Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**«ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ »**

**ГОРБАЧОВА СВІТЛАНА ВАСИЛІВНА**

УДК 615.214.03: 616.831 – 005.4

**експериментальне обгрунтуваня використання лікарської комбінації гліцину, магнію і ГАМК при церебральній ішемії**

14.03.05 фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

### Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор біологічних наук, професор **Бєленічев Ігор Федорович,** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури

**Офіційні опоненти:**  доктор біологічних наук

**Тишкін Сергій Михайлович,**

головний науковий співробітник ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

доктор медичних наук, професор

**Степанюк Георгій Іванович**

Вінницький національний медичний університет ім.. М.І.Пирогова, завідувач кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року о \_\_\_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Е. Потьє 14.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14.

Автореферат розісланий « \_\_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради, Д 26.550.01

кандидат біологічних наук  І.В. Данова

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. За останні роки помічене зростання судинних захворювань, що зумовило збільшення частоти гострих порушень мозкового кровообігу. Згідно з міжнародними епідеміологічними дослідженнями у світі від інсульту щорічно вмирають 4,7 млн. чоловік. У більшості країн інсульт займає 3-є місце в структурі загальної смертності населення, у Росії – друге, поступаючись лише кардіоваскулярній патології. Рання 30-денна летальність після інсульту складає 35%, протягом року вмирають приблизно 50% хворих. Інсульт є основною причиною інвалідизації населення. Лише близько 20% хворих, що вижили, повертаються до колишньої роботи. Серед усіх видів інсульту переважають ішемічні ураження мозку (Є.І. Гусєв, 2003; В.І.Черній , 2007).

У зв’язку з цим дослідження нейропротективного ефекту нових лікарських препаратів є актуальним напрямом сучасної фармакології. Комплексні дослідження у цій області спрямовані на розробку методів, які попереджають пошкодження та загибель нервових клітин, що обумовлені гіпоксією, ішемією, черепно-мозковою травмою, токсичними впливами, нейродегенеративними процесами (В.І. Скворцова, 2003; Є.І.Гусєв, 2008). Зараз уже відомі механізми, які призводять до загибелі нервових клітин. Цими механізмами є ексайтотоксичність – шкідливий вплив на нейрони підвищених концентрацій збудливих амінокислот (глутамату, аспартату); ,,оксидативний стрес” – пошкодження мембран нейронів токсичними вільними кисневими радикалами та продуктами перекисного окислення ліпідів; дефіцит нейротрофічних факторів, апоптоз – програмована загибель клітин (І.А.Григорова, 1998; І.Ф. Бєленічев, 2007).

Перспективним напрямком первинної нейропротекції при церебральній ішемії є корекція дисбалансу збудливих та гальмівних нейротрансмітерних систем за допомогою активації гальмівних процесів (Л.О. Громов, 2001; А.А. Хижняк, 2003; В.Й. Мамчур, 2006). Природним гальмівним нейротрансмітером в ЦНС є гліцин (В.И. Скворцова, 1995; Є.І. Гусєв, 2006), який підвищує розумову працездатність, знімає психо-емоційну напругу, усуває депресивні стани, нормалізує сон. Йому притаманний загальнометаболічний ефект, він має протисудомну дію, зв'язує низькомолекулярні токсичні продукти, які у великих кількостях утворюються при патологічних процесах. (А.Н. Астахов, 2004). Гліцин застосовується при астенічних станах та алкогольних енцефалопатіях. (М.Д. Машковський, 2005; І.С. Чекман, 2007). Однак, у літературі відсутні повідомлення щодо його ефективності в умовах гострих порушень мозкового кровообігу та можливості створення на його основі комбінацій з нейропротективною активністю, що й визначає актуальність таких досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** Дисертаційна робота виконана як фрагмент планової науково-дослідної роботи кафедр фармакології і фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету: «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин у ряді п'яти- і шестичленних азагетероциклів і створення на їх основі лікарських препаратів (№ держ. реєстрації 0102 U 002863; шифр IH 15.00.02.01.) та як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри фармакології «Вивчення механізмів нейропротективної активності та її взаємозв'язку з параметрами молекулярної будови в ряді похідних N та S-замісних азогетероциклів у дослідах in vitro та в умовах моделювання ішемічних пошкоджень головного мозку» (№ держ. реєстрації 0107U005112, шифр ІН 14.03.05.04).

