстановления мозговой перфузии отмечалось нарастание отека тканей головного мозга: к концу наблюдения доля жидкости от общей массы полушария достигала 84,3%. В экспериментальных группах животных, получавших внутривенно жидкие лекарственные формы ЛХТ-3-17 и ЛХТ-318 и нимодипин, данный показатель составил 65,4%, 71,3% и 69,1% соответственно. Ограничение кровоснабжения в зоне ишемии сопровождалось закислением среды и развитием тканевого ацидоза у крыс группы контроля со средним значением pH 6,2. Обе исследуемые жидкие лекарственные формы производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты к исходу первых суток наблюдения предотвращали развитие тканевого ацидоза, поддерживая pH правого полушария головного мозга на уровне 6,9–7,1. При измерении тканевой концентрации цитокинов установлена способность исследуемых веществ на 35–45% снижать уровень ФНО-альфа с компенсаторным повышением концентрации интерлейкина 10.

Выводы. В ходе проведения исследования была доказана активность жидких лекарственных форм новых соединений в отношении профилактики реперфузионного отека головного мозга. ЛХТ-317 и ЛХТ-318 в виде 2%-х растворов для инъекций снижают продукцию ФНО-альфа на фоне формирования метаболического ацидоза с повышением pH до 7,1, причем эффект ЛХТ-317 начинался сразу после реперфузии средней мозговой артерии, тогда как действие ЛХТ-318 развивалось через 48 ч после восстановления мозгового кровотока.

Введение. На сегодняшний день церебральный инсульт продолжает оставаться одной из главных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Своевременная реперфузия ишемизированной области головного мозга (ГМ) с восстановлением нормального кровообращения является одной из тактик лечения. Патологические механизмы формирования острой ишемической атаки и реперфузионного повреждения ГМ имеют схожие черты. Они характеризуются значительным сдвигом внутриклеточных метаболических и электролитных процессов, приводящих к нарушению кальциевого гомеостаза и запуску процесса генерации реактивных форм кислорода, деградации мембран клеток и в конечном счете клеточной гибели [5]. Дефицит основного нутриента – глюкозы – и кислорода обуславливает переключение церебрального метаболизма в сторону гликолиза с образованием большого количества кислых валентностей, сдвигающих рН поврежденных тканей в сторону метаболического ацидоза, создающего благоприятные условия для реализации некротического пути гибели клеток ЦНС [7]. Закисление среды приводит к замыканию порочного круга: нарушение кальциевого гомеостаза – гиперпродукция активных форм кислорода – повреждение мембран – нарушение энергопродукции – снижение рН [6]. Внутриклеточная аккумуляция ионов кальция и натрия, происходящая вследствие повышения проницаемости поврежденных мембран, приводит к формированию одного из наиболее грозных признаков повреждения головного мозга – его отеку. Набухание клеток сопровождается активацией кальций-зависимого экзоцитоза таурина с помощью транспортера TauT [2, 7]. Восстановление мозговой перфузии повышает выход таурина из клеток ГМ как через потенциал-зависимые хлорные каналы, так и через поврежденную клеточную мембрану [3, 8]. Биологическая роль таурина при этом заключается в стабилизации объема внутриклеточной среды и предотвращении гибели нейронов и клеток глии.

Поскольку таурин – 2-аминоэтансульфоновая кислота – представляет собой естественный регулятор церебрального метаболизма и нейропротектор короткого действия, были разработаны два металлосодержащих соединения таурина пролонгированного действия. Изучению некоторых метаболических эффектов этих веществ в виде жидкой инъекционной лекарственной формы на фоне развивающегося реперфузионного синдрома у животных посвящена настоящая работа.

