

Стан нейро-гормональних систем при черепно-мозковій травмі та вплив на нього карбацетаму

С. В. Зяблицев, О. О. Стародубська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Використання модуляторів ГАМК-ергічної системи при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) активно досліджується; визначено їхній позитивний вплив на кровообіг мозку, гальмування глутаматної ексайтотоксичності, зменшення вільно-радикального ушкодження, поліпшення метаболізму та енергозабезпечення нейронів. Але вплив карбацетаму на функціонування нейро-гормональних систем за умов ЧМТ не вивчений.

Мета роботи – визначення впливу карбацетаму на стан нейро-гормональних систем у динаміці експериментальної ЧМТ.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на білих щурах-самцях віком шість місяців, вагою 180–220 г. ЧМТ моделювали за В. М. Єльським, С. В. Зяблицевим (2005) із дотриманням Гельсінської декларації, що ухвалена Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, загальних норм і принципів Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин. У групі порівняння вводили 1 мл фізіологічного розчину внутрішньоочеревинно. Тваринам дослідних 1 та 2 груп внутрішньоочеревинно вводили карбацетам та актовегін у дозах 5 мг/кг і 16 мг/кг відповідно, протягом 10 діб після травми. У крові визначали вміст адренкортикотропного гормону (АКТГ), соматотропного гормону (СТГ), кортикостерону та вазопресину.

Результати. Використання карбацетаму протягом 10 діб після ЧМТ запобігало первинній гіперактивації та сприяло збереженню функціонування гіпоталамо-нейрогіпофізарної та гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalної систем. Порівняно з актовегіном відновлення секреції АКТГ, кортикостерону та вазопресину на тлі використання карбацетаму відбувалась у скорочені терміни (з 3 по 7 добу). Використання карбацетаму значуще більшою мірою, ніж актовегіну, сприяло запобіганню гіпосекреції СТГ. Виявлені модулюючі ефекти карбацетаму могли створити умови для ефективнішого відновлення метаболізму та процесів репарації головного мозку при ЧМТ.

Висновки. Використання в післятравматичному періоді карбацетаму ефективніше, ніж актовегіну, відновлює функціонування нейро-гормональних систем шляхом запобігання їхній гіперактивації та виснаженню або надмірному гальмуванню. Такий ефект можна вважати модулюючим з позитивною відновлювальною дією.

Ключові слова:

гіпоталамо-гіпофізарна система, черепно-мозкова травма, карбацетам.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 1(39). – С. 95–99

DOI:
10.14739/2310-1237.2017.1.97502

E-mail:
zsv1965@gmail.com

Состояние нейро-гормональных систем при черепно-мозговой травме и влияние на него карбацетама

С. В. Зяблицев, О. О. Стародубская

Использование модуляторов ГАМК-эргической системы при черепно-мозговой травме (ЧМТ) активно исследуется; определено их позитивное влияние на кровообращение мозга, торможение глутаматной эйксайтотоксичности, уменьшение свободно-радикального повреждения, улучшение метаболизма и энергообеспечения нейронов. Однако влияние карбацетама на функционирование нейро-гормональных систем при ЧМТ не изучено.

Цель работы – изучить влияние карбацетама на состояние нейро-гормональных систем в динамике экспериментальной ЧМТ.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых крысах-самцах возрастом шесть месяцев, весом 180–220 г. ЧМТ моделировали по методике В. Н. Ельского, С. В. Зяблицева (2005) с соблюдением Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации, общих норм и принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных. В группе сравнения вводили 1 мл физиологического раствора внутривнутрибрюшинно. Животным опытных групп 1 и 2 внутривнутрибрюшинно вводили карбацетам и актовегін в дозах 5 мг/кг и 16 мг/кг массы тела соответственно, в течение 10 суток после травмы. В крови определяли содержание адренкортикотропного гормона (АКТГ), соматотропного гормона (СТГ), кортикостерона и вазопрессина.

