

# НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО СПИРО[ИНДОЛ-3,1'-ПИРРОЛ[3,4-С]ПИРРОЛА]

УДК 615.21

© **О. В. Ходаковская<sup>1</sup>, Д. В. Евдокимов<sup>2</sup>, С. Ю. Штрыголь<sup>3</sup>, И. И. Абрамец<sup>2</sup>, Л. Б. Браверман<sup>1</sup>, А. А. Ходаковский<sup>1</sup>, Р. Г. Редькин<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Винницкий национальный университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница;

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины;

<sup>3</sup>Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков

## Ключевые слова:

спиро[индол-3,1'-пиррол[3,4-с]пиррол]; постсинаптические потенциалы; гиппокамп; нейротоксичность; крысы.

## Резюме

На срезах гиппокампа крыс исследованы по влиянию на амплитуду постсинаптических потенциалов пирамидных нейронов механизмы нейропротекторного эффекта производного спиро[индол-3,1'-пиррол[3,4-с]пиррола] (шифр R-86). *In vitro* R-86 ослабляет ответы на активацию НМДА-рецепторов и повреждение, вызванное перекисью водорода, но не активно при аноксии и нейрогликопении. При системном введении R-86 проявляет слабый эффект при аноксии и нейрогликопении, уменьшает стероидную нейротоксичность.

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых препаратов, обладающих достаточно высокой терапевтической активностью при повреждениях головного мозга, является актуальной задачей в связи с широким распространением сосудистых заболеваний, ведущих к нарушениям мозгового кровообращения. Наиболее часто встречается ишемический инсульт [4]. В доклинических исследованиях у одного из производных спиро [индол-3,1'-пиррол [3,4-с]пиррола] — 5'- (4-метилфенил)-3'- [2-(метилтио)этил]-3а',6а'-дигидро-2'Н-спиро [индол-3,1'-пирроло[3,4-с]пиррол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-триона (лабораторный шифр R-86), синтезированного в Национальном фармацевтическом университете к. фарм.н. Р.Г.Редькиным, выявлена достаточно высокая антигипоксическая и антиишемическая активность, а также способность уменьшать неврологический дефицит у животных в условиях модельного ишемического инсульта в дозе 10 мг/кг [2, 3]. Достаточно полно исследованы механизмы нейропротекторного действия указанного вещества главным образом на системном уровне. Клеточные и субклеточные аспекты механизма действия фармакологического вещества R-86 изучены недостаточно. С целью их выяснения в настоящей

работе предпринята попытка выяснить влияние вещества R-86 на популяционные возбуждающие постсинаптические потенциалы пирамидных нейронов (пВПСП) области СА1 гиппокампа крыс, обладающих высокой чувствительностью к гипоксии, при повреждениях срезов мозга, вызываемых эксайтотоксическим влиянием N-метил-D-аспартата (НМДА), аноксии с нейрогликопенией, оксидативно-го стресса и дексаметазона.

## МЕТОДИКА

Электрофизиологические исследования выполнены на срезах дорсального гиппокампа. Детали метода изложены ранее [1]. Крыс наркотизировали кетаминем (50 мг/кг внутривенно). По достижению наркоза животных декапитировали, из черепа извлекали головной мозг, который охлаждали раствором для препарирования, имеющим температуру 4–6 °С. Выделяли дорсальный гиппокамп. Срезы толщиной 400 мкм готовили с помощью вибратора в ванночке, заполненной охлажденным раствором для препарирования. Далее из поперечных срезов мозга выделяли гиппокамп; срезы указанной структуры помещали в инкубационную камеру, где их перфузировали раствором Кребса следующего ионного состава (в мМ): NaCl — 124, KCl — 3; K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,25; NaHCO<sub>3</sub> — 26, CaCl<sub>2</sub> — 2, MgSO<sub>4</sub> — 1, глюкоза — 10. К раствору добавляли диметилсульфоксид (ДМСО) в виде 0,1%-го раствора из расчета 0,5 мл на 50 мл, что обеспечивало растворимость вещества R-86.

