

О. Г. Родинський, Т. В. Демченко, О. В. Мозгунов, К. В. Писаревська

## Сучасний погляд на ідею використання гамма-аміномасляної кислоти та її метаболіта для відновлення моторної функції

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), гамма-гідроксимасляна кислота (ГГОМК), периферичні нейропатії, відновлення, ноотропи, травми нервової системи.

З метою вивчення можливостей використання гамма-аміномасляної кислоти та її метаболітів як медичних препаратів за умов пошкодження периферичної нервової системи здійснили огляд спеціалізованої літератури. Розглянули сучасні проблеми відновлення функцій денервованих м'язів і широкий спектр ефектів ГАМК та її метаболітів, що могли б бути корисними в умовах травми. Як природна ендогенна сполука з елементами ноотропної, антигіпоксично-антиоксидантної, органопротективної, анаболічної та антиноцицептивної активності, ГАМК відповідає всім критеріям, поєднання котрих могло б сприяти процесам посттравматичного відновлення. Здатність ГАМК підвищувати концентрацію  $Ca^{2+}$  після травми може впливати на експресію генів, напрям руху конуса росту, а, можливо, й знижувати клітинну загибель від субоптимального цитозольного  $Ca^{2+}$ . Це свідчить про те, що ГАМК має селективність дії щодо пошкодженої структури та може стати доволі перспективним агентом для відновлювальної терапії.

### Современный взгляд на идею использования гамма-аминомасляной кислоты и её метаболита для восстановления моторной функции

А. Г. Родинский, Т. В. Демченко, А. В. Мозгунов, К. В. Писаревская

С целью изучения возможностей использования гамма-аминомасляной кислоты и её метаболитов в качестве медицинских препаратов в условиях повреждения периферической нервной системы провели обзор специализированной литературы. Рассмотрели современные проблемы восстановления функций денервированных мышц и широкий спектр эффектов ГАМК и её метаболитов, которые могли бы быть полезными в условиях травмы. Как естественное эндогенное соединение с элементами ноотропной, антигипоксично-антиоксидантной, органопротективной, анаболической и антиноцицептивной активности, ГАМК соответствует тем критериям, сочетание которых могло бы способствовать процессам посттравматического восстановления. Способность ГАМК повышать концентрацию  $Ca^{2+}$  после травмы может влиять на экспрессию генов, направление движения конуса роста, а, возможно, и снижать клеточную гибель от субоптимального цитозольного  $Ca^{2+}$ . Это свидетельствует о том, что ГАМК имеет селективность действия по отношению к повреждённой структуре и может быть довольно перспективным агентом для восстановительной терапии.

**Ключевые слова:** гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гамма-гидроксимасляная кислота (ГГОМК), периферические нейропатии, восстановление, ноотропы, травмы нервной системы.

*Патология.* – 2015. – №3 (35). – С. 4–9

### The modern view of the idea of gamma-aminobutyric acid and its metabolite use to restore the motor function

A. G. Rodinskij, T. V. Demchenko, A. V. Mozgunov, K. V. Pysarevska

**Aim.** The literature review is devoted to the idea of using gamma-aminobutyric acid and its metabolites as medicines in conditions of peripheral nervous system injury. We examined the modern problems of denervated muscles restoration and a wide range of GABA effects which could be useful in conditions of injury. GABA and its metabolites have elements of nootropic, antihypoxic, organoprotective and anabolic activity. It is obvious that traumas of peripheral nerves lead to degeneration of injured fibers and significant disorders of metabolism at a number of regulatory levels. Regeneration of the nerve and the rate of recovery of muscle activity depend significantly on the level of resistivity of the injured nerve tissue and on possibilities for supply of this tissue by additional energetic reserves. Under the above-mentioned conditions, disorders are determined, to a significant extent, by the development of hypoxia. This is why elucidation of the phenomenology and mechanisms of action of GABA and its metabolites (agent are having, as was mentioned above, protective and antihypoxic properties) on the nerve/muscle apparatus and its links under conditions of traumatization of a large nerve is urgent. GABA and its metabolites have an antinociceptive activity which helps not only in inhibition of central and spinal neurons, but also helps to decrease pain sensitivity of patient after traumatic neuropathy to forming of motivation to recovery rehabilitation. Besides above mentioned, the ability of GABA to increase concentration of  $Ca^{2+}$  after injury was discussed. This ability may affect the expression of genes, the direction of the growth cone, and, perhaps, reduce cell death.

**Conclusion.** This indicates that the GABA has a selectivity of action to the damaged structure and can be prospective agent for regenerative therapy.

**Key words:** gamma-Aminobutyric Acid (GABA), gamma-Hydroxybutyric Acid (GHBA), Peripheral Neuropathies, Recovery of Function, Nootropic Agents, Nervous System Injuries.