Результаты. Использование карбацетама в течение 10 суток после ЧМТ предотвращало первичную гиперактивацию и способствовало сохранению функционирования гипоталамо-нейрогіпофізарной и гипоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalной систем. В сравнении с актовегіном возобновление секреции АКТГ, кортикостерона и вазопрессина на фоне использования карбацетама происходило быстрее (с 3 по 7 сутки). Использование карбацетама значимо в большей степени, чем актовегіна, способствовало предотвращению гипосекреции СТГ. Выявленные модулирующие эффекты карбацетама могли создать условия для более эффективного возобновления метаболизма и процессов репарации головного мозга при ЧМТ.

Выводы. Использование в посттравматическом периоде карбацетама более эффективно, чем актовегіна, возобновляет функционирование нейро-гормональных систем путём предотвращения их гиперактивации и истощения или чрезмерного торможения. Такой эффект можно считать модулирующим с позитивным восстанавливающим действием.

Ключевые слова:

гипоталамо-гіпофізарная система, черепно-мозговая травма, карбацетам.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 1(39). – С. 95–99

Key words:
hypothalamo-
hypophyseal
system,
traumatic brain
injury,
Carbacetam.

Pathologia
2017; 14 (1), 95–99

Condition of neuro-hormonal systems in traumatic brain injury and influence of Carbacetam

S. V. Ziablitsev, O. O. Starodubskaya

Use of GABA-ergic modulators in the traumatic brain injury (TBI) is actively investigated; their positive influence on brain circulation, inhibition of glutamate excitotoxicity, decrease of free radical damage, improvement of metabolism and power supply of neurons is determined. However, influence on functioning of neuro-hormonal systems in TBI isn't studied.

The goal of given study was to investigate the Carbacetam effects on the condition of neuro-hormonal system in dynamics of experimental TBI.

Methods. Research was carried out on white rat-males, age of six months, weighing 180–220 g. TBI was modeled by V. N. Elskyy and S. V. Ziablitsev model (2008) with the observance of Declaration of Helsinki adopted by the World Medical Association General Assembly, and general norms and principles of European Convention for the Protection of Vertebrate Animals. In comparison group 1 ml of normal saline solution was injected intraperitoneally. In animals of experimental groups 1 and 2 Carbacetam and Actovegin were injected intraperitoneally in doses of 5 mg/kg and 16 mg/kg of body weight, respectively, within 10 days after trauma. In blood the content of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), somatotrophic hormone (STH), corticosterone and vasopressin were determined.

Results and discussion. Administration of Carbacetam within 10 days after TBI prevented primary hyperactivation and contributed to the preservation of functioning of hypothalamic-neurohypophysis system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In comparison with Actovegin, renewal of secretion of ACTH, corticosterone and vasopressin against the background of Carbacetam administration happened faster (from the 3rd to the 7th days). Administration of Carbacetam promoted prevention of the hyposecretion of STH significantly more than Actovegin. Identified modulating effects of Carbacetam could create conditions for more effective metabolism renewal and reparation processes in TBI.

Conclusions. Administration of Carbacetam in the posttraumatic period renews functioning of neuro-hormonal systems more effectively than Actovegin, by prevention of their hyperactivation and exhaustion or excessive inhibition. Such an effect can be considered modulating with a positive restoring effect.

Відомо, що гормони надниркових залоз відіграють суттєву роль у регуляції життєво важливих функцій організму за умов гострого та хронічного стресів і травми. Їхній вплив на регуляцію енергетичного обміну клітини є одним із ключових моментів гомеостатичної регуляції при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) і містить гліюконеогенетичну, гіперглікемічну, глікогенолітичну та протеокатаболічну дію, а основними мішенями є печінка, жирова та м'язова тканини; ефект гормонів реалізується шляхом утворення РНК, тобто на транскрипційному рівні, що супроводжується змінами біосинтезу клітинних ензимів [4,8]. Гіпоталамо-нейрогіпофізарна система є однією з основних нейрогуморальних систем, що сприяють адаптивній діяльності організму як у фізіологічних, так і в патофізіологічних умовах [5]. Збільшення рівня вазопресину (ВП) при різних екстремальних станах, зокрема при ЧМТ, – складова загального адаптаційного синдрому [4].