Раствор Кребса в инкубационной камере постоянно насыщали карбогеном, поддерживали температуру 25 °С, скорость протока 2 мл/мин. Через 90 мин инкубации один из срезов помещали в рабочую камеру объемом 0,5 мл, где перфузировали насыщенным карбогеном раствором Кребса при температуре 28 °С со скоростью 2 мл/мин. В срезах гиппокампа регистрировали пВПСП пирамидных нейронов области СА1, вызываемые электрической стимуляцией коллатералей Шаффера. Стимуляцию синаптических входов осуществляли с помощью bipolarного нихромового электрода прямоугольными

импульсами тока длительностью 0,1 мс. После стабилизации амплитуды пВПСП строили график ее зависимости от интенсивности пресинаптической стимуляции.

Дальнейшие исследования проводили с пВПСП, амплитуда которых составляла 80–90% от максимальной. Для анализа НМДА-компонента пВПСП пирамидных нейронов срезы коры перфузировали раствором Кребса со сниженной до 0,2 мМ концентрацией  $Mg^{2+}$  и добавлением 10 мкМ блокатора АМРА-рецепторов — 6,7-динитрохиноксалин-2,3-диона, 50 мкМ неконкурентного блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов пикротоксина и 1 мкМ ко-агониста НМДА-рецепторов глицина. Синаптическую пластичность изучали в условиях воспроизведения длительной потенциации синаптической передачи. Для этого коллатерали Шаффера подвергали высокочастотной (100 Гц, 1 с) стимуляции, после чего регистрировали изменения амплитуды пВПСП каждые 5 мин.

Эксайтотоксическое действие НМДА исследовали по методу Liu Y. et al. [12], воздействуя на срезы гиппокампа 50 мкМ НМДА в присутствии 1 мкМ глицина в течение 15 мин. Затем срезы переносили в инкубационную камеру, добавляя в опытной группе к раствору Кребса вещество R-86, растворенное в ДМСО, в концентрации 100 мкМ. Эта концентрация близка к создаваемой при системном введении вещества R-86 в церебропротекторной дозе 10 мг/кг. Электрофизиологические исследования проводили через 1 ч после прекращения действия НМДА.

Аноксию и нейрогликопению моделировали по методу Tian G., Baker A. J. [14], помещая срезы на 15 мин при температуре 30 °С в камеру с атмосферой азота в раствор Кребса, где глюкоза замещена эквивалентным количеством маннита. Затем срезы переносили в инкубационную камеру в аэрируемый раствор Кребса, содержащий вещество R-86 для опытной группы. В электрофизиологические исследования срезы брали через 1 час после прекращения процедуры аноксии и нейрогликопении. Оксидативный стресс моделировали по методу de Almeida L. M. et al. [6], для чего на срезы воздействовали перекисью водорода в концентрации 1 мМ в течение 30 мин, затем переносили их в инкубационную камеру и через 1 ч брали в исследования. В опытной группе к раствору Кребса добавляли вещество R-86. Влияние R-86 на глюкокортикоидную нейротоксичность изучали по методу Haynes L. E. et al. [9]. Для этого крысам внутрибрюшинно вводили токсическую дозу (20 мг/кг) агониста глюкокортикоидных рецепторов дексаметазона. R-86 в дозе 10 мг/кг вводили внутрибрюшинно дважды — сразу и через 12 ч после дексаметазона. Через 24 ч после введения дексаметазона крыс декапитировали и готовили срезы гиппокампа для электрофизиологических исследований.

