

УДК [615.9:616-092.9]: [615.244:615.849]

Семинский И.Ж., Охремчук Л.В.

**ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АДЕМЕТИОНИНА, ЦИТОФЛАВИНА,
ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА ПРИ НАРУШЕНИИ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
БЕСПОРОДНЫХ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ
ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ В ТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЕ (СООБЩЕНИЕ 2)**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Цель исследования. Оценить протекторный эффект адеметионина, цитофлавина, дигидрокверцетина при нарушенной поведенческой активности беспородных крыс в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», подвергнутых воздействию вальпроата натрия (депакина) в токсической дозе 600 мг/кг массы.

Материалы и методы. Беспородным крысам вводили вальпроат натрия в токсической дозе 600 мг/кг массы интрагастрально 1 раз в сутки и одновременно вводили препараты с протекторным действием: адеметионин (гептрал), цитофлавин, дигидрокверцетин. Препараты вводили ежедневно на протяжении 7, 14, 21, 28 суток.

Результаты. При нарушении поведенческих реакций у крыс, вызванных введением токсических доз вальпроата натрия на протяжении 28 суток и одновременным введением адеметионина, цитофлавина, дигидрокверцетина происходило постепенное восстановление нарушенной горизонтальной активности (увеличение количества посещаемых квадратов и выходов в центр установки); увеличение вертикальной активности (увеличение количества свободных стоек); возобновление исследовательской активности (норковый рефлекс) – крысы чаще заглядывали в отверстия (норки) установки; и нормализацией эмоциональной активности. Протекторное действие цитофлавина наиболее выражено в первые 14 суток исследования, адеметионин в основном оказывает защитный эффект с 14 по 28 сутки, дигидрокверцетин нормализует поведенческие реакции животных в течении всего времени наблюдения.

Исследования поведения животных в установке «приподнятый крестообразный лабиринт» также свидетельствовали о выраженных защитных свойствах адеметионина, цитофлавина, дигидрокверцетина. Восстанавливалась длительность пребывания животных в открытых рукавах, и увеличивалось количество посещений открытых рукавов. Применение препаратов коррекции приводило к тому, что крысы чаще посещали центр «приподнятого крестообразного лабиринта» и больше времени находились в центре установки, чем в закрытых рукавах лабиринта.

Заключение. Установлен защитный эффект адеметионина, цитофлавина, дигидрокверцетина при нарушении поведенческих реакций у крыс, вызванных введением токсических доз вальпроата натрия. Саногенетические свойства в большей степени выражены у адеметионина и цитофлавина и менее выражены у дигидрокверцетина. Наиболее выраженной степенью протекторного эффекта обладает адеметионин, затем следует цитофлавин, далее - дигидрокверцетин.

Ключевые слова: протекторный эффект, поведение, приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле, вальпроат натрия, адеметионин, цитофлавин, дигидрокверцетин.

Seminsky I. Z., Okhremchuk L. V.

**THE PROTECTIVE EFFECT OF ADEMETIONINE, CYTOFLAVINUM, DIHYDROQUERCETIN IN
THE VIOLATION OF BEHAVIORAL ACTIVITY IN MONGREL RATS EXPOSED TO SODIUM VAL-
PROATE AT A TOXIC DOSE (REPORT № 2)**

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Purpose of research. To estimate the protective effect of ademetionine, cytoflavinum and dihydroquercetin in the impaired behavioral activity in mongrel rats in tests «open field» and «elevated plus maze», exposed to sodium valproate (depakin) at a toxic dose of 600 mg/kg bw.

Materials and methods. The mongrel rats were administered sodium valproate at a toxic dose of 600 mg/kg bw intragastrically once a day and drugs with the protective effect (ademetionine (heptal), cytoflavinum, dihydroquercetin) simultaneously. The drugs were administered daily for 7, 14, 21, 28 days.

Results. In the violation of behavioral reactions in rats caused by administering toxic doses of sodium valproate within 28 days and simultaneous administering of ademetonine, cytoflavinum, dihydroquercetin, the gradual restoring of the impaired horizontal activity (increase in the number of visited squares and exits in the center of apparatus), vertical activity increase (increase in the number of free racks), restoration of research activity (hole exploratory behaviour – rats often looked into the holes of the apparatus), and normalization of emotional activity occurred. The protective effect of cytoflavinum is more pronounced within the first 14 days of the study, ademetonine mainly has a protective effect from the 14th to the 28th days, dihydroquercetin normalizes animal behavioral reactions throughout the entire observation.

The studies of animal behavior in the apparatus «elevated plus maze» also indicated the pronounced protective properties of ademetonine, cytoflavinum and dihydroquercetin. The duration of time spent by animals in open arms restored and the number of open arms entries increased. The use of correction drugs resulted in the fact that rats went into the center of «elevated plus maze» more often and spent in the center of the apparatus more time, than in the enclosed arms of a maze.

Conclusion. The protective effect of ademetonine, cytoflavinum and dihydroquercetin in the violation of behavioral reactions in rats, caused by administering toxic doses of sodium valproate, was established. The sanogenetic properties are more pronounced in ademetonine and cytoflavinum and less pronounced in dihydroquercetin. Ademetonine has the most pronounced degree of the protective effect. Cytoflavinum and dihydroquercetin are less protective.

Key words: protective effect, behaviour, «elevated plus maze», «open field», sodium valproate, ademetonine, cytoflavinum, dihydroquercetin.

Вальпроат натрия (ВН) является широко используемым противосудорожным препаратом, который влияет на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [1]. В то же время препарат не лишен ряда побочных эффектов, связанных с токсическим поражением многих органов [1, 2, 3]. Частота нежелательных побочных реакций (НПР) на фоне противоэpileптической терапии варьирует от 7 до 25 % [1, 2], может достигать 68,3% [4]. Дополнительным фактором риска развития НПР является назначение противоэpileптических препаратов с нарушениями предписаний инструкции (off-label), которые могут касаться дозировок, показаний и противопоказаний к их назначению, совместного их применения с другими лекарственными препаратами, возраста больных [5].

Наиболее частыми НПР по данным литературы являются: повышение массы тела, нарушение менструального цикла, тремор и выпадение волос, однако их суммарная частота (16%) оказалась существенно более низкой, чем считалось ранее [1]. Побочные эффекты в половине случаев наблюдались на фоне приема суточной дозы ВН 1000 мг и более, в 50% случаев НПР отмечены на фоне комбинированной терапии [1]. Регистрируются неврологические осложнения: сонливость, потеря контроля над эpileптическими приступами (их аггравация), раздражительность, агрессия, головокружение, головная боль, расстройство равновесия (атаксия), отек головного мозга, угнетение уровня сознания [1,6,7]. Частота развития гепатита наблюдается у 1:20 000 человек среди всех леченых; для детей моложе 2 лет, получающих политерапию, риск возрастает до 1:600-1:800 и снижается по мере взросления. В 20-50% случаях регистрируют асимптомную гипераммониемию; в единичных случаях возможно развитие энцефалопатии, при которой необходимо отмена ВН [6]. Описано влияние ВН на свёртывающую систему крови (тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов и коагуляционные нарушения). Случаи возникновения НПР со стороны мочеполовой системы редки. При офтальмологическом исследовании при интоксикации ВН могут диагностироваться сужение полей зрения, миоз и нистагм [6].