*Pathologia.* 2015; №3 (35): 4–9

Відновлення моторної функції в постраждалих унаслідок травматичних ушкоджень периферичної нервової системи (ПНС) є глобальною медико-соціальною проблемою [1–5], від її вирішення залежить

не тільки втримання працездатних сил на різних видах виробництва, але і якість життя людей, які постраждали. В основі цієї проблеми – розвиток посттравматичної невротії та важкі розлади руху, котрі нерідко супро-

воджуються набуттям інвалідності [6,7,8].

Особливість проблеми відновлення функцій денервованих м'язів у тому, що цей процес є доволі тривалим, оскільки залежить від багатьох причин, зокрема від швидкості регенерації нервових волокон, ремодельовання рефлекторних дуг сегментарних рефлексів, а також від нормалізації порушених метаболічних процесів у ушкоджених ланках системи управління рухами [7], тому функціональні результати після первинного відновлення ПН не завжди бувають задовільними [5, 9].

Ступінь функціонального відновлення кінцівки у людини не завжди відповідає неврологічному відновленню. У 21% випадків високого ступеня неврологічного відновлення (відновлення провідності нерва), функція кінцівки виявляється порушеною через больовий синдром, трофічні виразки, вторинні зміни м'язово-суглобового і сухожильного апарату.

Адже травма периферичного нерва призводить до порушення проведення аферентних та еферентних імпульсів унаслідок пошкодження аксону та мієліну нервового волокна, а патогенетичну основу пошкодження нервового волокна становить ішемія [10], котра слугує стартовим сигналом запуску каскаду біохімічних «помилки» [7,11,12], що призводять до формування структурних та функціональних порушень [13]. У сучасному науковому світі велика увага приділяється дослідженням, котрі присвячені пошуку біологічно-активних речовин, що сприяють обмеженню порушень рефлекторних і метаболічних процесів, пов'язаних із денервацією [14,15].

#### Мета роботи

На основі сучасної фахової літератури простежити можливу роль перспективних агентів для подолання наслідків травматичних ушкоджень ПНС.

Як такі агенти розглядаються ноотропні препарати з їхніми нейропротекторними, протиапоптичними, антигіпоксичними та антиоксидантними ефектами, реалізація котрих особливо актуальна за умов травми [16,17]. Більша частина ноотропних препаратів має у своїй структурі молекулу гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та діє на обмінні процеси в організмі, тому їх розглядають як засоби «метаболічної терапії». Ноотропні ГАМК-ергічні речовини чинять протигіпоксичний ефект, модифікуючи біохімічні реакції так званого «ГАМК-шунта». ГАМК-шунт становить собою обхідний шлях між двома послідовними метаболітами циклу трикарбонових кислот –  $\alpha$ -кетоглутаровою та янтарною кислотами, а в умовах дефіциту кисню постачає додатковий фонд окисленого НАД<sup>+</sup>, необхідного для окислення лактату в піруват, зменшуючи токсичну дію лактату на ферментні системи клітин і запобігаючи накопиченню аміаку.

Ідея використання ГАМК та її метаболітів як медичних препаратів – це частина стратегії пошуку лікарських засобів зі структурою, подібною саме до ендogenous сполук, що дає можливість гарантувати селективність їхньої дії та низьку токсичність [18]. Наявною є селективність ГАМК відносно тканини, що травмована, тому значний інтерес викликає можливість дії цієї сполуки в умовах

постденерваційної периферичної невропатії. Через те, що пряме використання ГАМК із терапевтичною метою ускладнюється її нездатністю перетинати ГЕБ, найчастіше використовують близьку до неї за хімічною будовою сполуку, її відомий метаболіт – гамма-гідроксимасляну кислоту (ГГОМК), натрієва сіль котрої – оксидутират натрію (ОБН) легко перетинає ГЕБ, перетворюючись на ГАМК. Як природна ендogenous сполука з елементами ноотропної, антигіпоксично-антиоксидантної та органопротективної активності [19], зокрема в скелетно-м'язовій тканині, анаболічної та антиноцицептивної [20,21,22] активності, ця сполука відповідає усім критеріям, поєднання котрих могло б сприяти процесам посттравматичного відновлення. Крім того, на ранніх онтогенетичних стадіях розвитку нейронних структур ГАМК може діяти як несинаптичний трофічний фактор, сприяючи диференціюванню нейронів. На ряді модельних систем *in vivo* та *in vitro* продемонстровано, що дія ГАМК може призводити до збільшення довжини дендритів, стимулювати їхнє розгалуження та збільшувати щільність синаптичних контактів [23]. Не виключено, що подібні ефекти може мати і близька за хімічною природою до ГАМК ГГОМК.

Однак, за умов периферичного введення, ГГОМК має здатність не лише перетворюватися на ГАМК[24], але також діяти через власні рецептори, тобто по ГАМК-незалежному механізму, тому важливим для клініки залишається питання: як саме ГГОМК функціонує в межах ГАМК-ергічної гальмівної системи та поза нею.