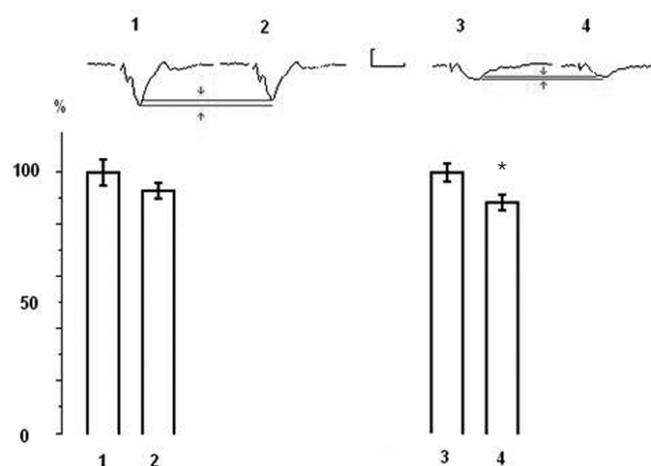
Поскольку основная биофизическая функция нейронов — генерация постсинаптических потенциалов и потенциалов действия, наиболее ранними проявлениями повреждения является необратимое (иногда прогрессирующее) снижение амплитуд пВПСП пирамидных нейронов области СА1. Менее выраженное снижение амплитуд пВПСП на фоне воздействия R-86 в условиях повреждающих процедур рассматривали как маркер нейропротекторного действия. Каждая серия опытов выполнена на 5–12 срезах гиппокампа, взятых у 3–5 различных крыс.

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Воздействие на срезы гиппокампа вещества R-86 в концентрации 100 мкМ, которая с учетом молекулярной массы вещества соответствует системно вводимой дозе 10 мг/кг, вызывало недостоверную тенденцию (~13%;  $p > 0,05$ ) к снижению амплитуды субмаксимальных пВПСП пирамидных нейронов области СА1 гиппокампа (рис. 1, слева). В то же время в концентрации 100 мкМ вещество R-86 вызывало статистически значимое снижение (~23%;  $p = 0,001$ ) амплитуды фармакологически изолированного НМДА-компонента пВПСП (рис. 1, справа).

Эти данные указывают, что веществу R-86 присуща умеренно выраженная активность антагониста НМДА-рецепторов, что подтверждается данными, представленными в таблице 1. Действительно, вещество R-86 в концентрации 100 мкМ ослабляло вызываемое воздействием НМДА эксайтотоксическое повреждение пирамидных нейронов области



■ Рисунок 1. Изменения амплитуд пВПСП пирамидных нейронов области СА1 (слева) и их НМДА-компонентов (справа) при воздействии на срезы гиппокампа вещества R-86. Вверху представлены образцы синаптических потенциалов, усредненные по 10 измерениям: исходные (1, 3) и в присутствии вещества R-86 (2, 4). пВПСП — популяционные возбуждающие постсинаптические потенциалы. Калибровка: 1 мВ, 10 (1 и 2) и 20 (3 и 4) мс. \* —  $p < 0,05$  по отношению к исходным показателям

■ **Таблица 1. Влияние вещества R-86 на повреждение пирамидных нейронов области CA1 различного генеза в исследованиях на срезах гиппокампа крыс**

Применяемые воздействия	Амплитуда субмаксимальных пВПСП в %		
	Исходная	После воздействия	После воздействия на фоне вещества R-86 (100 мкМ)
НМДА 50 мкМ (15 мин)	100	46,2±4,2 *	64,6±2,3 * #
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 1 мМ (30 мин)	100	53,6±4,9 *	85,0±6,3 * #
Аноксия с нейрогликопенией при 30 °С (15 мин)	100	9,8±3,8 *	18,3±3,4 *

пВПСП — популяционные возбуждающие постсинаптические потенциалы; \* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю; # —  $p < 0,05$  по отношению к применяемому воздействию

CA1 гиппокампа. Так, через 1 час после прекращения действия НМДА на срезы гиппокампа амплитуда пВПСП снижалась до 46 % от исходной; в то же время при аппликации на срезы гиппокампа вещества R-86 в течение часового периода после прекращения действия НМДА эксайтотоксическое действие аминокислоты ослаблялось ( $p=0,0048$ ) на 20 % (табл. 1).

Помимо умеренно выраженной способности ослаблять эксайтотоксическое повреждение пирамидных нейронов, вещество R-86 обладает отчетливой антиоксидантной активностью (табл. 1). Воздействие на срезы гиппокампа H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в концентрации 1 мМ в течение 30 мин вызывало повреждение нейронов, которое проявлялось снижением амплитуд пВПСП до 53 % от контрольных величин. Это повреждение существенно ослаблялось веществом R-86, используемым в концентрации 100 мкМ, на что указывает увеличение амплитуд пВПСП до 85 % ( $p=0,004$ ).