Цель исследования – определить фармакологический потенциал двух металлосодержащих соединений амино- и кетокислоты в виде 2%-го раствора для инъекций по коррекции метаболических нарушений головного мозга крыс, вызванных церебральной ишемией и последующей реперфузией.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 72 самцах половозрелых крыс линии Wistar, полученных в специализированном питомнике ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». У всех животных воспроизводили острую ишемию головного мозга с последующей реперфузией. Все животные случайным образом были разделены на 4 группы, каждая из которых включала по 18 крыс. Животные первой группы (контроль) получали 0,9%-й раствор хлорида натрия за 10 мин до моделирования острой ишемии и за 10 мин до восстановления мозгового кровотока; животные второй группы – жидкую лекарственную форму – 2%-й раствор для инъекций соединения ЛХТ–317 (магния бис-2-ацетаминотансульфоноат) внутривенно в дозе 12,5 мг/кг; животные третьей группы –

2%-й раствор для инъекций ЛХТ–318 (цинковая соль 2-аминоэтансульфоновой кислоты) в разовой дозе 29 мг/кг, в четвертой группе крысам вводили внутривенно нимодипин (субстанция с чистотой более 98%, Merck, Sigma-Aldrich, Германия) в дозе 0,8 мг/кг.

Острую окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА) моделировали путем эндоваскулярного введения нейлоновой нити (окклюдера) через внутреннюю сонную артерию у животных, находящихся под изофлурановым ветеринарным наркозом. Реперфузия средней мозговой артерии (РСМА) осуществлялась путем извлечения нейлоновой нити из сосуда [3, 4]. Через 3, 24 и 48 ч после осуществления восстановления мозгового кровотока животных выводили из эксперимента по 4 особи в каждой временной точке случайным образом. После извлечения головного мозга ипси- и контрлатеральные полушария иссекали, взвешивали, после чего высушивали в течение суток в термостате при температуре 110°C. Процентную долю жидкости в полушариях ГМ крыс вычисляли по соотношению разницы исходного веса тканей и веса сухого остатка. Значение pH определяли в реакции умбеллифероновой флуоресценции по методу Csiba [1], тканевую концентрацию ФНО-альфа и интерлейкина 10 (ИЛ-10) – количественным иммуноферментным анализом (ИФА) с применением коммерческих тест-систем Cusabio Biotech (Китай) [7]. Полученные результаты после проверки нормальности распределения признака выражали в виде средней и среднеквадратичного отклонения. Межгрупповые сравнения выполняли с помощью теста ANOVA с последующим применением критерия Тьюки.

Результаты исследования и их обсуждение. У животных контрольной группы с острой ОСМА спустя сутки после восстановления мозговой перфузии отмечалось нарастание отека тканей головного мозга: к концу наблюдения доля жидкости от общей массы полушария достигала 84,3%. Полученные результаты, подтверждающие развитие массивного отека головного мозга у крыс с реперфузионным синдромом, проиллюстрированы на рис. 1, 2.

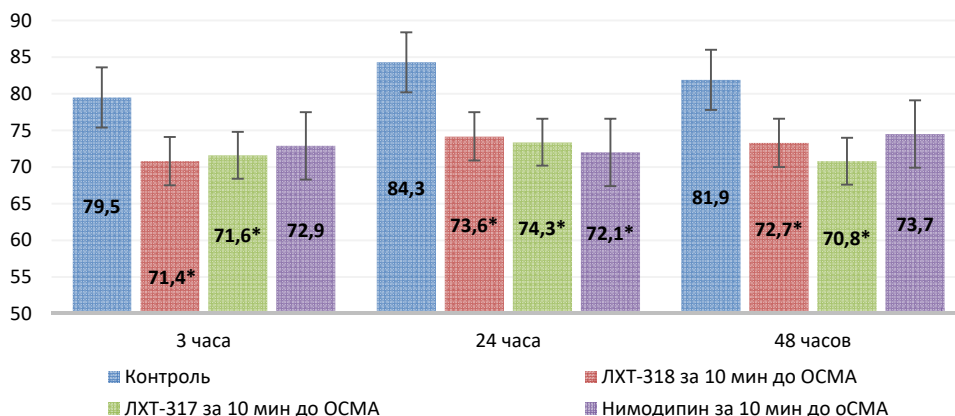


Рис. 1. Влияние внутривенного введения 2%-х растворов для инъекций металлосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты и препарата сравнения (за 10 мин до ОСМА) на содержание жидкости в ткани правого полушария головного мозга крыс спустя 3, 24 и 48 ч после формирования РСМА.