Новий фармакологічний засіб карбацетам належить до анксиолітиків, ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β-карболіну [9]. Використання модуляторів ГАМК-ергічної системи за умов ЧМТ досліджується, визначено їхній вплив на кровообіг мозку, гальмування глутаматної ексайтотоксичності, зменшення вільно-радикального ушкодження, поліпшення метаболізму та енергозабезпечення нейронів [1,10]. У низці досліджень отримані дані щодо протизапальних, протипухлинних та імуномодуючих ефектів ГАМК [6,7] та її ролі в механізмах пам'яті, можливості нейромодуляції під час терапії хвороби Альцгеймера [2,11,12].

Мета роботи

Визначення впливу карбацетаму на стан нейро-гормональних систем у динаміці експериментальної черепно-мозкової травми.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 140 білих безпородних щурах-самцях, віком шість місяців, вагою 180–220 г, які утримувалися на стандартному раціоні при вільному доступі до їжі, води в умовах віварію. Моделювання ЧМТ проводили в ранковій (з восьмої до десятої) години у спеціально відведеному провітреному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % та освітленості 250 люкс із дотриманням Гельсінської декларації, що ухвалена Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2008), загальних норм і принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, Першого національного конгресу з біоетики та законодавства України. Моделювання здійснили за методикою В. М. Єльського, С. В. Зяблицева (2005) вантажем, що вільно падає на фіксовану голову тварини з енергією удару 0,425 кДж [3]. Тваринам дослідних груп 1 і 2 (у кожній групі n=45) після моделювання ЧМТ внутрішньочеревинно вводили карбацетам (5 мг/кг маси) та актовегін (16 мг/кг маси) протягом 10 діб після травми [7]. Актовегін обрали для порівняння з ефектом карбацетаму як препарат, котрий широко використовується для лікування пошкодження ЦНС (ЧМТ, постінсультні стани, нейроінфекції тощо) завдяки його антигіпоксичній дії, поліпшенню периферійного кровообігу та трофіки тканин [10]. Саме ці ефекти зумовили вибір актовегіну як препарату порівняння з карбацетамом. Як групу порівняння використали 45 щурів, яким виконували всі маніпуляції, аналогічні до здійснених у дослідних групах, але замість лікарських засобів, що досліджували, вводили 1 мл фізіологічного розчину внутрішньочеревинно. Групу контролю становили 5 тварин, яких виводили з експерименту до нанесення травми, – контроль початкового рівня гормонів. Експериментальних тварин виводили з екс-

перименту в першу, на третю, сьому (по 10 з кожної групи), 14 (8 тварин) і 30 (7 тварин) добу після травми. Імуноферментним методом у плазмі крові визначений вміст адренкортикотропного гормону (АКТГ; DSL, США), соматотропного гормону (СТГ) і кортикостерону (Кс; Immunotech, Франція), вазопресину (ВП, Buhmann lab. AG, Швеція). Статистичні розрахунки здійснили в середовищі прикладних програм Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

Результати та їх обговорення

У таблицях 1–4 наведена динаміка вмісту у крові гормонів експериментальних тварин. У групі порівняння загалом відбувалась гіперактивація секреції АКТГ, Кс і ВП. Так, у гострому періоді ЧМТ (у 1 та 3 добу) рівень АКТГ (табл. 1) був збільшеним у 1,9–2,0 раза ($p < 0,05$).

Рівень гормону починав знижуватись із 7 доби, а на 14 був навіть зниженим порівняно з контролем до 75,6% ($p < 0,05$). Можна припустити, що первинна гіперактивація змінювалась вторинним виснаженням гормональної функції.