Створення ГАМК-подібних препаратів і вивчення їхніх ефектів дає змогу говорити про існування двох основних функцій ГАМК – медіаторної та метаболічної. З медіаторною є пов'язаною безпосередня участь ГАМК як гальмівного трансмітера ЦНС, а метаболічна або трофічна функція полягає в забезпеченні клітин енергією та стійкістю до гіпоксії. Вважається, що саме ця функція ГАМК є пов'язаною з її природним метаболітом – ГГОМК.

Проте ГГОМК демонструє також суттєві нейромодуючі ефекти щодо ЦНС, безпосередньо впливаючи на роботу дофамінергічної та ГАМК-ергічної церебральних систем. ОБН сприяє «розгальмовуванню» дофамінергічної системи унаслідок зниження на неї дії гальмівних ефектів ГАМК, що призводить до накопичення та викиду великих порцій дофаміну – медіатора «руху».

Усі ці обставини дають можливість розглядати ОБН як перспективного агента для використання в умовах денервації та відновлення моторної активності.

Поряд з тим кількість робіт, котрі присвячені вивченню впливів ГГОМК на регенеруючі тканини у процесі встановлення нових центрально-периферичних зв'язків після їх травматичного порушення, є вкрай обмеженою.

Відомо, що на клітинному рівні ГГОМК посилює основні анаболічні процеси та енергопродукцію, а також активний транспорт амінокислот та вуглеводів до клітини. Під дією ГГОМК збільшуються розміри мітохондрій та зростає їхня «робоча міць». Як джерело енергії, мітохондрії починають у підвищеній кількості утилізувати

молочну кислоту нарівні зі звичайними енергетичними джерелами (типу глюкози).

Зрозуміло, що ГАМК (як синаптична, так і екзогенна) має здатність до нового, протилежного гальмівному гіперполяризуючому впливу, ефекту – деполяризації нейронів шляхом тривалого (понад тиждень) збільшення концентрації внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  у 4 рази в пошкоджених нервових клітинах. При цьому деполяризаційний вплив ГАМК виникає не лише внаслідок активації потенціалзалежних  $\text{Ca}^{2+}$  каналів і зниження позаклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ , а також через те, що збільшується вихід іонів  $\text{Cl}^-$  з клітини. Оскільки є думка, що травмування нервової тканини призводить до індукції повторення програми раннього розвитку, тобто до «дедиференціювання» та «спрошення» обміну, наближення його до ембріонального типу, то збуджувальний ефект ГАМК в умовах травми, на нашу думку, можна прирівняти до такого ж ефекту ГАМК на ранніх етапах розвитку ЦНС [23,25], коли ГАМК підтримує нейрональну збудливість шляхом активації ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів та викликає мембранну деполяризацію, що є пов'язаною зі збільшенням виходу іонів  $\text{Cl}^-$  із нейрона та збільшенням внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ . Здатність ГАМК підвищувати концентрацію  $\text{Ca}^{2+}$  після травми може впливати на експресію генів, напрям руху конуса росту, а, можливо, і знижувати клітинну загибель від субоптимального цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ .

ОБН не лише забезпечує суттєву дію на синаптичну гальмівну та збуджувальну передачу, але й має позитивний вплив на метаболізм у структурах нервової та м'язової систем [23]. Відомо, що двотижневе введення ОБН щурам запобігає розвитку небажаних ефектів надмірного фізичного навантаження, обмежуючи накопичення кінцевих токсичних продуктів азотистого обміну, та значно знижує вміст вільного аміаку в м'язах. Цей ефект пов'язаний з тим, що система «ГГОМК-янтарний напівальдегід» в умовах дефіциту кисню постачає додатковий фонд окисленого НАД<sup>+</sup>, котрий є необхідним для окислення лактату в піруват, тому зменшується токсична дія лактату на ферментні системи клітин, зокрема знижується накопичення аміаку.

Ендокринологічний ефект дії ГГОМК – її здатність значно підвищувати концентрацію гормону росту у крові [26]. Саме з функціями цього гормону пов'язують анаболічний ефект ГГОМК у вигляді посилення м'язового росту, що активно використовують бодібілдери. Відомо, що анаболічні гормони, зокрема СТГ, значно впливають на «швидкі» м'язові волокна, прискорюючи синтез «швидкого» міозина в них. Механізм дії СТГ полягає в тому, що він здатний діяти на печінку, викликаючи утворення в ній особливого білка – соматомедину (інсуліноподібного фактора росту), котрий є гормональним посередником між СТГ та білковими молекулами. Утворюючись в печінці, соматомедин впливає безпосередньо на генетичний апарат клітини, викликаючи підсилення білкового синтезу. Крім того, ми не виключали здатність ГГОМК активувати метаболічний шлях, відомий як «пентозний

шунт», котрий відіграє важливу роль у процесах синтезу білків. Отже, під впливом ГГОМК забезпечується протейнзберігаючий ефект: гальмується розпад білка, забезпечується активний транспорт амінокислот і вуглеводів до клітини, зменшуються запаси жиру.