Примечание. * Различия при сравнении с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Тьюки).

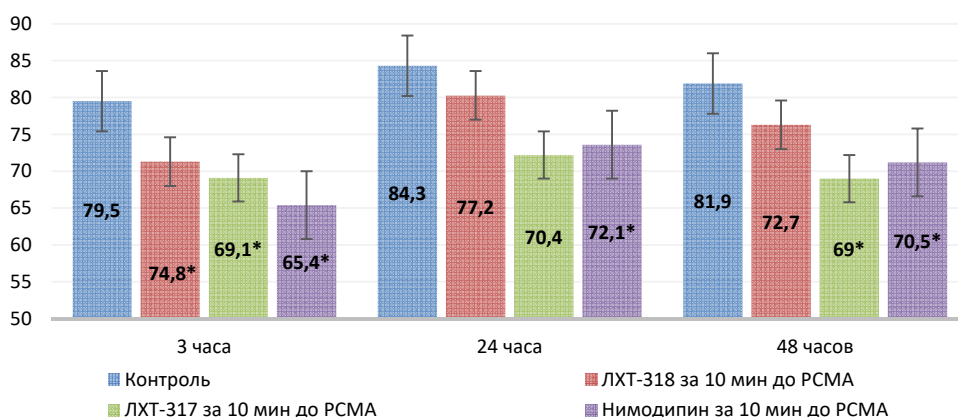


Рис. 2. Влияние внутривенного введения 2%-х растворов для инъекций металлосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты и препарата сравнения (за 10 мин до РСМА) на содержание жидкости в ткани правого полушария головного мозга крыс спустя 3, 24 и 48 ч после формирования РСМА.

Примечание. * Различия при сравнении с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Тьюки).

Введение жидких лекарственных форм исследуемых соединений ЛХТ-317 и ЛХТ-318, а также препарата сравнения нимодипина за 10 мин до ОСМА сдерживало развитие отека головного мозга, причем наибольшую активность в первой точке наблюдения проявило соединение ЛХТ-318, через 48 ч – соединение ЛХТ-317 (рис. 1). При введении исследуемых растворов за 10 мин до РСМА через 3 ч данный показатель был минимален в группе животных, получавших нимодипин, тогда как магниевое соединение ЛХТ-317 было эффективно во всех точках наблюдения (рис. 2).

Развитие экспериментального окклюзионно-реперфузионного синдрома приводило к формированию у животных контрольной группы метаболического ацидоза со снижением pH тканей правого полушария до $6,1 \pm 0,2$ через 3 ч после восстановления мозгового кровотока. Закисление тканей сохранялось в течение суток и лишь к 48 ч наблюдения происходило частичное восстановление pH поврежденных тканей (таблица). Внутривенное введение жидкой лекарственной формы соединения ЛХТ-318 перед формированием мозговой ишемии не влияло на pH тканей в области патологического процесса и предотвращало критическое снижение показателя через 3 часа после РСМА в группе крыс, которые получали 2%-й раствор соединения за 10 мин до реперфузии. В отличие от аналога жидкая инъекционная форма вещества ЛХТ-317 была более эффективной: при обоих режимах введения она полностью предотвращала формирование явлений метаболического ацидоза на основании измерений в точках 3 и 24 ч после РСМА.

При оценке тканевой концентрации про- и противовоспалительных цитокинов нами были получены следующие результаты (рис. 3): острая ишемия с последующей реперфузией головного мозга приводила к более чем четырехкратному росту ФНО-альфа – до 98,7 пг/мл и двукратному снижению тканевой концентрации ИЛ-10 – до 6,7 пг/мл. Все исследуемые жидкие лекарственные формы вызывали достоверное при сравнении с контролем изменение концентрации тканевых цитокинов, однако наиболее яркий эффект установлен у раствора соединения ЛХТ-317: концентрация ИЛ-10 в зоне поражения составляла в среднем 17,3 пг/мл, что не имело отличий от удаленной зоны, а концентрация ФНО-альфа снижалась почти двукратно при сравнении с контролем – до 71,4 пг/мл.