Наиболее жесткое повреждение пирамидных нейронов области CA1 вызывает длительно в течение 15 мин при 30 °С процедура аноксии и нейрогликопении, воспроизводящая *in vitro* метаболические нарушения при ишемическом инсульте. В этих условиях амплитуда пВПСП исследуемых нейронов катастрофически снижалась до 10 % от исходной (табл. 1). Добавление в омывающий срезы гиппокампа оксигенированный содержащий глюкозу раствор Кребса вещества R-86 вызывало недостоверную ( $p > 0,05$ ) тенденцию к увеличению амплитуды пВПСП (табл. 1). Следовательно, в этих условиях вещество R-86 не проявляет нейропротекторное действие.

Системное введение вещества R-86 в дозе 10 мг/кг дважды с интервалом 12 часов перед электрофизиологическими исследованиями позволило выявить умеренную нейропротекторную активность в условиях аноксического повреждения гиппокампа. Как следует из таблицы 2, в этих условиях амплитуда пВПСП пирамидных нейронов увеличивалась до 28 % по сравнению с 11 % у животных, которым вводили растворитель ( $p=0,027$ ).

В ранее проведенных исследованиях установлено, что вызываемое окклюзией сонных артерий у крыс острое нарушение мозгового кровообращения сопровождается ростом уровня глюкокортикоидов в мозге, которые усиливают процесс апоптотической гибели нейронов, а вещество R-86 значительно снижает их содержание в крови, оттекающей от головного мозга [3, 12]. Вызываемое высокими концентрациями глюкокортикоидов повреждение нейронов гиппокампа — твердо установленный факт. Действительно, введение крысам синтетического агониста глюкокортикоидных рецепторов дексаметазона вызывало отчетливое повреждение пирамидных нейронов области CA1, которое проявлялось снижением амплитуды пВПСП на 82 % (табл. 2). Если же крысам одновременно с дексаметазоном и в последующем с интервалом 12 ч вводили вещество R-86 в дозе 10 мг/кг, нейротоксическое действие глюкокортикоида существенно уменьшалось — амплитуда пВПСП снижалась лишь на 58 % ( $p=0,0012$ ). Эти данные указывают, что вещество R-86 наряду с угнетением образования глюкокортикоидов способно ослаблять вызываемые кортикостероидами нейротоксические эффекты.

■ **Таблица 2. Влияние вещества R-86 при системном введении на повреждение пирамидных нейронов области CA1 у крыс, вызываемое аноксией/нейрогликопенией и воздействием глюкокортикоида**

Применяемые воздействия	Амплитуда субмаксимальных пВПСП в %		
	Исходная	После воздействия	После воздействия на фоне системного введения вещества R-86 (10 мг/кг)
Аноксия с нейрогликопенией при 30 °С (15 мин)	100	11,2±3,4 *	28,0±2,3 * #
Дексаметазон (20 мг/кг) в/б за 24 часа до опыта	100	17,6±3,9 *	42,0±4,3 * #

пВПСП — популяционные возбуждающие постсинаптические потенциалы; \* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю; # —  $p < 0,05$  по отношению к применяемому воздействию

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты показывают, что оригинальное производное спиро [индол-3,1'-пиррол[3,4-с]пиррола] (вещество R-86) обладает выраженной нейроцитопротекторной активностью, уменьшая в условиях различных повреждающих воздействий степень снижения пВПСП пирамидных нейронов области СА1 гиппокампа крыс. Это согласуется с ранее установленной церебропротекторной активностью вещества R-86 при ишемии головного мозга [2, 3]. В опытах *in vitro* установлено, что при внесении в инкубационную среду, в которой находятся срезы гиппокампа, вещество R-86 уменьшает эксайтотоксичность, вызванную НМДА, и проявляет антиоксидантные свойства в условиях прямого повреждения нейронов перекисью водорода. При профилактическом системном введении вещество R-86 ослабляет повреждение нейронов, вызванное аноксией с нейрогликопенией в срезах гиппокампа, а также высокой дозой системно вводимого дексаметазона.