В редких случаях, на фоне хронической интоксикации ВН, развивается нелактатный метаболический ацидоз (при уровне ВК и ее солей в сыворотке крови >450 мкг/мл). Существует риск возникновения нарушений сердечного ритма и проводимости на фоне хронической интоксикации ВН. [8].

Учитывая, что в клинической практике применяется длительная фармакотерапия ВН при разных формах эpileпсии, изучение закономерностей ответа на токсическое воздействие препарата представляет несомненный интерес. Подходы к лечению и профилактике токсического эффекта ВН должен включать поиск патогенетических средств, оказывающих

комплексное саногенетическое воздействие. По нашему мнению, этой задаче в полной мере отвечают S-аденозил-L-метионин (адеметионин, гептрал); цитофлавин; дигидрохверцетин.

Адеметионин (син.: S-аденозил-L-метионин, сульфаденозил-L-метионин, S-аденозилметионин; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, S-adenosylmethionine, ademetionine) – производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Адеметионин («Гептрал») – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени из метионина и аденозина в количестве до 8 г/сут. и содержащийся во всех тканях и жидкостях организма, преимущественно в местах его синтеза и потребления – в печени и мозге. В образовании и функционировании адеметионина активное участие принимают два ключевых фермента: S-аденозил-метионин-синтаза и метионин-аденозил-трансфераза [9].

Цитофлавин (раствор для внутривенного введения) является сбалансированным комплексом из 2 метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и 2 коферментов витаминов (рибофлавин мононуклеотид — витамин В₂, никотинамид — витамин РР).

Дигидрохверцетин является флавоноидом природного происхождения, который получают из древесины лиственницы сибирской и даурской [10]. Препарат сочетает антиоксидантное, ангиопротекторное, гипохолестеринемическое и антилипогенное действия. Кроме того, дигидрохверцетин является малотоксичным соединением, не обладающим мутагенными свойствами и не угнетающим репродуктивную функцию у животных [10].

Цель исследования: оценить протекторный эффект адеметионина, цитофлавина, дигидрохверцетина при нарушенной поведенческой активности беспородных крыс в тестах «открытое поле» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), подвергнутых воздействию ВН (депакина) в токсической дозе 600 мг/кг массы.

Материалы и методы. Исследования проводились на 50 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 190-210 г. в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении правил лабораторной практики», приказом Минздрава России № 199 н от 1 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях. Исследование одобрено Этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета, соответствует нормативным требованиям проведения доклинических экспериментальных исследований (протокол № 6 от 07.09. 2017 г).

Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

В соответствии с протоколом исследования все беспородные крысы были распределены на группы, каждая из которых включала 9–11 крыс:

Группа 1 – интактные.

Группа 2 – контрольные – получали противосудорожный препарат ВН в дозе 600 мг/кг. ВН вводили интрагастрально. Длительность введения препарата: 7 сут., 14 сут., 21 сут., 28 сут.

Группа 3 – опытные – получали противосудорожный препарат ВН в дозе 600мг/кг. ВН вводили интрагастрально с одновременным введением адеметионина (гептрала) в растворе 1000 мг/кг в/брюшинно на основе лиофилизата. Длительность введения препаратов: 7 сут, 14 сут., 21 сут., 28 сут.

Группа 4 – опытные – получали противосудорожный препарат ВН в дозе 600 мг/кг. ВН вводили интрагастрально с одновременным введением цитофлавина 100 мг/кг (расчет по сукцинату) в/брюшинно. Длительность введения препаратов: 7 сут., 14 сут., 21 сут., 28 сут.

Группа 5 – опытные – получали противосудорожный препарат ВН в дозе 600 мг/кг. ВН вводили интрагастрально с одновременным введением дигидрохверцетина (ДГК). Субстанцию ДГК вводили интрагастрально в 1% растворе крахмального клейстера в дозе 50 мг/кг. Длительность введения препаратов: 7 сут., 14 сут., 21 сут., 28 сут.

Препараты коррекции применяли за 1,5 ч до введения ВН 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 7, 14, 21, 28 суток в средних терапевтических дозах. Тестирование поведения начинали на 7, 14, 21, 28 сутки через 0,5–1 ч после последнего введения исследуемых препаратов. Поведенческие тесты ОП, ПКЛ проводили в течение 2 последовательных дней. Подробные характеристики оценки поведения крыс в ОП и ПКЛ у интактных и контрольных животных (вводили ВН в токсической дозе 600 мг/кг) изложены нами в сообщении 1.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием непараметрического метода – критерия Манна-Уитни. Рассчитывали $M \pm m$, M_e , различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В тесте ОП изменения горизонтальной активности экспериментальных животных оценивали по количеству всех посещенных квадратов установки и количеству посещенных квадратов в центре. На 7 сутки исследования (табл. 1) при введении ВН в токсической дозе и адемиеонина количество посещенных квадратов животными увеличилось на 22%, а количество центральных посещений установки увеличилось на 14,3% в сравнении с контролем. При введении ВН с цитофлавином (табл. 1) в течение 7 суток количество посещенных квадратов в установке ОП увеличилось на 32,2%, а центральные посещения увеличились на 31,4% в сравнении с контролем. При введении ВН и дигидрохверцетина на 7 сутки исследования (табл. 1) крысы на 5,6% больше посетили квадратов, а выходы в центр установки увеличились на 14,3% в сравнении с животными, получающими только ВН.

Вертикальную активность у животных оценивали по количеству свободных стоек. При введении ВН и адемиеонина на протяжении 7 суток (табл. 1) количество свободных стоек увеличивалось на 5% в сравнении с контролем, а при введении ВН и цитофлавина (табл. 1) количество свободных стоек уменьшалось на 12% в сравнении с группой контроля и при введении ВН и дигидрохверцетина (табл. 1) количество свободных стоек становилось меньше у животных на 41% в сравнении с группой, получающей только ВН.

Изменения исследовательской активности у крыс регистрировали по числу заглядываний в отверстия (норки) установки ОП. На 7 сутки введения ВН и адемиеонина (табл. 1) число заглядываний в отверстия ОП увеличилось на 38,3% в сравнении с группой контроля. При введении токсической дозы ВН одновременно с цитофлавином (табл. 1) число заглядываний в отверстия установки увеличилось на 22% в сравнении с контролем и при введении ВН с дигидрохверцетином (табл. 1) число заглядываний в отверстия увеличилось на 33,3% в сравнении с животными, получающими только ВН.

Груминговые реакции и болюсы характеризуют эмоциональную активность животных.

Количество груминговых реакций при введении ВН с адемиеонином на 7 сутки эксперимента уменьшилось в 1,2 раза, в сравнении с контролем (табл. 1). Болюсов-дефикаций регистрировали 1,0 (M_e), не было различий с животными из группы контроля (табл. 1). В группе животных, получающих ВН и цитофлавин количество груминговых реакций составило 8,0 (M_e), различий с животными из группы контроля не получено (табл. 1). Количество болюсов-дефикаций увеличилось в 2 раза, в сравнении с группой контроля (табл. 1). В группе крыс, получающих ВН с дигидрохверцетином, регистрировали увеличение груминговых реакций в 1,1 раза и увеличение болюсов-дефикаций в 2 раза в сравнении с контролем (табл. 1).