Це засвідчує, що, окрім гормонального ефекту, ОБН має змогу корегувати метаболічні розлади в денервованих м'язах, котрі пов'язані з порушенням кровопостачання, обміну речовин і кисневого режиму м'язів. Відомо, що гіпоксія, «оксидативний стрес» і зменшення мітохондріального окислення у скелетних м'язах призводять до їхньої постденерваційної атрофії [27,28]. Враховуючи той факт, що однією з головних причин зниження сили м'язів унаслідок денервації є так звана «адаптація до гіпоксії», а в ранні строки після денервації скелетних м'язів у щурів у 2–3 рази збільшується активність активних форм кисню (АФК) та процесів ПОЛ на тлі збільшення діяльності АОС лише на 30–50% (СОД, глутатіон – редуктаза), стимулюючий вплив ОБН на відновлення моторної функції може бути за умов підвищення функціональної активності АОС у скелетно-м'язовій тканині [6,26].

Наявний також «антиноцицептивний» механізм, що пояснює вплив ГГОМК на моторну систему. Адже за умов ушкодження СН відбувається зниження активації низхідних антиноцицептивних шляхів, це може сприяти м'язовій атрофії та моторній дисфункції [28]. Припускають, що за умов такої травми відбувається гальмування низхідних антиноцицептивних шляхів через знижену активацію нейронів – як один із механізмів виникнення посттравматичного периферичного болю. Отже, при пошкодженні ПН розвивається больовий синдром, що пов'язаний із виникненням генератора патологічно посиленого збудження (ГППЗ) у системі больової чутливості та надходження до спинного мозку ноцицептивної імпульсації, що призводить до деполяризації ноцицептивних нейронів та їх гіперактивності. Недостатність гальмівного контролю в популяції нейронів, що становлять ГППЗ, зокрема недостатність ГАМК – в основі патогенезу виникнення болю [19]. Вважають, що речовини, котрі мають здатність активувати за таких умов низхідну антиноцицептивну систему, можуть полегшувати моторну функцію та зменшувати локомоторний дефіцит, що виник через передавлювання СН.

У клінічній практиці в пацієнтів із посттравматичними невropатіями широко застосовується структурний аналог ГАМК – габапентин, котрий при взаємодії з потенціалзалежними  $\text{Ca}^{2+}$  каналами, гальмує вхід іонів  $\text{Ca}^{2+}$  знижуючи тим самим викид глутамату із пресинаптичних центральних терміналей, що призводить до зменшення збуджуваності ноцицептивних нейронів спинного мозку. Уведення ОБН може призводити до зникнення такої гальмівної недостатності, тобто викликати гальмування нейронів, що є відповідальними за утворення патологічної алгічної системи (ПАС), знижуючи при цьому активність ГППЗ. ОБН здатен блокувати збудження на рівні таламуса та пригнічувати проведення збудження волокнами спиноталамічного тракту.

Деякі автори вважають, що превентивний (уведення з 1 дня після операції) та лікувальний (уведення з 12 дня після операції) ефекти хронічного введення ОБН у вигляді зниження больової чутливості за умов нейропатичного больового синдрому пов'язані з його здатністю посилювати пресинаптичне, реципрокне та низхідне гальмування сегментарного апарату спинного мозку. Крім того, відомо, що ГГОМК запобігає посиленому викиду норадреналіну в перші години розвитку патологічного процесу, зберігаючи депо цього медіатора, а надалі – призводить до виділення норадреналіну та серотоніну, що сприяє посиленню низхідного моноамінергічного гальмування; підвищує рівень динорфіна та  $\beta$ -ендорфіна в різних ділянках головного мозку, прискорює вивільнення опіоїдів. Цікаво, що антитіла до ГАМК чинять проноцицептивну дію, викликаючи механічну аллодію. Окрім цього, відомо про використання ОБН як антидепресанту не лише у психіатричній практиці, але і в реабілітації пацієнтів із травмами ПНС. Це є науково обґрунтованим через необхідність боротьби із посттравматичною депресією, що спричиняє підвищення чутливості пацієнта до болю (посилює сприйняття болю), впливаючи негативно на формування мотивації до реабілітаційних занять під час відновлювального процесу, подовжуючи тим самим строки госпіталізації та погіршуючи відновлення хворих [19].

Одним з основних загальних ланцюгів патогенезу виникнення болю за умов травми ПНС є недостатність ГАМК і підвищення активності глутамату у ЦНС, тому важливим фактором, що впливає на якісне і більш швидке відновлення пошкодженого ПН, є усунення патологічної больової домінанти [19]. Можливо, той факт, що в периферичних тканинах відбуваються саме ГГОМК-ергічні процеси, визначає можливість використання ОБН не лише для блоkad ПН при лікуванні больових синдромів, але і з метою стимулюючого впливу на перебіг посттравматичного відновлювального процесу та відновлення сили реіннервованих м'язів.