Можно полагать, что умеренная активность вещества R-86 как антагониста нейрональных НМДА-рецепторов недостаточна для ослабления начального эксайтотоксического повреждения нейронов в условиях аноксии и нейрогликопении, поскольку ишемическое повреждение нейронов имеет НМДА-зависимые и НМДА-независимые компоненты [8]. Однако временной промежуток, использованный нами для восстановления после прекращения действия повреждающей процедуры, очевидно, недостаточен для развития реперфузионных повреждений, ведущим механизмом которых является образование высокоактивных свободных радикалов [5]. Поэтому присущая веществу R-86 антиоксидантная активность не успевала проявить себя.

Почему при системном введении животным вещество R-86, в отличие от его прямого воздействия на срезы гиппокампа, обнаруживает нейропротекторную активность в условиях аноксии и нейрогликопении, остается неясным. Возможно, умеренная нейропротекторная активность вещества R-86 при системном введении обусловлена угнетением дополнительных механизмов, существующих в обычных условиях, но при аноксии усиливающих процессы гибели нейронов. К ним относится глюкокортикоидный механизм регуляции деятельности мозга, который обеспечивает формирование памяти, жизненного опыта и выбор стратегии поведения [11].

Антиглюкокортикоидное действие вещества R-86 при церебральной ишемии, установленное в предыдущих исследованиях [3], может быть обусловлено блокадой стероидных рецепторов либо угнетением процессов трансдукции, индуцированных активацией этих рецепторов. Первая возможность маловероятна, поскольку вещество R-86 осла-

бляет вызываемое дексаметазоном снижение амплитуды пВПСП (табл. 2), но не препятствует развитию нарушений синаптической пластичности. На фоне дексаметазона и вещества R-86 на 30-й мин после высокочастотной стимуляции синаптических входов прирост амплитуды пВПСП практически отсутствовал —  $10,2 \pm 4,4\%$ , тогда как у контрольных крыс, получавших вместо дексаметазона растворитель, он составил  $54,7 \pm 5,1\%$  ( $p=0,002$ ). Нарушение синаптической пластичности в гиппокампе вследствие активации глюкокортикоидных рецепторов — хорошо установленный факт [10].

Что касается процессов трансдукции, приводящих при активации глюкокортикоидных рецепторов к апоптозу нейронов, то их можно выделить как минимум три. Во-первых, усиление эксайтотоксичности из-за усиления высвобождения и угнетения клиренса глутамата [15]. Во-вторых, угнетение экспрессии обладающих естественной нейропротекторной активностью нейротрофинов [13]. В-третьих, усиление продукции свободных радикалов в связи с усилением образования и повышением активности MAO A и MAO B, которые усиливают деградацию моноаминов, приводящую к росту уровня свободных радикалов [7]. Не исключено, что лежащая в основе нейропротекторного действия вещества R-86 антиглюкокортикоидная активность обусловлена как угнетением биосинтеза активных стероидов, так и ослаблением глюкокортикоидной эксайтотоксичности и антиоксидантным действием.

Резюмируя комплекс полученных данных, следует отметить, что оригинальное производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола является перспективным церебропротектором, обладающим антиглутаматной, антиоксидантной и антиглюкокортикоидной активностью.

## ВЫВОДЫ

1. Производное спиро[индол-3,1'-пиррол[3,4-с]пиррола]5'--(4-метилфенил)-3'-[2-(метилтио)этил]-3a',6a'-дигидро-2'-спиро[индол-3,1'-пирроло[3,4-с]пиррол]-2,4',6'-(1H,3'H,5'H)-трион (вещество R-86) обладает выраженной нейроцитопротекторной активностью, уменьшая в условиях различных повреждающих воздействий степень снижения популяционных возбуждающих постсинаптических потенциалов пирамидных нейронов области СА1 гиппокампа крысы, вызванных электростимуляцией коллатералей Шаффера.
2. В механизмах защитного действия вещества R-86 при внесении в инкубационную среду (100 мкМ) принимают участие снижение эксайтотоксичности, вызванной НМДА, и антиоксидантные свойства в условиях прямого повреждения нейронов перекисью водорода.