Відповідно до такої динаміки АКТГ змінювалась і секреція Кс (табл. 2). Її максимум відбувався на 3 добу після травми (у 3,3 раза; $p < 0,05$) із наступним зниженням на 14 добу (у 2,5 раза порівняно з рівнем 3 доби; $p < 0,05$) та остаточним зниженням функціональної активності на 30 добу, коли рівень гормону був нижчим за контрольний (у 1,2 раза), що не набуло статистичної значущості ($p > 0,05$).

У дослідній групі 1 (із введенням карбацетаму) визначені такі зміни (табл. 1): у 1 добу рівень АКТГ також, як і у групі порівняння, підвищувався, але цей приріст був виражений меншою мірою – у 1,4 раза перевищував контрольний рівень ($p < 0,05$). На 3 добу рівень гормону був вищим за контрольний у 1,2 раза ($p < 0,05$), а надалі статистично значуще не відрізнялось від контролю. Рівень АКТГ (1, 3, 7 доба) був значуще нижчим за такі показники у групі порівняння (у 1,4–1,5 раза; $p < 0,05$ у всіх випадках). Відповідно й динаміка секреції Кс у дослідній групі 1 відрізнялась меншою активацією. Так, рівень гормону (табл. 2) перевищував контрольний тільки у першу добу – у 1,4 раза ($p < 0,05$), а надалі майже від нього не відрізнявся. Рівень Кс (1, 3 та 7 доба) після травми був значно меншим за такий у групі порівняння (у 2,3–2,7 раза; $p < 0,05$ на всіх строках спостереження).

У дослідній групі 2 (із введенням актовегіну) рівень АКТГ (табл. 1) у 1 та 3 добу був суттєво більшим за контроль (відповідно в 1,9 раза та 1,5 раза; $p < 0,05$ в обох випадках), але такий приріст відставав від показників дослідної групи 1, хоча статистично значущої різниці в ці строки не виявили. Надалі статистичної різниці між показниками дослідної групи 2 з іншими групами не виявили.

Динаміка секреції Кс у дослідній групі 2 відрізнялась суттєвим приростом у 1 добу (у 2,7 раза; $p < 0,05$), після чого рівень гормону поступово знижувався до контрольних значень на 14 добу після травми. Необхідно відзначити, що на 3 та 7 добу рівень Кс був статистично значуще нижчим за показники групи порівняння (у 1,2–1,5 раза) та вищим (у 1,8–2,0 раза) за показники

Таблиця 1. Динаміка вмісту у крові АКТГ ($n = 140$); $M \pm m$

АКТГ, пмоль/л	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб	30 діб
Контроль	41,8±3,4				
Група порівняння (ЧМТ)	84,3±7,6*	77,6±8,9*	62,8±7,6*	31,6±4,1	45,6±4,2
Дослідна група 1 (ЧМТ + карбацетам)	58,7±5,5*	51,6±5,1*	42,3±4,4	35,8±3,8	40,9±4,1
Дослідна група 2 (ЧМТ + актовегін)	80,3±7,0*	63,1±7,2*	47,6±4,8	40,6±4,1	42,3±3,9

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольними даними.

Таблиця 2. Динаміка вмісту у крові Кс ($M \pm m$)

Кс, нмоль/л	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб	30 діб
Контроль	380±27				
Група порівняння (ЧМТ)	1157±92*	1235±103*	953±67*	498±58	306±44
Дослідна група 1 (ЧМТ + карбацетам)	515±46*	458±51	374±28	361±34	394±35
Дослідна група 2 (ЧМТ + актовегін)	1036±112*	847±77*	764±66*	391±29	350±33

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольними даними.

Таблиця 3. Динаміка вмісту у крові ВП ($M \pm m$)

ВП, пмоль/л	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб	30 діб
Контроль	21,0±2,2				
Група порівняння (ЧМТ)	66,3±5,4*	60,2±5,6*	27,2±2,1*	14,9±1,5*	23,1±2,2
Дослідна група 1 (ЧМТ + карбацетам)	44,3±4,2*	41,5±4,1*	32,7±3,9*	20,3±2,2	22,9±2,2
Дослідна група 2 (ЧМТ + актовегін)	61,8±7,1*	57,0±4,8*	44,6±4,8*	25,3±2,5	20,7±2,1

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольними даними.