Однак зниження збуджуваності нервових стовбурів після введення ОБН пов'язано зі збільшенням мембранного потенціалу (МП) у цих структурах – їхньою гіперполяризацією. У регуляції мембранної збуджуваності як нервових, так і м'язових волокон головну роль відіграють хлорні трансмембранні струми, зокрема струми через хлорні С1-канали. Відомо, що зниження хлорної провідності в скелетних м'язах призводить до розвитку міотонії, що визначається гіперзбуджуваністю мембран. Внутрішньоклітинна концентрація хлору ( $[Cl^-]_i$ ) в нейронах суттєво змінюється під дією ГАМК. Ці ефекти реалізуються через лігандзалежні ГАМК<sub>A</sub>- та ГАМК<sub>C</sub>-рецептор-каналні комплекси. Денервація скелетних м'язів у ссавців призводить до повільного зниження хлорної провідності мембран та до одночасного підвищення калієвої провідності. Вважається, що експресія С1С-1 каналів залежить від електричної активності м'яза, бо денервація призводить до зниження С1С-1 транскриптів.

Є думка, що в основі зниження сили одиничного та тетанічного скорочення внаслідок денервації лежить збільшення кількості та швидкості звільнення внутріш-

ньоклітинного  $Ca^{2+}$ , а також початкове зниження швидкості реакмуляції  $Ca^{2+}$  з саркоплазматичного ретикулу. Отже, при денервації збільшується внутрішньоклітинний (у міоплазмі) вміст  $Ca^{2+}$  при повільному зниженні його концентрації. Процес активного видалення  $Ca^{2+}$  (характерний для фази розслаблення) із саркоплазми відбувається шляхом  $Ca^{2+}$ -насоса, від інтенсивності роботи котрого залежить тривалість підтримання порогової концентрації  $Ca^{2+}$  в міжфібрилярному просторі. Видалення  $Ca^{2+}$  із саркоплазми тонічних волокон відбувається повільніше, ніж у фазних. Крім того, при низькому вмісті  $Ca^{2+}$  в середовищі збуджуваність скелетного м'яза зростає, а при високому – пригнічується. Ці ефекти, що зумовлені змінами нервово-м'язової збуджуваності, лежать в основі м'язових спазмів і різкої гіперрефлексії, котра спостерігається при гіпокальціємічній тетанії.

У фаховій літературі немає даних щодо нездатності ОБН впливати на концентрацію кальцію в саркоплазмі. Не можна також виключити того, що цей агент впливає на активність  $Ca^{2+}$ -насоса та механізми електромеханічного спряження. Сама денервація є ушкоджувальним фактором щодо формування електромеханічного зв'язку.

Поряд з тим є дані, що у скелетних м'язах ссавців присутні специфічні мембранні переносники ГГОМК – монокарбоксилати, котрі суттєво впливають на перерозподіл та накопичення ГГОМК у тканинах та на її фармакологічну дію на останні. Активація цих транспортерів відбувається при низьких значеннях рН і збільшенні кількості лактату в середовищі, тобто якраз в умовах, відповідних стану денервації.

Механічні травми великих нервів призводять до посилення продукції реактивних форм кисню, інтенсифікації процесів вільнорадикального окислення, перекисного окислення ліпідів і змін ліпідного складу ушкоджених нервів. Окрім цього, порушується проникність нейронних мембран для  $Ca^{2+}$ , інактивуються мембраноз'язані ферменти, пошкоджуються протеїнові компоненти мієліну; стримання енергетичного метаболізму порушує діяльність антиоксидантних ензимів та зумовлює розвиток апоптичних змін [28].

### Висновки

1. Аналіз фахової літератури дає можливість зробити висновок, що використання антигіпоксичних, антиоксидантних, гормональних властивостей ГАМК та її метаболіта ГГОМК може бути ефективним засобом корекції метаболічних порушень у нервах і м'язах, котрі спостерігають в умовах денервації.

2. Здатність ГАМК (як синаптичної, так і екзогенної) до нового, протилежного гальмівному гіперполяризуючому впливу, ефекту – деполяризації нейронів унаслідок тривалого збільшення концентрації внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  в ушкоджених нервових клітинах – свідчить про селективність її впливу щодо ушкодженої структури.

3. Використання ОБН у реабілітації пацієнтів із травмами ПНС сприятиме боротьбі з посттравматичною депресією, котра пов'язана з відчуттям болю, та сприятиме швидкому відновленню.