На 14 сутки эксперимента (табл. 2) при введении ВН и адемиеонина количество посещенных квадратов животными увеличилось на 70%, а посещения квадратов в центре ОП увеличилось на 130% ($p \leq 0,05$), в сравнении с контролем. При введении ВН и цитофлавина в течение 14 суток (табл. 2) количество посещенных квадратов крысами увеличилось на 84% и выходы в центр установки увеличились на 91% ($p \leq 0,05$) в сравнении с группой, получающих только ВН. При введении ВН и дигидрохверцетина в течение 14 суток (табл. 2), ко-

личество посещенных квадратов животными увеличилось на 76,3% и увеличилось количество выходов в центр установки ОП на 52,5% ($p \leq 0,05$) в сравнении с контролем.

С 14 суток эксперимента регистрировали увеличение количества свободных стоек в группе крыс, получающих ВН и адеметионин (табл. 2) на 30%, в группе животных, получающих ВН в токсической дозе и цитофлавин (табл. 2) – на 11% и в группе, получающих ВН с препаратом коррекции дигидрокверцетином (табл. 2), количество свободных стоек увеличилось на 41% в сравнении с группой контроля.

Введение ВН с препаратами коррекции в течение 14 суток (табл. 2), приводило к увеличению числа заглядываний в отверстия: на 130% - при введении ВН и адеметионина, на 91% – при введении ВН и цитофлавина и на 52,5% - при введении ВН и дигидрокверцетина.

На 14 сутки исследования в группе животных, получающих ВН и адеметионин (табл. 2) груминговые реакции увеличились в 2 раза, а количество болюсов-дефекаций уменьшилось в 1,5 раза в сравнении с крысами, получающими только ВН в токсической дозе. При введении ВН и цитофлавина (табл. 2) на протяжении 14 суток груминговые реакции увеличились в 2,1 раза, а болюсы-дефекации увеличились в 1,3 раза в сравнении с группой контроля ($p \leq 0,05$). Введение ВН с дигидрокверцетином (табл. 2) в течение 14 суток приводило к увеличению груминговых реакций в 2,1 раза, а количество болюсов-дефекаций уменьшилось в 3 раза в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$).

На 21 сутки исследования (табл. 3) введение ВН и адеметионина регистрировали увеличение горизонтальной активности, крысы больше посетили квадратов установки на 338%, а посещения центра увеличились на 168% ($p \leq 0,05$) в сравнении с контролем. При одновременном введении препарата ВН в токсической дозе и цитофлавина в течение 21 суток (табл. 3), количество посещаемых квадратов ОП крысами увеличилось на 365%, а квадратов в центре - на 126% в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$). Введение ВН с дигидрокверцетином на протяжении 21 суток (табл. 3) также приводило к увеличению горизонтальной активности животных, что выражалось в увеличении количества посещаемых квадратов на 222,5%, и увеличении количества центральных посещений на 137% в сравнении с контрольными животными ($p \leq 0,05$).

На 21 сутки эксперимента в группе животных, получавших ВН и адеметионин (табл. 3) количество свободных стоек увеличилось на 30% в сравнении с контролем. У животных на фоне токсического влияния ВН и введения цитофлавина (табл.3) количество свободных стоек увеличилось на 10% в сравнении с контролем и у крыс получавших ВН с дигидрокверцетином (табл. 3), регистрировали увеличение свободных стоек на 18% в сравнении с животными получающими только ВН.

На 21 сутки эксперимента (табл. 3) число заглядываний в отверстия увеличилось на 168% на фоне коррекции адеметионином в сравнении с введением только ВН ($p \leq 0,05$). На фоне коррекции цитофлавином в течение 21 суток число заглядываний в отверстия увеличилось на 126% в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$) и на фоне коррекции дигидрокверцетином число заглядываний в отверстия установки увеличилось на 137% в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$).

При введении ВН и адеметионина на протяжении 21 суток (табл. 3) груминговые реакции увеличивались в 2 раза, а количество болюсов-дефекаций уменьшалось в 1,4 раза в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$). Введение ВН и цитофлавина на протяжении 21 суток (табл. 3) приводило к увеличению груминговых реакций и уменьшению количества болюсов-дефекаций в 2 раза в сравнении с группой контроля ($p \leq 0,05$).

На 28 сутки введения токсического вещества (табл. 4) и адеметионина количество посещенных квадратов в установке ОП увеличилось на 572%, а количество центральных посещений увеличилось на 348% в сравнении с контролем. Введение ВН и цитофлавина (табл. 4) в течение 28 суток приводило к увеличению количества посещаемых квадратов на 540%, а количества центральных посещений увеличивалось на 164% в сравнении с группой контроля. Применение в эксперименте ВН и дигидрокверцетина на протяжении 28 суток (табл. 4) также меняло активность животных – количество посещаемых квадратов увеличилось на

483%, а количество посещаемых квадратов в центре установки увеличилось на 180% в сравнении с контролем.

На 28 сутки эксперимента в группе животных, получавших ВН и адеметионин (табл. 4) количество свободных стоек увеличилось на 16% в сравнении с контролем. У животных на фоне токсического влияния ВН и введения цитофлавина (табл. 4) количество свободных стоек увеличилось на 8,3% в сравнении с контролем и у крыс, получавших ВН с дигидрохверцетином (табл. 4), регистрировали увеличение свободных стоек на 4% в сравнении с животными, получающими только ВН.

На 28 сутки исследовательская активность животных (табл.4) значительно увеличивается. Так при интрагастральном введении ВН и адеметионина число заглядываний в отверстия увеличивалась на 348% в сравнении с контролем. Введение ВН с цитофлавином приводило к увеличению числа заглядываний в отверстия на 164% в сравнении с контролем и при введении ВН с дигидрохверцетином также регистрировали увеличение числа заглядываний в отверстия ОП на 180% в сравнении с животными, получающими только ВН.

Наиболее выраженные изменения эмоциональной активности регистрировали на 28 сутки исследования (табл. 4). Так, при введении животным ВН и адеметионина груминговые реакции увеличивались в 6 раз, а количество болюсов уменьшалось в 4,2 раза в сравнении с крысами из группы контроля. Введение ВН и цитофлавина на протяжении 28 суток приводило к увеличению груминговых реакций в 6,3 раза и снижению количества болюсов в 3,5 раза в сравнении с контролем. При одновременном введении ВН и дигидрохверцетина регистрировали увеличение груминговых реакций в 5,2 раза и снижение болюсов в 4,2 раза в сравнении с группой, получающей только ВН.