3. При предварительном введении вещество R-86 (10 мг/кг внутривенно) ослабляет повреждение нейронов, вызванное аноксией с нейрогликопенией в срезах гиппокампа, а также высокой дозой системно вводимого дексаметазона.

## ЛИТЕРАТУРА

- Абрамец И. И., Евдокимов Д. В., Талалаенко А. Н. и др. Центральная глутаматергическая синаптическая передача при поведенческой депрессии у крыс // *Нейронауки: теор. та клін. аспекти.* — 2006. — Т. 2, № 1–2. — С. 22–30.
- Багаурі О. В., Редькін Р. Г., Ходаківський О. А. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спиро-пірроло-2-оксіндола // *Вісник фармації.* — 2013. — № 2 (74). — С. 63–65.
- Петрик И. А., Ходаковская О. В., Штрыголь С. Ю., Ходаковский А. А. Модулирующее действие производного 3,2'-спиро-пірроло-2-оксіндола на формирование стероидной нейротоксичности, кардиоцеребральной дисфункции и течение нейроапоптоза в условиях экспериментального ишемического инсульта // *Врач-аспирант.* — 2014. — № 6 (67). — С. 44–53.
- Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и авторский комитет ESO // *Практична ангіологія.* — 2008. — № 4. — С. 9–23.
- Соболева Е. Л. О возможных путях профилактики реперфузии при критических состояниях // *Сибирский медицинский журнал.* — 2012. — № 1. — С. 13–16.
- de Almeida L. M., Leite M. C., Tomazi A. P. et al. Rosveratrol protects against oxidative injury induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in acute hippocampal slice preparations from Wistar rats // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2008. — Vol. 480, N 1. — P. 27–32.
- Duncan J., Johnson S., Ou X.-M. Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism // *Drug Discov. Therap.* — 2012. — Vol. 6, N 3. — P. 112–122.
- Gaetz M. The neurophysiology of brain injury // *Clin. Neurophysiol.* — 2004. — Vol. 115, N 1. — P. 4–18.
- Haynes L. E., Striffits M. R., Hyde R. E., et al. Dexamethasone induces limited apoptosis and extensive sublethal damage to specific subregion of the striatum and hip-

pocampus; implication for mood disorders // *Neuroscience.* — 2001. — Vol. 104, N 1. — P. 57–69.

- Kim J. J., Diamond D. M. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3, N 4. — P. 453–462.
- de Kloet E. R. Stress in the brain // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 405, N 2. — P. 187–198.
- Liu Y., Wong T. P., Aarts M. et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death in vitro and in vivo // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — N 11, P. 2846–2857.
- Smith M. A., Makino S., Kvetnansky R. et al. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15, N 3. — P. 1768–1777.
- Tian G.-F., Baker A. J. Protective effect of high glucose against ischemia-induced synaptic transmission damage in rat hippocampal slices // *J. Neurophysiol.* — 2002. — Vol. 88, N 2. — P. 236–248.
- Yamamoto B. K., Reagan L. P. The glutamatergic system in neuronal plasticity and vulnerability in mood disorders // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2006. — Vol. 2, N 1. — P. 7–14.

### NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF THE CEREBROPROTECTIVE ACTION OF SPIRO [INDOLE-3,1'-PYRROL [3,4-C] PYRROL] DERIVATIVE

O. V. Khodakovskaya, D. V. Evdokimov, S. Yu. Shtrygol', I. I. Abramets, L. B. Braverman, A. A. Khodakovskiy, R. G. Red'kin

◆ **Summary:** The mechanisms of the neuroprotective effect of 3,2'-spiro-pyrrolo-2-oxindole derivative (code number R-86) were investigated in hippocampal sections of rats by measuring the amplitude of postsynaptic potentials in pyramidal neurons. *In vitro* R-86 reduced the responses to NMDA-receptors activation as well as hydrogen peroxide-induced injury, being not active in anoxia and neuroglycopenia. When systemically administered, R-86 exerted weak effect in anoxia and neuroglycopenia and decreased steroid-induced neurotoxicity.