## Список літератури

1. Берснев В.П. Результаты эпиневрального шва седалищного нерва / В.П. Берснев, Ю.И. Борода, Р.И. Хамзаев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – №1. – С. 61–63.
2. Глумчер Ф.С. Анестезіологія та інтенсивна терапія / Ф.С. Глумчер. – К. : Медицина, 2010. – С. 96–97.
3. Ковылин А.И. Актуальность реабилитации в санаторных условиях пострадавших на производстве в ранние сроки после полученной производственной тяжелой травмы / А.И. Ковылин, И.Ф. Старикова // Межрегиональная научно-практическая конференция : тезисы докладов. – Новокузнецк, 2006. – С. 46–48.
4. Патологические закономерности, определяющие восстановление утраченных функций при травматических невропатиях и плексопатиях / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов и др. // Клиническая патофизиология. – 2008. – №1–2. – С. 12–27.
5. Хамзаев Р.И. Результаты хирургического лечения поврежденных седалищного нерва и его ветвей : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : специальность 14.00.28 «Нейрохирургия» / Р.И. Хамзаев. – СПб., 2009. – 18 с.
6. Щудло Н.А. Анализ миелоархитектоники регенерирующего периферического нерва экспериментальных животных в отдаленные сроки после микрохирургического шва и электростимуляции / Н.А. Щудло // Анналы хирургии. – 2006. – №3. – С. 58–61.
7. Щудло Н.А. Экспериментальное исследование влияния пептидной терапии на реиннервацию и реваскуляцию передней большеберцовой мышцы / Н.А. Щудло, Г.Н. Филимонова // Гений ортопедии. – 2012. – №2. – С. 128–134.
8. Petchprapa C.N. MR Imaging of Entrapment Neuropathies of the Lower Extremity (Part 1). The Pelvis and Hip / C.N. Petchprapa, Z.S. Rosenberg, L.M. Sconfienza // RadioGraphics. – 2010. – Vol. 30. – №4. – P. 983–1000.
9. Хамзаев Р.И. Диагностика повреждений седалищного нерва и его ветвей / Р.И. Хамзаев, В.П. Берснев, Ю.И. Борода // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №5. – С. 201–205.
10. Штульман Д.Р. Неврология : справочник практического врача / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. – 4-е издание. – М. : МЕД пресс-информ, 2005. – 943 с.
11. Absence of CuZn superoxide dismutase leads to elevated oxidative stress and acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy / F.L. Muller, W. Song, Y. Liu et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 40. – №11. – P. 1993–2004.
12. Denervation induced cytosolic phospholipase A2 mediated fatty acid hydroperoxide generation by muscle mitochondria / A. Bhattacharya, F.L. Muller, Y. Liu et al. // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284. – №1. – P. 46–55.
13. Denervation – induced skeletal muscle atrophy is associated with increased mitochondrial ROS production / F.L. Muller, W. Song, Y.C. Jang et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – №3. – P. 1159–1168.
14. Архипова Е.Г. Репаративная регенерация периферических нервов крыс после механической альтерации и фармакологической модификации : автореф. дис. на соискание ученой степени к.биол.н. : специальность 03.00.13 «Физиология» / Е.Г. Архипова. – Н. Новгород, 2007. – 23 с.
15. Корсак А.В. Морфологическая характеристика регенерационной невротомии периферического нерва в условиях его повреждения и применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот / А.В. Корсак, Ю.Б. Чайковский, А.Н. Грабовой // Морфология. – 2007. – Т. 1. – №3. – С. 50–53.
16. Кульчиков А.Е. Применение церебролизина при заболеваниях периферической нервной системы / А.Е. Кульчиков // Неврологический вестник. – 2008. – Т. XL. – Вып. 4. – С. 110–115.
17. Экспериментальное обоснование применения адьювантной терапии церебролизином для оптимизации посттравматической регенерации периферического нерва / Н.А. Щудло, Т.В. Сизова, И.В. Борисова и др. // Гений ортопедии. – 2008. – №3. – С. 35–39.
18. Берестовицкая В.М. Создание новых лекарственных средств – приоритетное направление развития современной науки / В.М. Берестовицкая, М.М. Зобачева, О.С. Васильева // Известия РГПУ им. А.И. Герцена. – 2002. – Т. 2. – №4. – С. 133–143.
19. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) / С.В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. – 2005. – №7. – С. 48–63.
20. Коваленко А.П. Антидепрессанты в реабилитации пациентов с заболеваниями и травмами ПНС / А.П. Коваленко // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – №4. – С. 1–6.
21. Кукушкин М.Л. Неврогенная (невропатическая) боль / М.Л. Кукушкин // Лекарственный вестник. – 2006. – №6. – С. 61–64.
22. Влияние антител к глутамату и ГАМК на развитие центрального болевого синдрома / М.Л. Кукушкин, С.И. Игонькина, Л.А. Ветрилэ, В.А. Евсеев // Российский журнал боли. – 2007. – №3(16). – С. 8–11.
23. Represa A. Trophic actions of GABA on neuronal development / A. Represa, Y. Ben-Ari // Trends Neurosci. – 2005. – №28. – P. 278–283.
24. Crunelli V. Unravelling the brain targets of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid / V. Crunelli, Z. Emri, N. Leresche // Curr. Opin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 6. – №1. – P. 44–52.
25. Liu X. Nonsynaptic GABA signalling in postnatal subventricular zone controls proliferation of GFAP-expressing progenitors / X. Liu, Q. Wang, T.F. Haydar // Nat. Neurosci. – 2005. – №8. – P. 1179–1187.
26. Waszkielewicz A. Hydroxybutyric acid (GHB) and its chemical modifications: a review of the GHBergic system” / A. Waszkielewicz, J. Bojarski // Pol. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 56. – №1. – P. 43–49.
27. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? (Review) / B. Halliwell // J. Neurochem. – 2006. – Vol. 97. – №6. – P. 1634–1658.
28. Jackman R.W. The molecular basis of skeletal muscle atrophy / R.W. Jackman, S.C. Kandarian // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 287. – №4. – P. 834–843.