дослідної групи 1 ($p < 0,05$ для обох порівнянь). На 14 та 30 добу рівні Кс у дослідній групі 2 не відрізнялись від інших груп.

Рівень ВП (табл. 3) у 1 та 3 добу після травми у групі порівняння у 2,9–3,2 раза перевищував контроль ($p < 0,05$ для обох спостережень).

Надалі він повертався до контрольних значень, але на 14 добу був статистично значуще нижчим за контрольний рівень (у 1,4 раза; $p < 0,05$). Цьому передував чималий спад умісту гормону на 7 добу порівняно з 3 (у 2,2 раза; $p < 0,05$). У дослідній групі 1 (з введенням карбацетаму) первинна гіперактивація була виражена меншою мірою – рівень гормону на 1–3 добу перевищував контроль у 2,0–2,1 раза ($p < 0,05$). Надалі рівень гормону знижувався та з 14 доби повертався до контрольних значень. Різкий спад рівня ВП на 7 добу та зниження нижче контролю на 14, що притаманне групі порівняння, під час уведення карбацетаму не відзначено. У дослідній групі 2 рівень ВП у 1 та 3 добу суттєво підвищувався порівняно з контролем (у 2,7–2,9 раза; $p < 0,05$ для обох спостережень), після чого рівень гормону планомірно знижувався до контрольних значень на 14 та 30 добу. Різкого зниження рівня ВП на 7 та 14 добу, що притаманне групі порівняння, під час уведення актовегіну також не відзначили.

Динаміка рівня ще одного гіпофізарного гормону СТГ (табл. 4) відрізнялась стабільним зниженням на 1–7 добу після травми (у 1,4–1,7 раза; $p < 0,05$ для всіх строків).

Таблиця 4. Динаміка вмісту у крові СТГ (М ± m)

СТГ, мкг/л	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб	30 діб
Контроль	1,45±0,12				
Група порівняння (ЧМТ)	1,01±0,09*	0,85±0,08*	0,96±0,09*	0,62±0,04*	0,70±0,05*
Дослідна група 1 (ЧМТ + карбацетам)	1,21±0,12	1,35±0,11	1,45±0,12	1,32±0,11	1,48±0,13
Дослідна група 2 (ЧМТ + актовегін)	1,11±0,10*	0,99±0,07*	1,13±0,21*	1,09±0,10*	1,34±0,30

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольними даними.

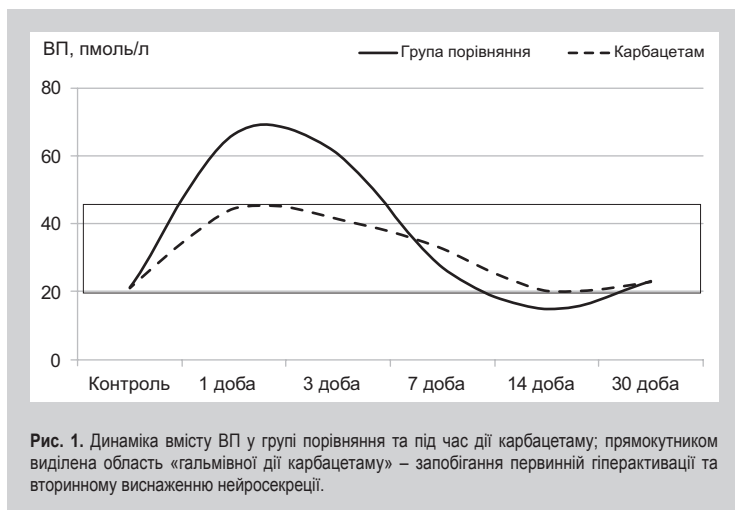


Рис. 1. Динаміка вмісту ВП у групі порівняння та під час дії карбацетаму; прямокутником виділена область «гальмівної дії карбацетаму» – запобігання первинній гіперактивації та вторинному виснаженню нейросекреції.