**Мета дослідження.** На основі експериментальних даних встановити терапевтичну ефективність та особливості нейропротективної дії гліцину та його комбінації з солями магнію і γ-аміномасляною кислотою в умовах церебральної ішемії.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити нейропротективну активність гліцину в дослідах in vitro та in vivo (гіпоксичний тест, амнезія навички, ішемія).

2. Теоретично обґрунтувати та в дослідах in vitro вивчити вплив комбінації гліцину та магнію на толерантність нейронів до глутаматної ексайтотоксичності.

3. Встановити дію комбінації гліцину, магнію та ГАМК на ступінь неврологічних (за шкалою McGrow) та когнітивних порушень (за тестом УРПУ), що виникають на фоні моделювання церебральної ішемії.

4. Дослідити вплив комбінації гліцину, магнію та ГАМК на стан антиоксидантної системи (активність СОД, каталази, ГПР, вміст маркерів ОМБ, рівень ДК, ТК, МДА) та енергетичного метаболізму (піруват, малат, лактат, АТФ, АДФ, АМФ) при моделюванні ішемії головного мозку.

5. Оцінити дію комбінації гліцину, магнію та ГАМК на морфофункціональний стан нейронів, гліальних клітин сенсомоторної зони фронтальної кори головного мозку в умовах ішемії.

*Об'єкт дослідження.* Ішемія головного мозку.

*Предмет дослідження.* Нейропротективна активність комбінації гліцину з іонами магнію та ГАМК.

*Методи дослідження.* Фармакологічні, біохімічні, гістоморфометричні, математичні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Уперше встановлена нейропротективна активність комбінації гліцину з хлоридом магнію та γ-аміномасляною кислотою під робочою назвою «Магнелонг» при внутрішньоочеревинному введенні тваринам з церебральною ішемією. Показано, що нейропротективний ефект «Магнелонгу» обумовлений сумарною дією гліцину, магнію і ГАМК та спрямований на зменшення загибелі нейронів при глутаматній ексайтотоксичності in vitro та в умовах церебральної ішемії. Виявлена здатність «Магнелонгу» підвищувати окисну продукцію енергії за рахунок інтенсифікації шунта Робертса та дикарбонової ділянки циклу Кребса, знижувати окисну модифікацію білків, активувати супероксиддисмутазу, глутатіонпероксидазу та каталазу. Встановлено, що ця комбінація гальмує розвиток неврологічного та когнітивного дефіциту.

**Практичне значення отриманих результатів.** Експериментально обґрунтована доцільність використання комбінації гліцину з магнієм хлоридом та ГАМК (робоча назва «Магнелонг») в умовах церебральної ішемії.

Результати досліджень впроваджені у навчальну та наукову роботу кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету, кафедри фармакології, клінічної фармакології та технології лікарських засобів Дніпропетровської державної медичної академії, кафедри клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, кафедри фармакології Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор А.В.Абрамов) і на кафедрі фармакології (завідувач – д.біол.н., професор І.Ф.Бєленічев). Дисертантом самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, визначені мета та завдання дослідження, освоєні та відтворені моделі гострого порушення мозкового кровообігу. Самостійно виконані дослідження нейрофармакологічного профілю гліцину в умовах in vitro, гіпоксичного тесту, тесту УРПУ, експериментальної церебральної ішемії. Дисертант самостійно провів біохімічні дослідження маркерів оксидативного стресу, стану антиоксидантної системи та енергетичного метаболізму головного мозку в умовах ішемічного ураження. Самостійними також є усі гістоморфометричні дослідження, статистична обробка отриманих даних, узагальнення та аналіз результатів досліджень, сформульовані висновки.