Таблица 1

Влияние адеметионина (гептрала), цитофлавина, дигидрохверцетина на поведенческую активность беспородных крыс в тесте «открытое поле», подвергнутых воздействию ВН (депакина) в токсической дозе 600 мг/кг через 7 суток введения

Показатели поведенческой активности	1. Интактные	2. Контрольные	3. Опытные	4. Опытные	5. Опытные
Горизонтальная активность					
Количество посещенных квадратов, М±m	32±0,44	18±0,24*	22±2,7*	23,8±3,6*	19±4,7*
Количество центральных посещений, М±m	12±0,47	7±1,4*	8±2,2*	9,2±4,2*	8±5,6*
Вертикальная активность					
Свободные стойки, М±m	9±0,3	8,5±0,3	10±3,5	7,5±2,7	5±3,5
Пристеночные стойки, М±m	12±0,6	10±0,6	8,2±5,4	9,4±4,2	11±4,0
Исследовательская активность					
Число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), М±m	13±0,7	6±0,7*	8,3±4,0	7,3±1,4*	8±1,4
Эмоциональность					
Груминг, Ме	18	8	7,4	8	9
Болюсы, Ме	1,0	1,0	1,0	2,0	0,5

Примечание: – $p \leq 0,05$:* статистически значимые различия по сравнению с животными «интактными»;** статистически значимые различия по сравнению с животными, получающими ВН (600 мг/кг)

Таблица 2

Влияние адеметионина (гептрала), цитофлавина, дигидрокверцетина на поведенческую активность беспородных крыс в тесте «открытое поле», подвергнутых воздействию ВН (депакина) в токсической дозе 600 мг/кг через 14 суток введения

Показатели поведенческой активности	1. Интактные	2. Контрольные	3. Опытные	4. Опытные	5. Опытные
Горизонтальная активность					
Количество посещенных квадратов, М±m	35±0,8	16±0,43*	27,2±2,8* **	29,4±2,5 **	28,2±3,0 **
Количество центральных посещений, М±m	15±0,6	8±2,2*	18,4±3,2* **	15,3±3,6 **	12,2±2,4 **
Вертикальная активность					
Свободные стойки, М±m	12±0,5	9±0,5	11,7±0,5	10±4,2	12,7±4,7
Пристеночные стойки, М±m	15±0,8	13±0,8	9,4±3,6	11,4±4,0	11,8±3,7
Исследовательская активность					
Число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), М±m	12±0,6	4±1,3*	11,7±0,8	12,4±5,2	9,7±5,7
Эмоциональность					
Груминг, Ме	17	5	8,9	10,7	10,3
Болюсы, Ме	1,0	1,5	1,0	2,0	0,5

Примечание: – $p \leq 0,05$:* статистически значимые различия по сравнению с животными «интактными»;** статистически значимые различия по сравнению с животными, получающими ВН (600 мг/кг)

Таблица 3

Влияние адеметионина (гептрала), цитофлавина, дигидрокверцетина на поведенческую активность беспородных крыс в тесте «открытое поле», подвергнутых воздействию ВН (депакина) в токсической дозе 600 мг/кг через 21 суток введения

Показатели поведенческой активности	1. Интактные	2. Контрольные	3. Опытные	4. Опытные	5. Опытные
Горизонтальная активность					
Количество посещенных квадратов, М±m	31±0,6	8±0,17*	35±2,8 **	37,2±4,8 **	25,8±4,4 **
Количество центральных посещений, М±m	13±0,7	6,5±2,3*	17,4±2,5 **	14,7±2,0 **	15,4±2,3 **
Вертикальная активность					
Свободные стойки, М±m	10±0,5	11,2±0,5	14,5±3,5	12,3±1,4	13,2±2,0
Пристеночные стойки, М±m	14±0,7	12±1,4	16,3±4,4	17,2±4,2	16,8±3,1
Исследовательская активность					
Число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), М±m	10±0,8	3±1,2*	8,2±1,1 **	11,3±1,4 **	11±1,0 **
Эмоциональность					
Груминг, Ме	17	6	10,7	12,2	11,4
Болюсы, Ме	1,43	3	2,19	1,5	1

Примечание: – $p \leq 0,05$:* статистически значимые различия по сравнению с животными «интактными»;** статистически значимые различия по сравнению с животными, получающими ВН (600 мг/кг)

Таблица 4

Влияние адеметионина (гептрала), цитофлавина, дигидрокверцетина на поведенческую активность беспородных крыс в тесте «открытое поле», подвергнутых воздействию ВН (депакина) в токсической дозе 600 мг/кг через 28 суток введения

Показатели поведенческой активности	1. Интактные	2. Контрольные	3. Опытные	4. Опытные	5. Опытные
Горизонтальная активность					
Количество посещенных квадратов, М±m	32±0,4	6±1,2	40,3±7,8	38,4±4,4	35±2,5
Количество центральных посещений, М±m	14,2±0,23	5±0,3	22,4±4,3	13,2±3,5	14±3,2
Вертикальная активность					
Свободные стойки, М±m	11,3±0,8	10±0,8	12,5±3,5	11,7±3,4	11,2±3,2
Пристеночные стойки, М±m	13±0,9	14±0,9	15,3±3,7	13,4±4,6	13,3±4,0
Исследовательская активность					
Число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), М±m	11±0,7	4±2,3	10,2±0,7	9,0±4,3	11,2±4,8
Эмоциональность					
Груминг, Ме	16	2	12	12,6	10,5
Болюсы, Ме	1,2	4,2	1,0	1,2	1,0

Примечание: – $p \leq 0,05$:* статистически значимые различия по сравнению с животными «интактными»; ** статистически значимые различия по сравнению с животными, получающими ВН (600 мг/кг)

По тесту ПКЛ на 7 сутки исследования длительность пребывания в открытых рукавах лабиринта в группе животных, получающих ВН и адеметионин, увеличилась с $40,3 \pm 9,2$ с до $50,3 \pm 4,8$ с, что на 25% больше, чем у крыс, получающих ВН в токсической дозе (рис. 1). На фоне коррекции цитофлавином пребывание животных в открытых рукавах установки увеличилось с $40,3 \pm 9,2$ с до $46,2 \pm 6,4$ с, что на 15% больше, чем у животных из группы контроля (рис. 1). На фоне коррекции дигидрокверцетином время пребывания в открытых рукавах лабиринта также увеличилось с $40,3 \pm 9,2$ с до $48,4 \pm 7,2$ с, что на 20% больше, чем у животных из группы контроля (рис. 1). На 7 сутки эксперимента животные в основном посещали закрытые рукава: получающие ВН в 64% случаев находились в закрытых рукавах. Крысы, получающие коррекцию адеметионином, в 59% случаев находились в закрытых рукавах, получающие цитофлавин в 66% случаев находились в закрытых рукавах, и получающие дигидрокверцетин в 55% случаев посещали закрытые рукава, что свидетельствует о преобладании тревожности у животных.

На 14 сутки введения препаратов с протекторным эффектом регистрировали более длительное пребывание в открытых рукавах ПКЛ. У животных с коррекцией адеметионином время пребывания в открытых рукавах увеличилось с $22,0 \pm 4,4$ с до $55,0 \pm 12,4$ с, что на 150% больше, чем у животных, получающих ВН в токсической дозе (рис. 1). В группе крыс, получающих ВН с цитофлавином, время пребывания в открытых рукавах лабиринта увеличилось с $22,0 \pm 4,4$ с до $42,0 \pm 7,2$ с, что на 90% больше, чем у животных, получающих ВН (рис. 1). Животные, получающие ВН и дигидрокверцетин, также более длительно находились в открытых рукавах ПКЛ – время увеличилось с $22,0 \pm 4,4$ с до $32,0 \pm 4,4$ с, что на 45,4% больше, чем у животных из группы контроля (рис. 1). Через 14 суток эксперимента в закрытых рукавах ПКЛ находились: в 94% случаев – крысы, получающие токсическую дозу ВН, в 14% случаев – крысы, получающие ВН с адеметионином, в 69% случаев – животные, получающие ВН с цитофлавином и в 77% случаев – животные, получающие ВН с дигидрокверцетином.