Найвираженіше зниження рівня гормону визначено на 14 та 30 добу (відповідно, у 2,3 раза та 2,1 раза; $p < 0,05$ для обох випадків). У дослідній групі 1 рівень СТГ знижувався тільки у 1 добу (в 1,2 раза), що натомість не мало статистичної значущості ($p > 0,05$). Надалі рівень гормону не відрізнявся від контролю та був постійно вищим за відповідні рівні групи порівняння (в 1,5–2,1 раза; $p < 0,05$ для всіх строків спостереження). У дослідній групі 2 рівень СТГ після травми був загалом нижче контролю (в 1,3–1,5 раза; $p < 0,05$), крім 30 доби спостереження, коли ці показники вже не відрізнялись. Однак рівень гормону був вищим за показники групи порівняння, що набувало статистичної значущості на 14 (в 1,8 раза) та на 30 добу (в 1,9 раза; $p < 0,05$ в обох випадках). При цьому показники рівня СТГ у дослідній групі 2 весь час спостереження були меншими за показники дослідної групи 1, що мало статистичну значущість для 3–14 доби (в 1,2–1,4 раза; $p < 0,05$). Тільки на 30 добу рівні гормону в цих групах не відрізнялись.

Аналіз динаміки функціональної активності вивчених нейро-гормональних систем показав: відразу після травми суттєво активувалась секреція як центрального, так і периферичного ланцюгів гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalової системи, а також нейросекреція ВП. У перші три доби рівень АКТГ збільшувався вдвічі, а ВП і Кс – утричі. На 7–14 добу така активація затихала, й рівень гормонів відновлювався на контрольному рівні. Центральні ланцюги після первинної гіперактивації мали тенденцію до дальшого (на 14 добу) зниження функціональної активності (для АКТГ) і навіть її виснаження (для ВП). Така динаміка узгоджувалась із даними фахової літератури [4] та показувала особливості реакції нейро-гормональних систем при ЧМТ.

Введення карбацетаму суттєво впливало на динаміку активності нейро-гормональних систем. Приріст рівня АКТГ у 1–3 добу був виражений меншою мірою, а його відновлення починалося вже з третьої доби. Відповідно й динаміка секреції Кс відрізнялась меншою активацією. Введення карбацетаму супроводжувалось меншим проростом у крові ВП, рівень якого з 14 доби відновлювався до контрольних значень, а також запобігало різкому спаду рівня гормону на 7–14 добу. Отже, карбацетам запобігав первинній гіперактивації та вторинному виснаженню центральних ланцюгів нейро-гормональних систем.

На *рисунку 1* показана гальмівна дія карбацетаму. Вплив препарату полягає в обмеженні первинної гіперактивації та запобіганні вторинному виснаженню процесів нейросекреції при ЧМТ.

Введення актовегіну фактично не впливало на показники первинної активації нейро-гормональних систем, але показало свою ефективність щодо скорішого відновлення їхньої функції та запобігання зниженню активності й виснаження в період 14 доби. Порівняння дії препаратів показало: позитивний ефект актовегіну, котрий ґрунтується на його антигіпоксичній дії, поліпшенні периферійного кровообігу та трофіки тканин [10] реалізується у віддаленому періоді та не запобігає первинній гіперактивації нейро-гормональних систем. На відміну від цього ефект карбацетаму реалізується завдяки його нейромедіаторній активності відразу після травми, запобігає первинній гіперактивації та вторинному виснаженню нейросекреторного процесу. Саме це може перебувати в основі антигіпоксичного та протинабрякового ефектів карбацетаму під час ЧМТ – завдяки обмеженню зони первинного ураження та запобіганню системним регуляторним порушенням ЦНС.

Аналіз динаміки вмісту СТГ і впливу на неї досліджених препаратів показав, що під час ЧМТ відбувалось стабільне гальмування секреції гормону.