**Апробація роботи.** Фрагменти дисертаційної роботи доповідалися на Міжнародній науково-практичній конференції ,,Біологічне окислення в нормі і патології” (м.Тернопіль, 2006), науково–практичній конференції студентів і молодих учених ,,Теоретичні і практичні аспекти сучасної медицини” (м.Сімферополь, 2006), науково–практичній конференції з міжнародною участю ,,Актуальні питання фармакології” (м.Вінниця, 2007), на ІІІ Національному з'їзді фармакологів України ,,Фармакологія 2006 – крок у майбутнє” (м. Одеса, 2006), на ІІІ з'їзді фармакологів Росії ,,Фармакология – практическому здравохранению” (м.Санкт-Петербург, 2007), на І Всеукраїнському конгресі ,,Людина та ліки“ (м.Київ, 2008), на XV конгресі ,,Человек и лекарство” (м.Москва, 2008), на V Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю ,,Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів” (м.Запоріжжя, 2008)

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 робіт, з них 7 статей у виданнях, рекомендованих ВАК України, 8 тез у матеріалах науково–практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та списку літератури, який містить 221 літературних джерел: з них 45 – зарубіжних авторів. Робота проілюстрована 38 таблицями, 7 графіками та 6 фотографіями.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** Експериментальна частина виконана на 84 білих нелінійних мишах, 437 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях, масою 200–250 г та 70 монгольських піщанках (гербілах) масою 45 – 60 г. Тварини отримані з віварію ДУ ,,Інститут фармакології і токсикології АМН України”. Тварини знаходилися на стандартному раціоні харчування, в умовах природної зміни дня і ночі. Усі експериментальні процедури здійснювали відповідно до Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України (О.В. Стефанов, 2001), вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986) та Статуту Української асоціації з біоетики та норм GLP (1992). Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під наркозом (тіопентал-натрій, 40 мг/кг).

Під час проведення досліджень нейрофармакологічного профілю для визначення ефективної дози гліцину використовували білих нелінійних мишей, з якими проводили гіпоксичний тест. Тварин поміщали в герметично закритий контейнер, викликаючи гіпоксичну гіпоксію (К.П. Іванов, 1988; Е.А. Ільїн, 1966). Про ступінь антигіпоксичної активності робили висновки на основі подовження часу до першого апное у тварин. Другу серію дослідження ефективної дози проводили на білих щурах. Тваринам моделювали амнезію навику шляхом введення атропіну (40мг/кг внутрішньоочеревинно). Про наявність антиамнестичної активності свідчило збереження навички в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) (Я.Буреш, О.Бурешова, 1991; М.Я. Головенко, 2002).

Здатність гліцину підвищувати толерантність нейронів до глутаматної ексайтотоксичності досліджували in vitro на суспензії нейрональних клітин (М.І. Прохорова, 1982) до якої додавали глутамінову кислоту (100 мкмоль), каїнат (200 мкмоль) або N-метил-D-аспартат (200 мкмоль) (А.А. Болдирєв, 2000). Для дослідження морфофункціонального стану нейронів готували мазки, які фарбували нітратом срібла для виявлення апоптичних та дегенеративно змінених нейронів (Я.Буреш, О.Бурешова, 1991).

Оскільки метою нашої роботи було дослідження нейропротективної активності гліцину та його комбінацій, то були необхідні експериментальні моделі, адекватні клінічним проявам інсульту. Таким вимогам відповідає модель необоротної білатеральної оклюзії загальних сонних артерій, яку ми використовували для відтворення ішемічного інсульту на білих щурах (О.В.Стефанов, 2002). Для відтворення клінічної картини геморагічного інсульту вводилася аутокров під тверду оболонку головного мозку (S.Takizawa, 1991). При використанні в експериментах монгольських піщанок нами враховувалися видові анатомічні особливості кровопостачання головного мозку у цих тварин, а саме роз'єднаність велізієвого кола мозкового кровообігу. Тому цим тваринам проводили оборотну двосторонню оклюзію сонних артерій, шляхом накладання оклюдера тривалістю 30 хвилин на тлі артеріальної гіпотензії (пентамін 20 мг/кг) (К. Yamamoto, 1986).

Усі досліджувані речовини вводили тваринам внутрішньочеревно один раз на день починаючи з виходу щурів з наркозу протягом 4 діб (гострий період ішемічного та геморагічного інсульту) та 18 діб (відновлювальний період). Терапію гербілів проводили протягом однієї доби (гострий період) та 7 днів після моделювання ішемії-реперфузії.

Досліджувались такі препарати: гліцин у дозі 200 мг/кг, МgCl2 – 15 мг/кг, «Магнелонг» – 1 мл ін’єкційного розчину на 100 г маси, препарат порівняння – пірацетам вводили у дозі 500 мг/кг.