Наиболее выраженные изменения в поведенческой активности крыс регистрировали с 21 суток введения ВН с препаратами коррекции. Так, на 21 сутки эксперимента при введении ВН с адеметионином регистрировали увеличение времени нахождения животных в открытых рукавах с $18,5 \pm 6,2$ с до $98,0 \pm 11,3$ с ($p \leq 0,05$), что на 429% больше, чем у животных получающих ВН (рис. 1). Животные, получающие ВН и цитофлавин, более длительно находились в открытых рукавах (до $90,0 \pm 8,2$ с) в сравнении с животными, получающими только ВН - $18,5 \pm 6,2$ с. ($p \leq 0,05$), что на 386% больше, чем у животных из группы контроля. Животные, получающие ВН и дигидрокверцетин, находились в открытых рукавах лабиринта также более длительно, время пребывания увеличилось с $18,5 \pm 6,2$ с до $87 \pm 9,4$ с ($p \leq 0,05$), что на 370% больше, чем у крыс контрольной группы. На 21 сутки введения препаратов закрытые рукава лабиринта посещали: в 92% случаев – крысы, получающие только ВН, в 17% случаев – крысы, получающие ВН и адеметионин, в 45,5% случаев – крысы, получающие ВН с цитофлавином, и в 37% случаев – крысы, получающие ВН и дигидрокверцетин.

На 28 сутки исследования длительность пребывания в открытых рукавах в группе животных, получающих ВН и адеметионин, увеличилась с $15,0 \pm 2,5$ с до $150 \pm 23,2$ с ($p \leq 0,05$), (рис. 1), что в 10 раз больше в сравнении с группой контроля. У животных, получающих ВН и цитофлавин, время нахождения в открытых рукавах лабиринта увеличилось с $15,0 \pm 2,5$ с до $137 \pm 42,3$ с ($p \leq 0,05$), (рис. 1), что в 9 раз больше в сравнении с контролем. У крыс, получающих ВН и дигидрокверцетин, длительность нахождения в открытых рукавах установки увеличилась с $15,0 \pm 2,5$ с до $142 \pm 34,4$ с ($p \leq 0,05$) (рис. 1), что в 9,5 раз больше в сравнении с животными, получающими ВН в токсической дозе. На 28 сутки животные, получающие только ВН, в основном находились в закрытых рукавах (в 93% случаев). Животные, получающие ВН с адеметионином, в закрытых рукавах находились в 12% случаев, получающие ВН с цитофлавином посещали закрытые рукава в 16% случаев и на фоне ВН и коррекции дигидрокверцетином животные в 9% случаев находились в закрытых рукавах.

Чем более длительно вводили препараты коррекции, тем чаще и длительнее крысы посещали центр установки. Так, при введении ВН с адеметионином на 7 сутки исследования длительность центровых посещений увеличилась с $11,4 \pm 3,2$ с до $12,8 \pm 2,7$ с, что на 12% больше в сравнении с крысами, получающими только ВН. В группе животных, получающих ВН с цитофлавином, длительность нахождения в центре ПКЛ увеличилась с $11,4 \pm 3,2$ с до $12,6 \pm 5,5$ с, что на 10,5% больше в сравнении с группой контроля. У животных, получающих ВН с дигидрокверцетином, длительность нахождения в центре увеличилась с $11,4 \pm 3,2$ с до $11,8 \pm 4,4$, что на 3,5% больше в сравнении с группой контроля.

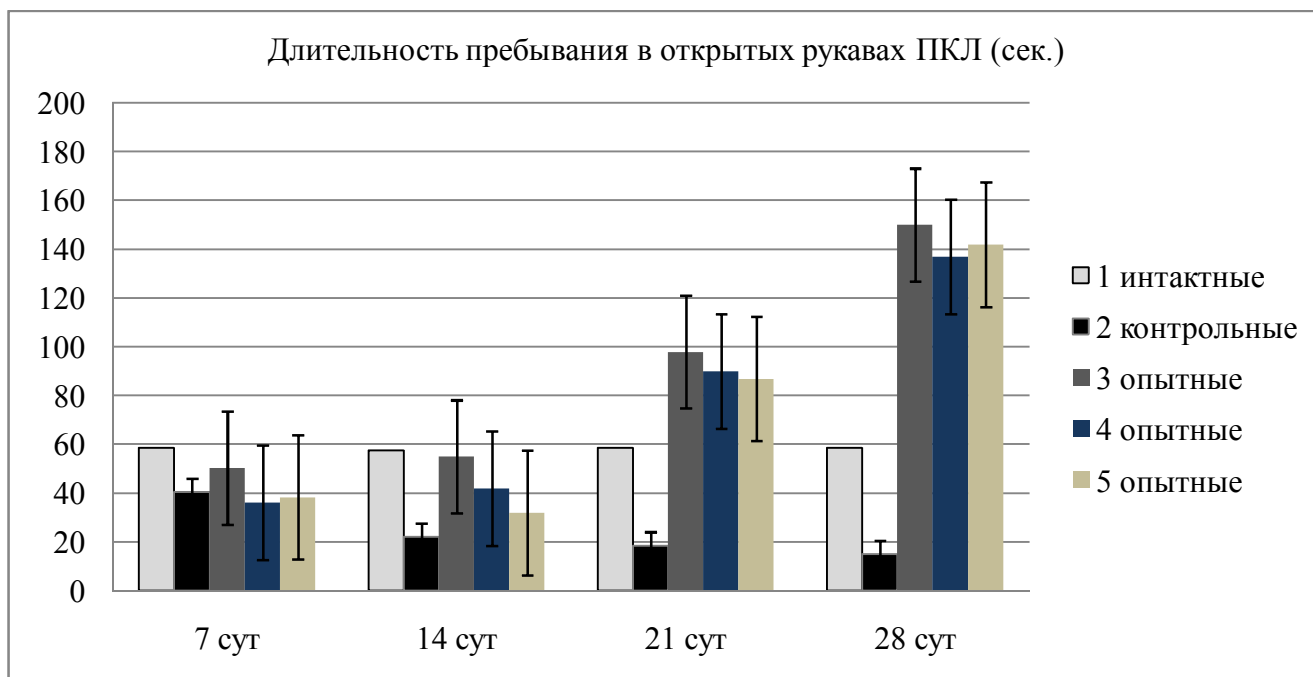


Рис. 1. Влияние адеметионина, цитофлавина, дигидрокверцетина на показатели поведенческой активности беспородных крыс в тесте ПКЛ, подвергнутых воздействию ВН (600 мг/кг)