Введення карбацетаму призводило до відновлення секреції СТГ після ЧМТ. Це, на нашу думку, сприяло активації в післятравматичному періоді не тільки катаболічних реакцій, але й реакцій анаболізму, які активуються СТГ. Це, своєю чергою, могло активувати процеси відновлення та репарації. Отже, запобігання гальмуванню секреції СТГ під дією карбацетаму може розглядатися як позитивна саногенетична реакція. З іншого боку, такий ефект висвітлює наявність не тільки гальмівального (як щодо АКТГ і ВП), але й активуючого ефекту (щодо СТГ) карбацетаму. Це вказує на проявлення його модулюючого ефекту при ЧМТ, що загалом патогенетично обґрунтовує дальше вивчення ефектів карбацетаму та можливостей його клінічного використання.

Висновки

1. Використання карбацетаму протягом 10 діб після ЧМТ запобігало первинній гіперактивації та сприяло збереженню функціонування гіпоталамо-нейрогіпофізарної та гіпоталамо-кортикоадrenalової систем.

2. Порівняно з актовегіном відновлення секреції АКТГ, Кс і ВП на тлі використання карбацетаму відбувалась у скорочені терміни (з 3 по 7 добу).

3. Використання карбацетаму значуще більшою мірою, ніж актовегіну, сприяло запобіганню зниженню секреції СТГ. Виявлені модулюючі ефекти карбацетаму могли створити умови для ефективнішого відновлення метаболізму та процесів репарації головного мозку при ЧМТ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу карбацетаму на функціонування ЦНС під час ЧМТ, зокрема на динаміку відновлення неврологічного дефіциту та когнітивних розладів.

Список літератури

- [1] Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам / В.В. Багметова, А.Н. Кривицкая, И.Н. Тюренков и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №4. – С. 243–246.
- [2] Демченко О.М. Когнітивна активність шурів за умов дисфункції щитоподібної залози / О.М. Демченко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 3(109). – Вип. 2. – С. 127–132.
- [3] Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы: монография / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Новый мир, 2008. – 140 с.
- [4] Ельский В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме: монография / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Новый мир, 2008. – 240 с.
- [5] Патогенез оксидативных нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии в эксперименте / С.В. Зяблицев, А.В. Нечепорчук, Ю.Я. Крюк, С.В. Колесникова // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2013. – №5(1). – С. 116–119.
- [6] Карташев А.В. Тормозные нейромедиаторы и их влияние на опухоль процесс при глиомах головного мозга / А.В. Карташев, В.Б. Войтенков // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – №4(58). – С. 69–73.
- [7] Козак Д.В. Системні порушення в патогенезі раннього і пізнього періодів травматичної хвороби та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.03.04 – патологічна фізіологія / Д.В. Козак. – Тернопіль: ТДМУ, 2015. – 36 с.
- [8] Коровка С.Я. Механізми формування синдрому ендогенної інтоксикації при травматичній хворобі головного мозку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 – патологічна фізіологія / С.Я. Коровка. – Донецьк: ДонНМУ, 2013. – 20 с.
- [9] Психиатрия: национальное руководство / под общей ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1000 с.
- [10] Эндотелиопротекторы — новый класс фармакологических препаратов / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Е.В. Волотова // *Вестник РАМН*. – 2012. – №7. – С. 50–57.
- [11] Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease / Y. Li, H. Sun, Zh. Chen, et al. // *Front. Aging Neurosci*. – 2016. – Vol. 8. – P. 31.
- [12] McQuail J.A. Molecular aspects of age-related cognitive decline: the role of GABA signaling / J.A. McQuail, C.J. Frazier, J.L. Bizon // *Trends Mol. Med.* – 2015. – Vol. 21(7). – P. 450–460.