**Значение pH ткани правого полушария ГМ крыс
спустя 3, 24 и 48 ч после РСМА на фоне внутривенного введения
исследуемых лекарственных форм**

Группа	Период наблюдения после РСМА		
	через 3 ч	через 24 ч	через 48 ч
Контроль	6,0±0,1	6,2±0,2	6,6±0,3
ЛХТ-317 в/в 12,5 мг/кг за 10 мин до ОСМА	6,9±0,1*	7,1±0,2*	7,1±0,2*
ЛХТ-317 в/в 12,5 мг/кг за 10 мин до РСМА	6,7±0,2*	7,0±0,0*	7,0±0,2
ЛХТ-318 в/в 29 мг/кг за 10 мин до ОСМА	6,4±0,2	6,6±0,2	6,8±0,2
ЛХТ-318 в/в 29 мг/кг за 10 мин до РСМА	6,7±0,2*	6,5±0,2	6,9±0,2
Нимодипин в/в 0,8 мг/кг за 10 мин до ОСМА	7,1±0,1*	6,9±0,2*	7,0±0,1
Нимодипин в/в 0,8 мг/кг за 10 мин до РСМА	6,9±0,2*	7,0±0,2*	7,0±0,1

Примечание. * Различия достоверны при сравнении с контролем в период времени при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Даннета).

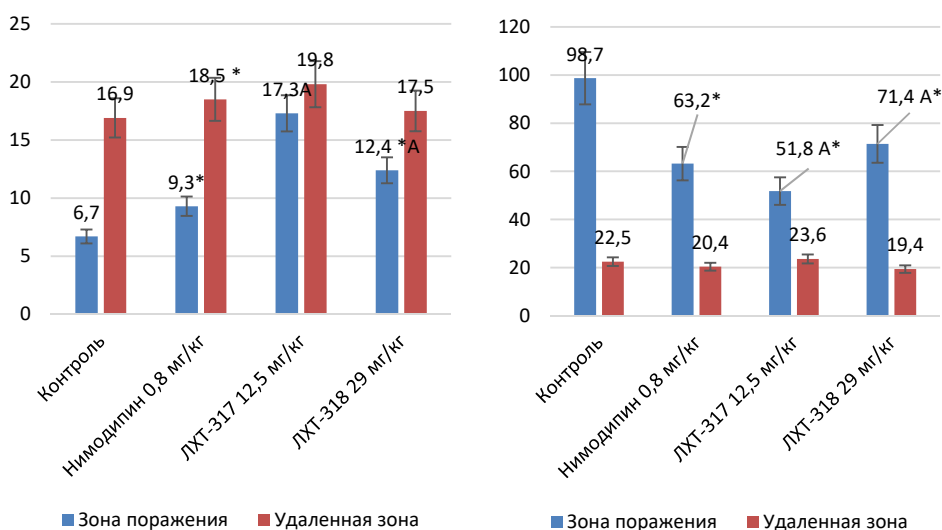


Рис. 3. Влияние внутривенного введения жидких лекарственных форм металоосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты и препарата сравнения (за 10 мин до РСМА) на концентрацию ИЛ-10 (а) и ФНО-альфа (б), в ткани правого полушария головного мозга крыс спустя 24 ч после формирования РСМА, пг/мл.

Примечание. * Различия при сравнении с удаленной зоной статистически значимы при $p < 0,05$; ^A различия при сравнении с контрольной группой (ANOVA, критерий Тьюки).

Выводы. В ходе проведения исследования была доказана сдерживающая активность жидких лекарственных форм – 2%-х растворов для инъекций производных 2-аминоэтансульфоноата в отношении отека головного мозга. Исследуемые инъекционные формы, в большей степени ЛХТ-317, предотвращают формирование метаболического ацидоза с повышением pH до 7,2, причем эффект ЛХТ-317 начинался сразу после восстановления кровотока по СМА, тогда как действие ЛХТ-318 развивалось лишь к 48 ч. Оба раствора для инъекций оптимизируют цитокиновый профиль поврежденных тканей головного мозга, что может косвенно свидетельствовать о противовоспалительном эффекте соединений.