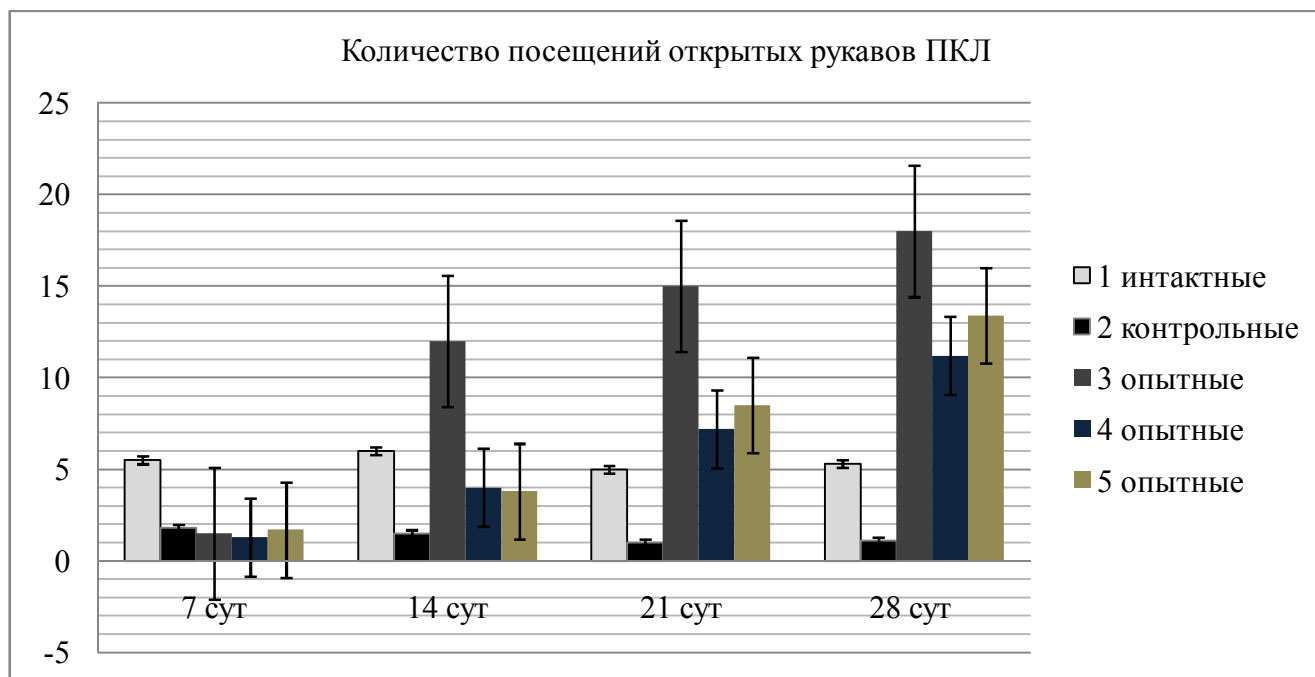


Рис. 2. Влияние адеметионина, цитофлавина, дигидрокверцетина на показатели поведенческой активности беспородных крыс в тесте ПКЛ, подвергнутых воздействию ВН (600 мг/кг)

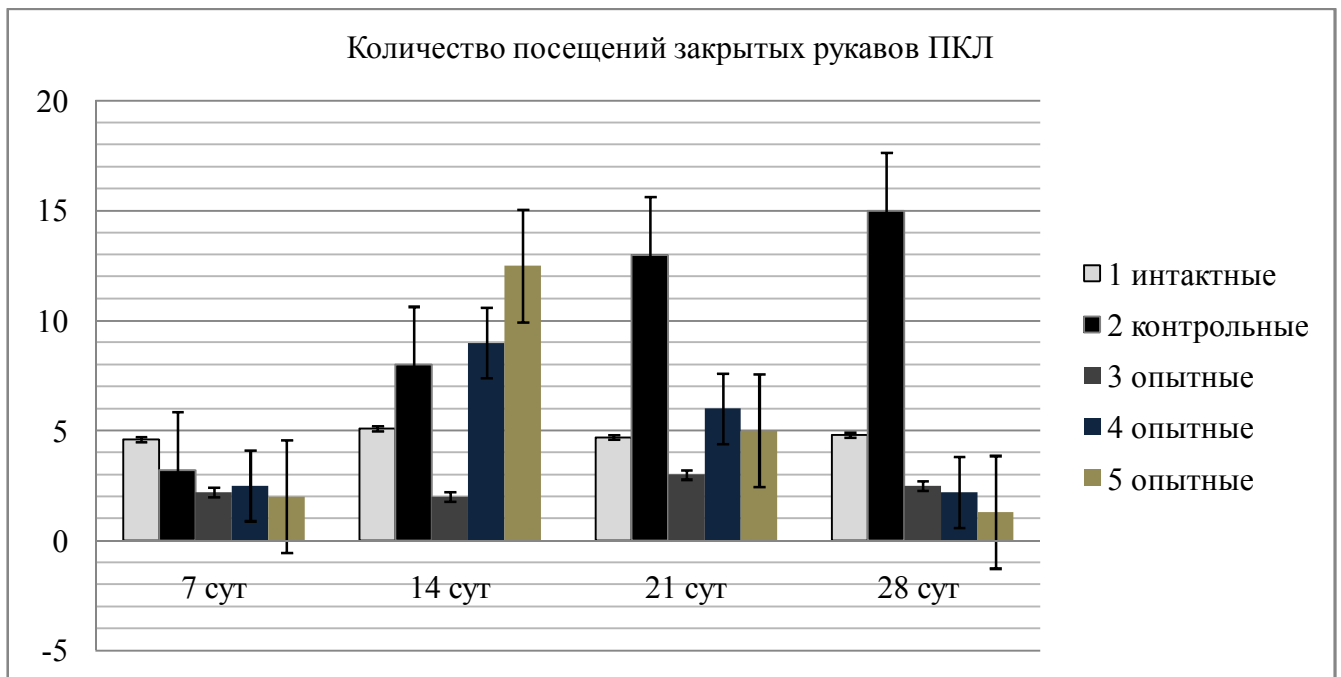


Рис. 3. Влияние адеметионина, цитофлавина, дигидрокверцетина на показатели поведенческой активности беспородных крыс в тесте ПКЛ, подвергнутых воздействию ВН (600 мг/кг)

По данным литературы адеметионин является основным донатором метильных групп в головном мозге [9]. Опосредованное адеметионином транسمетилирование играет ключевую роль в синтезе/инактивации в центральной нервной системе нейромедиаторов – норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, гистамина [9]. В настоящее время большинство исследователей считают, что антидепрессивный эффект адеметионина обусловлен его влиянием на метаболизм нейротрансмиттеров, текучесть мембран нервных клеток и активность рецепторов [11, 12, 13]. Связь адеметионина с настроением и его антидепрессивный эффект подтверждаются рядом исследований [11].

Так, у пациентов с депрессией Т. Bottiglieri и соавторы (1990) регистрировали снижение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости. В другом исследовании Т. Bottiglieri и соавторов (1990) у пациентов с депрессией также выявлено снижение активности фермента адеметионинсинтетаза. И, наоборот, в исследовании К.М. Bell и соавторов (1994) описана положительная корреляция между повышением концентрации адеметионина в плазме крови и уменьшением выраженности симптомов депрессии в ответ на терапию адеметионином. Субъективно действие препарата при депрессиях характеризуется нормализацией мышечного тонуса, повышением активности, улучшением переносимости нагрузок, восстановлением способности испытывать удовольствие [12].

Адеметионин, являясь донатором метильной группы, принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран клеток и их поляризацию. Все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на $\frac{2}{3}$ (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатидилхолином. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем [13].

Метилирование, в котором одну из ключевых ролей играет адеметионин, имеет важное значение в стабилизации миелина, что ведет к образованию более стабильной миелиновой оболочки [12]. Нарушения процесса адеметионин-зависимого метилирования могут вызывать метаболические и структурные изменения, имеющие серьезные функциональные последствия для ЦНС. Снижение уровня адеметионина уменьшает доступность фолиатных коферментов, необходимых для клеточного биосинтеза ДНК и РНК в нейронах. В результате этого недостаток новосинтезированных нуклеиновых кислот замедляет регенерацию нерв-

ных клеток. Поэтому дефекты метаболизма метильных групп могут быть одной из основных причин демиелинизации и нарушения регенерации аксонов [12]. Адеметионин также служит предшественником тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Наряду с глутатионом таурин играет важную роль в детоксицирующей функции.