## References

1. Bersnev, V.P., Boroda, Yu. I., & Khamzaev, R. I. (2009) Rezul'taty e'pinevral'nogo shva sedalishchnogo nerva [Results of using an epineural suture of the sciatic nerve]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 1, 61–63. [in Russian].
2. Hlumcher, F. S. (Ed) (2010) *Anesteziologhiia ta intensyvna terapiia [Anesthesiology and Intensive Care]*. Kyiv: Medytsyna. [in Ukrainian].
3. Kovylin, A.I., & Starikova, I. F. (2006) Aktual'nost' rehabilitatsii v sanatornykh usloviyakh postradavshikh na proizvodstve v rannye sroki posle poluchennoy proizvodstvennoy tyazhelej travmy [The relevance of rehabilitation of people injured at work in the early stages of received severe injury]. Abstracts of Papers of the International Scientific and Praktscal Conference, (pp. 46–48). Novokuzneck. [in Russian].
4. Odinak, M. M., Zhivolupov, S. A., Rashidov, N. A., & Samarcev, I. N. (2008) Patofiziologicheskie zakonomernosti, opredelyayushhie vosstanovlenie utrachennykh funktsij pri travmaticheskikh nevropatiyakh i pleksopatiyakh [The pathophysiological regularities determining recovery of lost functions in traumatic neuropathy and plexopathy]. *Klinicheskaya patofiziologiya*, 1–2, 12–27. [in Russian].
5. Xamzaev, R. I. (2009) *Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya povrezhdenij sedalishhnogo nerva i ego vetvej* (Avtoref. dis... kand. med. nauk). [Results of surgical treatment of injuries of the sciatic nerve and its branches] (Extended abstract of candidate's thesis). Saint Petersburg. [in Russian].
6. Shhudlo, N. A. (2006) Analiz mieloarkhitektoniki regeneriruyushhego perifericheskogo nerva e'ksperimentalnykh