References

- [1] Bagmetova, V. V., Krivitskaya, A. N., Tyurenkov, I. N., Berestovitskaya, V. M., & Vasileva, O. S. (2012). Vliyanie fenibuta i ego soli s yantarnoj kislotoj na ustojchivost' zhivotnykh k forsirovannym dinamieskim i staticheskim fizicheskim nagruzkam [The influence of fenibut and its salt with succinic acid on animals' resistance to forced dynamic and static physical loads]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 4, 243–246 [in Russian].
- [2] Demchenko, O. M. (2014). Kohnnyvna aktyvnist shchuriv za umov dysfunktsii shchytopodobnoi zalozy [Cognitive Activity of Rats under Thyroid Dysfunction]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 3(109), 2, 127–132 [in Ukrainian].
- [3] El'skij, V. N., & Zyablitsev, S. V. (2008). *Modelirovanie cherepno-mozgovoј travmy [Design of brain injury]*. Doneck: Novyj mir [in Russian].
- [4] El'skij, V. N & Zyablitsev, S. V. (2008). *Nejrogormonal'nye reguljatornye mekhanizmy pri cherepno-mozgovoј travme [Neurohormonal regulatory mechanisms after the traumatic brain injury]*. Doneck: Novyj mir [in Russian].
- [5] Zyablitsev, S., Nечeporчук, А., Крук, Ю., & Колесникова, S. (2013). Patogenez oksidativnykh narushenij pri sochetannoј cherepno-mozgovoј travme i turniketnoј toksemii v e'ksperimente [Oxidative disorders pathogenesis at associated traumatic brain injury and tourniquet toxemia in experiment]. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo*

universiteta, 5(1), 116–119 [in Russian].

- [6] Kartashev, A. V., & Voitenkov, V. B. (2013) Tormoznye nejromediatorы i ikh vliyanie na opukholvejyј process pri gliomakh golovnoгo mozga [Inhibitory neurotransmitters and their influence on tumor in patients with gliomas]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 4(58), 69–73 [in Russian].
- [7] Kozak, D. V. (2015). *Sistemni porusheniya v patogenezi rannogo i piznogo periodiv travmatychnoi khvoroby ta yikh korektsiya* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Systemic disorders in pathogenesis of early and late periods of traumatic disease Dr. med. sci. diss.]. Ternopil: TDMU [in Ukrainian].
- [8] Korovka, S. Ya. (2013). *Mekhanizmy formuvannya syndromu endogennoi intoksykatsii pry travmatychnii khvorobi holovnoгo mozku* (Avtoref. dis... kand. med. nauk). [Mechanisms of forming of endogenous intoxication syndrome in traumatic brain injury]. (Extended abstract of candidate's thesis). Donetsk: DonNМУ [in Ukrainian].
- [9] Dmitrieva, T. B., Krasnov, V. N., Neznanov, N. G., Semke, V. Ya., & Tiganova, A. S. (Eds.). (2011). *Psikhiatriya: Nacional'noe rukovodstvo [Psychiatry: National Leaders]*. Moscow: GE'OTAR-Media [in Russian].
- [10] Tyurenkov, I. N., Voronkov, A. V., Slietsans, A. A., & Volotova, E. V. (2012). E'ndotelioprotektory – novyj klass farmakologicheskikh preparatov [Endothelial protection drugs — a new class of pharmacological agents]. *Vestnik RAMN*, 7, 50–57. [in Russian].
- [11] Li, Y., Sun, H., Chen, Z., Xu, H., Bu, G., & Zheng, H. (2016). Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease, *Front Aging Neurosci*, 8(31). doi: 10.3389/fnagi.2016.00031.
- [12] McQuail, J. A., Frazier, C. J., & Bizon, J. L. (2015). Molecular aspects of age-related cognitive decline: the role of GABA signaling, *Trends Mol Med*, 21(7), 450–460. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2015.05.002.

Відомості про авторів:

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, професор каф. патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Стародубська О. О., асистент каф. патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, профессор каф. патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Стародубская А.О., ассистент каф. патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Ziablitsev S. V., MD, PhD, DSc, Professor of Pathophysiology Department of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Starodubska O. O., Assistant of Pathophysiology Department of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 17.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2017