Адеметионин участвует в продукции мощного антиоксиданта — глутатиона. Адеметионин увеличивает концентрацию глутатиона в печеночной ткани, восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану. В эксперименте на животных адеметионин способствовал снижению экспрессии фактора некроза опухоли и других медиаторов воспаления, при активном влиянии которых усиливаются воспаление и фиброз печени [12,14].

Адеметионин обладает антинейротоксической активностью. Цистеин, источником которого является адеметионин, — биологический предшественник таурина и глутатиона, двух мощных антиоксидантных агентов. Кроме того, таурин участвует как медиатор в некоторых процессах передачи сигнала в нервной системе, а глутатион играет ключевую роль в защите SH-групп белковых молекул, восстановлении перекиси водорода, окислении токсических метаболитов и др. На этих механизмах основана антинейротоксическая активность адеметионина.

Таким образом, сочетание в адеметионине антидепрессивного, детоксикационного, гепатопротекторного, антиоксидантного эффектов способствуют улучшению поведенческой активности у животных, защите печени и защите головного мозга.

Цитофлавин является сбалансированным комплексом из 2 метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и 2 коферментов витаминов (рибофлавин мононуклеотид — витамин В2, никотинамид — витамин РР). Составные компоненты препарата влияют на процессы перекисидации и накопления продуктов радикального характера в крови. Янтарная кислота, рибофлавин в составе цитофлавина, способны за счет своих коферментных свойств увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы и обладают непрямым антиоксидантным действием (восстановление окисленного глутатиона). Входящий в состав никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы. За счет рибоксина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот [15,16]. Определенную роль может играть способность рибоксина подавлять активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода. Поэтому активные компоненты цитофлавина обладают взаимопотенцирующими эффектами, являются индукторами основных метаболических путей в клетках, активаторами энергообразующих процессов, способствующих утилизации свободного кислорода, что, в конечном итоге, способствует снижению интенсивности перекисных процессов.

Таким образом, с учетом полученных результатов у экспериментальных животных, можно констатировать, что антиоксидантная активность цитофлавина превосходит по большинству показателей активность входящих в его состав компонентов — янтарную кислоту, рибоксин, рибофлавин и никотинамид, что свидетельствует о целесообразности применения комбинированного сукцинатсодержащего препарата цитофлавин, улучшающего окислительный метаболизм, стабилизирующего процессы липоперекисидации, оказывающего анаболическое действие, что способствует улучшению поведенческой активности у животных.

Многочисленными исследованиями установлено что дигидрохверцетин оказывает антиоксидантное, иммуномодулирующее, мембранопротекторное, и противовоспалительное действие [17, 18, 19, 20]. По результатам биохимических исследований дигидрохверцетин проявляет антиоксидантный эффект, что проявлялось снижением в сыворотке крови крыс диеновых конъюгатов на 28,2% и малонового диальдегида на 18%. Дополнительное поступление в организм животных дигидрохверцетина, по-видимому, позволяет уменьшить расходование основного компонента антиоксидантной защиты организма витамина Е. В сыворотке крови животных, получавших дигидрохверцетин, уровень витамина Е увеличивался. Малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты являются конечными продуктами перекисного

окисления липидов, токсичными для организма, поэтому их снижение в сыворотке крови свидетельствует о коррекции дигидрохверцетином биохимических проявлений окислительного стресса. Дигидрохверцетин оказывает синергетическое действие в отношении аскорбиновой кислоты и, что особенно важно, мембранного антиоксиданта – витамина Е, способствуя (особенно в комбинации с аскорбиновой кислотой), регенерации активной формы витамина Е и предотвращая образование токоферилхинона.

Дигидрохверцетин способствует регуляции чрезмерно активной иммунной системы, путем снижения уровня фактора-альфа некроза опухоли, интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6. Дигидрохверцетин способствует уменьшению повреждающего действия пероксида (H_2O_2).

Дигидрохверцетин оказывает капилляропротективное действие, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, улучшает микроциркуляцию, способствует ингибированию действия ферментов гиалуронидазы и коллагеназы, которые разрыхляют соединительную ткань стенок кровеносных сосудов и других систем, но активирует пролингидроксилазу, способствующую "созреванию" коллагена, таким образом, поддерживая прочность, эластичность и нормализацию проницаемости сосудистой стенки, улучшает микроциркуляцию. Повышает объемную скорость мозгового кровотока.

Таким образом, благодаря сочетанию у дигидрохверцетина антиоксидантного, ангиопротекторного, гипохолестеринемического и антилипогеназного действия, дигидрохверцетин можно использовать в качестве средства, уменьшающего токсические влияния ВН на гепатоциты, нейроны головного мозга, тем самым улучшая поведенческую активность у животных.

Выводы по тесту «Открытое поле»:

1. Установлен защитный эффект адеметионина, цитофлавина, дигидрохверцетина при нарушении поведенческих реакций, вызванных введением токсических доз вальпроата натрия: на протяжении 28 суток наблюдения происходило постепенное восстановление нарушенной горизонтальной активности (увеличение количества посещаемых квадратов и выходов в центр установки); увеличение вертикальной активности (увеличение количества свободных стоек); возобновление исследовательской активности (норковый рефлекс) – крысы чаще заглядывали в отверстия (норки) установки; и нормализацией эмоциональной активности груминговые реакции (вылизывание шерсти, умывание морды, почесывание) активировались, количество болюсов–дефекаций уменьшалось.
2. Показано, что протекторное действие цитофлавина наиболее выражено в первые 14 суток исследования, адеметионин в основном оказывает защитный эффект с 14 по 28 сутки, дигидрохверцетин нормализует поведенческие реакции животных в течении всего времени наблюдения.
3. Саногенетические свойства в большей степени выражены у адеметионина и цитофлавина и менее выражены у дигидрохверцетина.

Выводы по тесту «Приподнятый крестообразный лабиринт»:

1. Исследование поведения животных в установке «приподнятый крестообразный лабиринт» также свидетельствует о выраженных защитных свойствах адеметионина, цитофлавина, дигидрохверцетина у животных, получавших вальпроат натрия в токсической дозе. Восстанавливалась длительность пребывания животных в открытых рукавах, и увеличивалось количество посещений открытых рукавов. Применение препаратов коррекции приводило к тому, что крысы чаще посещали центр «приподнятого крестообразного лабиринта» и больше времени находились в центре установки, чем в закрытых рукавах лабиринта.
2. Наиболее выраженной степенью протекторного эффекта обладает адеметионин, затем следует цитофлавин, далее - дигидрохверцетин.