- zhivotnykh v otdalennye sroki posle mikrokhirurgicheskogo shva i e'lektrostimulyacii [Analysis of mieloarhitektonik of regenerating peripheral nerve of experimental animals in remote terms after microsurgical suture and electrostimulation]. *Annaly khirurgii*, 3, 58–61. [in Russian].
7. Shhudlo, N. A., & Filimonova, G. N. (2012) E'ksperimental'noe issledovanie vliyaniya peptidnoj terapii na reinnervaciyu i revaskulyaciyu perednej bol'shebercovoj myshcy [Experimental study of the effect of peptide therapy to the reinnervation and revascularization of tibialis anterior muscle]. *Genij ortopedii*, 2, 128–134. [in Russian].
  8. Petchprapa, C. N., Rosenberg, Z. S., & Sconfienza, L. M. (2010) MR Imaging of Entrapment Neuropathies of the Lower Extremity (Part 1). The Pelvis and Hip. *RadioGraphics*, 30(4), 983–1000.
  9. Xamzaev, R. I., Bersnev, V. P., Boroda, Yu. I. (2008) Diagnostika povrezhdenij sedalishhnogo nerva i ego vetvej [Diagnosis of injuries of the sciatic nerve and its branches]. *Byulleten' sibirskoj mediciny*, 5, 201–205. [in Russian].
  10. Shtul'man, D. R., & Levin, O. S. (2005) *Nevrologiya: spravocnik prakticheskogo vracha [Neurology: Guide for practice doctor]*. Moscow: MED press-inform. [in Russian].
  11. Muller, F. L., Song, W., Liu, Y., Chaudhuri, A., Pieke-Dahl, S., Strong, R., et al. (2006) Absence of CuZn superoxide dismutase leads to elevated oxidative stress and acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy. *Free Radic. Biol. Med.*, 40(11), 1993–2004. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.036.
  12. Bhattacharya, A., Muller, F. L., Liu, Y., Sabia, M., Liang, H., & Song, W. (2009) Denervation induced cytosolic phospholipase A2 mediated fatty acid hydroperoxide generation by muscle mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 284(1), 46–55. doi: 10.1074/jbc.M806311200.
  13. Muller, F. L., Song, W., Jang, Y. C., Liu, Y., Sabia, M., Richardson, A., & Van Remmen, H. (2007) Denervation – induced skeletal muscle atrophy is associated with increased mitochondrial ROS production. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 293(3), 1159–1168. doi: 10.1152/ajpregu.00767.2006.
  14. Arxipova, E. G. (2007) *Reparativnaya regeneraciya perifericheskikh nervov kryz posle mexanicheskoy al'teracii i farmakologicheskoy modifikacii* (Avtoref. dis...kand. biol. nauk). [Reparative regeneration of peripheral nerves of rats after mechanical alterations and pharmacological modification] (Extended abstract of candidate's thesis). Nizhnij Novgorod. [in Russian].
  15. Korsak, A. V., Chaikovskiy, Yu. B., Graboviy, O. M. & Skibinska, T. R. (2007) Morfoloicheskayakarakteristika regeneracii nevroznykh perifericheskogo nerva v usloviyakh ego povrezhdeniya i primeneniya omega-3-polinenasyshhennykh zhirnykh kislot [The morphological characteristic of regenerative neuroma of peripheral nerve in conditions of its injury and application of omega-3-polyunsaturated fatty acids]. *Morfologiya*, 1(3), 50–53. [in Ukrainian].
  16. Kulchikov, A. E. (2008) Primenenie cerebrolizina pri zabolevaniyakh perifericheskoy nervnoy sistemy [Cerebrolysin usage in diseases of peripheral nervous system]. *Nevrologicheskij vestnik*, XL(4), 110–115. [in Russian].
  17. Chtchoudlo, N. A., Sizova, T. V., Borisova, I. V., Chtchoudlo, M. M., & Shamara, A. V. (2008) E'ksperimental'noe obosnovanie primeneniya adyuvantnoj terapii cerebrolizinom dlya optimizacii posttravmaticheskoy regeneracii perifericheskogo nerva [The experimental substantiation of Cerebrolysinum adjuvant therapy use to optimize peripheral nerve posttraumatic regeneration]. *Genij ortopedii*, 3, 35–39. [in Russian].
  18. Berestovickaya, V. M., Zobacheva, M. M., & Vasileva, O. S. (2002) Sozdanie novykh lekarstvennykh sredstv – prioritnoe napravlenie razvitiya sovremennoj nauki [Creation of new drugs – a priority direction of development of modern science]. *Izvestiya RGPU im. A.I. Gercena*, 2(4), 133–143. [in Russian].
  19. Okovityj, S. V. (2005) Klinicheskaya farmakologiya antigipoksantov [Clinical pharmacology of antihypoxants]. *FARMindex-Praktik*, 7, 48–63. [in Russian].
  20. Kovalenko, A. P. (2008) Antidepressanty v reabilitacii pacientov s zabolevaniyami i travmami PNS [Antidepressants in the rehabilitation of patients with diseases and injuries of the PNS]. *Psichicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*, 4, 1–6. [in Russian].
  21. Kukushkin, M. L. (2006) Nevrogennaya (nevropaticheskaya) bol' [Neurogenic (neuropathic) pain]. *Lekarstvennyj vestnik*, 6, 61–64. [in Russian].
  22. Kukushkin, M. L., Igon'kina, S. I., Vetrile', L. A., & Evseev, V. A. (2007) Vliyanie antitel k glutamatu i GAMK na razvitie central'nogo bolevogo sindroma [Effect of antibodies to glutamate and GABA in the development of the central pain syndrome]. *Rossijskij zhurnal boli*, 3, 8–11. [in Russian].
  23. Represa, A., & Ben-Ari, Y. (2005) Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends Neurosci.*, 28, 278–283. doi: 10.1016/j.tins.2005.03.010.
  24. Crunelli, V., Emri, Z., & Leresche, N. (2006) Unravelling the brain targets of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 6(1), 44–52. doi: 10.1016/j.coph.2005.10.001.
  25. Liu, X., Wang, Q., & Haydar, T. F. (2005) Nonsynaptic GABA signalling in postnatal subventricular zone controls proliferation of GFAP-expressing progenitors. *Nat. Neurosci.*, 8, 1179–1187. doi: 10.1038/nn1522.
  26. Waszkielewicz, A., & Bojarski, J. (2004) Hydroxybutyric acid (GHB) and its chemical modifications: a review of the GHBergic system. *Pol. J. Pharmacol.*, 56(1), 43–49.
  27. Halliwell, B. (2006) Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? (Review). *J. Neurochem.*, 97(6), 1634–1658. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x.
  28. Jackman, R. W., & Kandarian, S. C. (2004) The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 287(4), 834–843. doi: 10.1152/ajpcell.00579.2003.

**Відомості про авторів:**

Родинський О. Г., д. мед. н., професор, зав. каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Демченко Т. В., к. біол. н., старший викладач каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

E-mail: tatiana\_mashko@mail.ru.

Мозгунов О. В., к. мед. н., доцент каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Писаревська К. В., викладач каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

**Сведения об авторах:**

Родинский А. Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Демченко Т. В., к. биол. н., старший преподаватель каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,

E-mail: tatiana\_mashko@mail.ru.

Мозгунов А. В., к. мед. н., доцент каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Писаревская К. В., преподаватель каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

**Information about authors:**

Rodinskij A. G., MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of Physiology, SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine».

Demchenko T. V., MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Physiology, SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Public Health of Ukraine»,

E-mail: tatiana\_mashko@mail.ru.

Mozgunov A. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Physiology, SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Public Health of Ukraine».

Pysarevska K. V., Lecturer, Department of Physiology, SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Public Health of Ukraine».