◆ **Key words:** spiro[indole-3,1'-pyrrol [3,4-c] pyrrol]; postsynaptic potentials; hippocampus; neurotoxicity; rats.

## ◆ Информация об авторах

*Ходаковская Ольга Витальевна* — аспирант кафедры фармакологии. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56. E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru.

*Евдокимов Дмитрий Владимирович* — к. м. н., доцент кафедры фармакологии. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. 83003, Украина, Донецк, проспект Ильича, д. 16. E-mail: evdokimov.dmit@yandex.ru.

*Штрыголь Сергей Юрьевич* — доктор медицинских наук Украины и России, профессор Украины и России, заведующий кафедрой фармакологии. Национальный фармацевтический университет МЗ Украины. 61002, Украина, Харьков, ул. Пушкинская, д. 53. E-mail: shtrygol@mail.ru.

*Абрамец Игорь Игоревич* — д. м. н., профессор кафедры фармакологии. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. 83003, Украина, Донецк, проспект Ильича, д. 16. E-mail: abrametz2009@yandex.ua.

*Браверман Леонид Борисович* — врач-психиатр городского диспансерного отделения Винницкой областной психоневрологической больницы им. акад. А.И. Ющенко. 21100, Винницкая обл., г. Винница, ул. Пирогова, 109. E-mail: leonidbraverman@gmail.com.

*Khodakovskaya Olga Vital'yevna* — PhD-student. Vinnytsa National Medical University named after N.I. Pirogov of Ministry of Healthcare of Ukraine. 21018, Vinnytsa, Pirogov St., 56, Ukraine. E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru.

*Evdokimov Dmitriy Vladimirovich* — candidate of medical science, docent. Donetsk National Medical University named after M. Gorky of Ministry of Healthcare of Ukraine. 83003, Donetsk, prospekt Il'icha, 16, Ukraine. E-mail: evdokimov.dmit@yandex.ru.

*Shtrygol' Sergey Yur'yevich* — doctor of medical science, professor. National University of Pharmacy MPH of Ukraine. 61002, Kharkov, Pushkinskaya St., 53, Ukraine. E-mail: shtrygol@mail.ru.

*Abramets Igor' Igorevich* — doctor of medical science, professor. Donetsk National Medical University named after M. Gorky of Ministry of Healthcare of Ukraine. 83003, Donetsk, prospekt Il'icha, 16, Ukraine. E-mail: abrametz2009@yandex.ua.

*Braverman Leonid Borisovich* — the psychiatrist of city dispensary office of Vinnytsia regional psychoneurological hospital of Akkad. And. I. Yushchenko. 21100, Vinnytsia Region, Vinnytsia, Pirogov St., 109. E-mail: leonidbraverman@gmail.com.

*Ходаковский Алексей Анатольевич* — к. м. н., доцент кафедры фармакологии. Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова. 21018, Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56. E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru.

*Редькин Руслан Григорьевич* — к. фарм. н., доцент кафедры органической химии. Национальный фармацевтический университет МЗ Украины. 61002, Украина, Харьков, ул. Пушкинская, д. 53. E-mail: shtrygol@mail.ru.

*Khodakovskiy Aleksey Anatol'yevich* — candidate of medical science, docent. Vinnytsa National Medical University named after N.I. Pirogov of Ministry of Healthcare of Ukraine. 21018, Vinnytsa, Pirogov St., 56, Ukraine. E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru.

*Red'kin Ruslan Grigor'yevich* — candidate of pharmaceutical science, docent.. National University of Pharmacy MPH of Ukraine. 61002, Kharkov, Pushkinskaya St., 53, Ukraine. E-mail: shtrygol@mail.ru.