Литература:

1. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А., Зырянов С.К., Тищенко

- кова И.Ф. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. 15. 11-20.
2. Побочные эффекты антиэпилептической терапии / под ред. О.А. Пылаева, К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина. М.ГРАНАТ. 2016. 232 с.
 3. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Тищенко И.Ф., Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в реальной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. 3. 6-16.
 4. Cramer J.A., Steinborn B., Striano P., Hlinkova L., Bergmann A., Bacos I., Baukens C., Buyle S. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2011 Jul. 124 (1). 13-21.
 5. Астахова, А.В., Переверзев А.П., Лепяхин В.К. Анализ назначений лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции (off-label) в Российской Федерации на основе базы данных АИС «Росздравнадзор». Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2011. 2. 8-13.
 6. Nevitt S.J., Sudell M., Weston J., Tudur Smith C., Marson A.G. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network metaanalysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Jun 29. 572-573.
 7. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений. Современные проблемы науки и образования. 2015. 5. 1-9.
 8. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. Бюллетень сибирской медицины. 2008. 4. 2008. 111-119.
 9. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. РМЖ. 2010. 18 (13). 800–806.
 10. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов. Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2011. 231 с.
 11. Nahas R., Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can. Fam. Physician.* 2011. 57 (6). 659–663.
 12. Губергриц Н.Б., Фоменко П. Г., Голубова А. А., Лукашевич Г. М., Беляева Н. В., Агибалов А. Н. «Роковая цепочка» и адеметионин. Современная гастроэнтерология. 2014. 4. 106-120.
 13. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. Российский медицинский вестник. 2010. 18 (3). 800–805
 14. Feld J.J., Modi A.A., Eldiwany R., Rotman Y., Thomas E., Ahlenstiel G., Liang T.J. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology.* 2011. 140 (3). 830–839.
 15. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. 4. 18-22.
 16. Доровских В.А., Ли О.Н., Симонова Н.В., Доровских В.Ю., Штарберг М.А., Ландышев С.Ю., Мишук В.П., Савинова Т.А. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов перекисидации в условиях холодового воздействия. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. 50. 56-61.
 17. Роговский, В.С. Антигипертензивная и нейропротекторная активность кверцетина и его производных. Экспериментальная и клиническая Фармакология. 2012. 9. 37-41.
 18. Rogovsky V.S., Rosenfeld M.A., Leonova V.B., Konstantinova M.L., Razumovsky S.D., Matyoshin A.I., Shimanovsky N.L. Dihydroquercetin Inhibits Ozone Oxidation of Fibrinogen. *New Steps in Physical Chemistry, Chemical Physics and Biochemical Physics.* 2012 March. 151-158.
 19. Накусов Т.Т. Влияние кверцетина и дигидрокверцетина на свободнорадикальные процессы в разных органах и тканях крыс при гипоксической гипоксии [диссертация ...канд.

биол. наук]. М.: ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 2010.

20. Конкина И.Г., Грабовский С.А., Муринов Ю.И., Кабальнова Н.Н. Сравнительная оценка реакционной способности кверцетина и дигидрокверцетина по отношению к пероксильным радикалам. Химия растительного сырья. 2011. 3. 207-208.

References:

1. Vlasov P.N., Orechova N.V., Antonuk M.V., Filatova N.V., Shneider N.A., Dmitrekno D. V., Zobova S.N., Poverennova I. E., Iakunina A. V., Kalinin V.A., Zyrianov S.K., Tishenkova I.F. The effectiveness and safety of valproate acid drugs with a controlled release of an active agent in adults in a real clinical practice in accordance with the pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2017. 15. 11-20. In Russian.
2. Pylayev O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. editors. *Pobochnye efekty antiepilepticheskoy terapii*. Moscow. GRANAT. 2016. In Russian.
3. Belousov Yu.B., Leonova M.V., Shteynberg L.L., Tishchenkova I.F., Sokolov A.V. The therapeutic drug monitoring of anticonvulsants in real practice *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya*. 2013. 3. 6-16. In Russian.
4. Cramer J.A., Steinborn B., Striano P., Hlinkova L., Bergmann A., Bacos I., Baukens C., Buyle S. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2011 Jul. 124 (1). 13-21.
5. Astakhova A.V., Pereverzev A.P., Lepakhin V.K. The analysis of drug prescription with the violation of instruction (off-label) in Russia on the database of AIS «Roszdravnadzor». *Bezopasnost lekarstv i farmakonadzor*. 2011. 2. 8-13. In Russian.
6. Nevitt S.J., Sudell M., Weston J., Tudur Smith C., Marson A.G. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network metaanalysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017 Jun 29. 572-573.
7. Dmitrenko D.V., Shnyder N.A., Govorina Yu.B. Genetic features of valproate metabolism as a risk factor of adverse drug events. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015. 5.1-9. In Russian.
8. Shnyder N.A., Dmitrenko D.V., Pilyugina M.S. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs. *Byulleten sibirskoy meditsiny*. 2008. 4. 2008. 111-119. In Russian.
9. Podymova S.D. Ademetionine: pharmacological effects and clinical drug application. *RMZh*. 2010. 18 (13). 800–806. In Russian.
10. Babkin V.A., Ostroukhova L.A., Trofimova N.N. *Biomassa listvennitsy: ot khimicheskogo sostava do innovatsionnykh produktov*. Novosibirsk. Izdatelstvo SO RAN. 2011. In Russian.
11. Nahas R., Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can. Fam. Physician*. 2011. 57 (6). 659–663.
12. Gubergrits N.B., Fomenko P. G., Golubova A. A., Lukashevich G. M., Belyayeva N. V., Agibaev A. N. "The fatal chain" and ademetionine. *Sovremennaya gastroenterologiya*. 2014. 4. 106-120. In Russian.
13. Podymova S.D. Ademetionin: pharmacological effects and drug clinical use. *Rossiyskiy meditsinskiy vestnik*. 2010. 18 (3). 800–805. In Russian.
14. Feld J.J., Modi A.A., Eldiwany R., Rotman Y., Thomas E., Ahlenstiel G., Liang T.J. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology*. 2011. 140 (3). 830–839.
15. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Shtarberg M.A. The comparative effectiveness of cytoflavinum and its components under the oxidative stress in the experiment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017. 4. 18-22. In Russian.
16. Dorovskikh V.A., Li O.N., Simonova N.V., Dorovskikh V.Yu., Shtarberg M.A., Landyshev S.Yu., Mishuk V.P., Savinova T.A. The effect of succinate-containing drugs on the intensity of peroxidation processes under cold conditions. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013. 50. 56-61. In Russian.

17. Rogovskiy B.C. Antihypertensive and neuroprotective activity of quercetine and its derivatives. Eksperimentalnaya i klinicheskaya Farmakologiya. 2012. 9. 37-41. In Russian.
18. Rogovsky V.S., Rosenfeld M.A., Leonova V.B., Konstantinova M.L., Razumovsky S.D., Matyoshin A.I., Shimanovsky N.L. Dihydroquercetin Inhibits Ozone Oxidation of Fibrinogen. New Steps in Physical Chemistry, Chemical Physics and Biochemical Physics. 2012 March. 151-158.
19. Nakusov T.T. Vliyaniye kvvertsetina i digidrokvvertsetina na svobodnoradikalnyye protsessy v raznykh organakh i tkanyakh krys pri gipoksicheskoy gipoksii [dissertation]. «Kabardino-Balkarskiy gosudarstvennyy universitet im. Kh.M. Berbekova». 2010. In Russian.
20. Konkina I.G., Grabovskiy S.A., Murinov Yu.I., Kabalnova N.N. The comparative assessment of quercetine and dihydroquercetine reactivity in relation to peroxy radicals. Khimiya rastitelnogo syria. 2011. 3. 207-208. In Russian.