Литература / References

1. Csiba L., Paschen W., Mies G. Regional changes in tissue pH and glucose content during cortical spreading depression in rat brain. *Brain Res.*, 1985, vol. 336, pp. 167–170. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90430-5.
2. Inoue H., Mori S.I., Morishima S., Okada Y. Volume-sensitive chloride channels in mouse cortical neurons: Characterization and role in volume regulation. *Eur. J. Neurosci.*, 2015, vol. 21, pp. 1648–1658. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04006.x.
3. Kurganov N.A., Blinova E.V., Semeleva E.V. et al. 2-aminoethanesulfonic acid compounds possess protective property in reperfusion-induced heart injury. *Research Results in Pharmacology*, 2018, vol. 4, no. 2, pp. 19–26. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.27435.
4. Lemmerman L.R., Harris H.N., Balch M.H.H. et al. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion with an Intraluminal Suture Enables Reproducible Induction of Ischemic Stroke in Mice. *Bio Protoc.*, 2022, vol. 12(3), e4305. DOI: 10.21769/BioProtoc.4305.
5. Moujalled D., Strasser A., Liddell J.R. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ.*, 2021, vol. 28, no. 7, pp. 2029–2044. DOI: 10.1038/s41418-021-00814-y.
6. Otsu Y., Donnegger F., Schwartz E.J., Poncer J.C. Cation-chloride cotransporters and the polarity of GABA signalling in mouse hippocampal parvalbumin interneurons. *J. Physiol.*, 2020, vol. 598, pp. 1865–1880. DOI: 10.1113/JP279221.
7. Rendeovski V., Aleksovski B., Stojanov D. et al. Validation of the ELISA Method for Quantitative Detection of TNF- α in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *J. Med. Sci.*, 2017, vol. 5, pp. 702–707. DOI: 10.3889/oamjms.2017.170.
8. Wu P.F., Zhang Z., Wang F., Chen J.G. Natural compounds from traditional medicinal herbs in the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury. *Acta Pharmacol.*, 2010, vol. 31 (12), pp. 1523–1531. DOI: 10.1038/aps.2010.186.

ТЕРМУЛАЕВА РИТА МАГОМЕДОВНА – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии, Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова, Россия, Грозный (ritaterm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-5700>).

БЛИНОВ КИРИЛЛ ДМИТРИЕВИЧ – студент III курса, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва (pyrk2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7195-2191>).

ТИМОШКИН ДМИТРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – научный сотрудник, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (Dmtimo@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1211-1096>).

БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); заведующая кафедрой фундаментальной медицины, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

ГРОМОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (IGromovaa@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4357-5958>).

ШМАТОК ДАНИЛА ОЛЕГОВИЧ – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (masonry_25@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9874-3456>).

ПИРОЖКОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ – аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (pirozkhov1996@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1895-5342>).

БУНЯТЯН НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА – доктор фармацевтических наук, профессор, эксперт, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Россия, Москва (ndbun@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9466-1261>).

Rita M. TERMULAEVA, Kirill D. BLINOV, Dmitry E. TIMOSHKIN, Ekaterina V. BLINOVA, Irina A. GROMOVA, Danila O. SHMATOK, Alexander S. PIROZHKO, Natalia D. BUNYATYAN

METABOLIC PROFILE OF THE RAT BRAIN AFTER REPERFUSION UNDER EXPERIMENTAL TREATMENT WITH MEDICINAL FORMS OF TAURINE DERIVATIVES

Key words: brain, reperfusion, occlusion, edema, ischemia, nimodipine, cytokines, taurine.

The outcome of reperfusion therapy for acute cerebrovascular accident largely depends on maintaining the viability of penumbral cells. Currently, the role of natural origin compounds as regulators of metabolic processes in the central nervous system is widely studied in the world. **The aim of the study** was to determine the pharmacological potential of two metal-containing amino acid and ketoacid compounds in the form of a liquid dosage form to correct metabolic disorders in the rat brain caused by cerebral ischemia and subsequent reperfusion.

Materials and methods. The study was performed on 72 male sexually mature Wistar rats. Acute cerebral ischemia was reproduced in all animals by intraluminal microfilament injection followed by reperfusion. All the animals were randomly divided into 4 groups, each of which included 18 rats. Animals of the first group (control) received 0.9% sodium chloride solution 10 minutes before modeling acute ischemia and 10 minutes before restoring cerebral blood flow; animals of the second group received a liquid dosage form – 2% solution of LHT–317 (magnesium bis-2-acetaminoethanesulfonate) intravenously at the dose of 12.5 mg/kg; animals of the third group received a liquid dosage form – 2% solution of LHT–318 (zinc salt of 2-aminoethanesulfonic acid) in a single dose of 29 mg/kg, in the fourth group, rats were given intravenous nimodipine at the dose of 0.8 mg/kg. After 3, 24, and 48 hours after cerebral perfusion restoration, the rats were excluded from the experiment and the brain was extracted. The level of cerebral edema was determined by measuring the weight of the contralateral hemispheres and subsequent 24-hour tissue drying at the temperature of 110°C, calculating the percentage of fluid in brain tissues, using the Csiba umbelliferone fluorescence pH method, and the tissue concentration of TNF-alpha and interleukin 10 by quantitative ELISA. Statistical analysis of the results was performed using the methods of variational statistics when comparing the means with an error probability of no more than 5%.

Research results. In animals of the control group, a day after cerebral perfusion restoration, an increase in edema of brain tissues was noted: by the end of the observation, the proportion of fluid from the total mass of the hemisphere reached 84.3%. In the experimental groups of animals receiving intravenous liquid dosage forms LHT-3-17 and LHT-318 and nimodipine, this indicator was 65.4%, 71.3% and 69.1%, respectively. The restriction of blood supply in the ischemic zone was accompanied by acidification of the environment and the development of tissue acidosis in the control group rats with an average pH value of 6.2. By the end of the first day of observation, both liquid dosage forms of 2-aminoethanesulfonic acid derivatives prevented the development of tissue acidosis by maintaining the pH of the right brain hemisphere at the level of 6.9–7.1. When measuring the tissue concentration of cytokines, the ability of the substances under study to reduce TNF-alpha levels by 35–45% with a compensatory increase in the concentration of interleukin 10 was established.

Conclusions. The study proved the activity of liquid dosage forms of new compounds in relation to the prevention of reperfusion brain edema. LHT-317 and LHT-318 in the form of 2% injection solutions reduce TNF-alpha production against the background of metabolic acidosis formation with an increase in pH to 7.1, at this, the effect of LHT-317 began immediately after reperfusion of the medial cerebral artery, whereas the effect of LHT-318 developed 48 hours after cerebral blood flow restoration.

RITA M. TERMULAEVA – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Pharmacology Laboratory, A.A. Kadyrov Chechen State University, Russia, Grozny (ritaterm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-5700>).

KIRILL D. BLINOV – 3rd year Student, N.V. Sclifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (pyrk2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7195-2191>).

DMITRY E. TIMOSHKIN – Researcher, National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Russia, Moscow (Dmtimo@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1211-1096>).

EKATERINA V. BLINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University); Head of the Department of Fundamental Medicine, National Research Nuclear

University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute), Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

IRINA A. GROMOVA – Candidate of Medical Sciences, Department of Pharmacology, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (IGromovaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4357-5958>).

DANILO O. SHMATOK – Candidate of Medical Sciences, Research Fellow, National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute), Russia, Moscow (masonry_25@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9874-3456>).

ALEXANDER S. PIROZHKOV – Post-Graduate Student, Department of Public Health and Healthcare Organization, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (pirozkhov1996@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1895-5342>).

NATALIA D. BUNYATYAN – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Expert, Scientific Center on Expertise of Medical Application Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow (ndbun@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9466-1261>).

Формат цитирования: Метаболический профиль головного мозга крыс после реперфузии при экспериментальном воздействии лекарственными формами производных таурина [Электронный ресурс] / Р.М. Термулаева, К.Д. Блинов, Д.Е. Тимошкин и др. // Acta medica Eurasica. 2025. № 2. С. 40–47. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-40-47.