У тварин, яким моделювали різні типи гострого порушення мозкового кровообігу, оцінювали реакції орієнтовно - дослідницької поведінки в тесті «відкрите поле». У щурів протягом 3 хвилин реєстрували горизонтальну (число квадратів, які перетинала тварина), вертикальну (число вертикальних рухів) та дослідницьку (число заглядань у «нірки») активність (А.Г.Вартанян, В.С. Петров, 1989; Я. Буреш, О. Бурешова, 1991).

Про когнітивний дефіцит експериментальних тварин робили висновки за їх здатністю до навчання і запам'ятовування аверсивного стимулу в тесті УРПУ (Я. Буреш, О. Бурешова, 1991), який проводили після закінчення спостереження у відновлювальний період порушення мозкового кровообігу.

Вираженість неврологічного дефіциту визначали за шкалою McGrow (С.Р. McGrow, 1977) протягом усього часу спостереження. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів – легкий ступінь, від 3 до 7 балів – середній ступінь і від 7 балів і вище – важкий ступінь. Відзначали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість; також як прояв неврологічного дефіциту розглядали утримування щурів на стрижні, діаметром 15 см, який обертався зі швидкістю 3 об/хв. Тварин тестували щодня, виставляючи суму балів.

Для оцінки ступеня ішемічного пошкодження тканин мозку та ефективності фармакологічної корекції проводили біохімічні дослідження тканин головного мозку. Для біохімічних досліджень використовувалися скроневі долі кори головного мозку тварин. Тканини гомогенізувалися в сольовому ізотонічному розчині (0,15М KCl) при охолодженні (до +40С) за допомогою скляного гомогенізатора у співвідношенні 1:40. Після виділення ядер та незруйнованих клітин (1000g) методом диференційного центрифугування (15000 g) виділялася цитозольна фракція (М.І. Прохорова, 1982). Для оцінки інтенсивності ВРО в тканинах головного мозку визначали ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ) (В. Halliwell, 1999), рівень малонового диальдегіду (МДА) (Л.І. Андрєєва, 1988), дієнових коньюгатів (ДК) і триєнкетонів (ТК) (Р. Кейтс, 1974).

Стан антиоксидантної системи визначали за показниками активності супероксиддисмутази (СОД) (С. Чеварі, 1988), каталази (М.А. Королюк, 1988) і ГПР у тканинах мозку (М.І. Прохорова, 1982).

Цикл оксиду азоту вивчали за накопиченням стабільних метаболітів NO у головному мозку (Н.В. Горбунов, 1995), за рівнем активності NO–синтази (Ю.М. Колесник, 2005), а також за концентрацією L-аргініну в головному мозку (В.В. Зинчук, 1999).

Процеси вуглеводно–енергетичного обміну та окислення в циклі Кребса в головному мозку оцінювали за рівнем аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) (Н.Б. Захарова, 1980), лактату, малату, ізоцитрату (М.І.Прохорова, 1982), активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) і цитохромоксидази (ЦХО) (В.С. Асатиані, 1969).

Стан ГАМК-ергічної системи головного мозку вивчали за концентрацією гліцину, ГАМК, глутамату (В.В. Зинчук, 1999) та активністю ключових ферментів – глутаматдекарбоксилази (ГДК) – ферменту, відповідального за утворення ГАМК з глутамату, і ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) – ферменту, відповідального за перетворення ГАМК у процесі його гальмівної дії (В.А. Розанов, 1980).

Для проведення морфометричних та гістоімунохімічних досліджень тканини головного мозку експериментальних тварин поміщали на 24 години у фіксатор Буена і після стандартної гістологічної проводки тканину розміщували у парафіні (Е. Пірс, 1962).

Для вивчення морфології нейроні зрізи фарбували для визначення нуклеїнових кислот галоціанін–хромовими галунами за Ейнарсоном (Е. Пірс, 1962). Для виявлення експресії c-fos і Всl-2 білка в сенсомоторній зоні фронтальної кори використовували імуногістохімічний метод непрямої імунофлюоресценції (A.P. Johnstone, 1997). Зображення Fos–імунопозитивних нейронів та bcl-2– імунопозитивних нейронів сенсомоторної зони, що отримували на мікроскопі, за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4922 (COCHU Inc., США) вводили до комп'ютерної програмно-апаратної системи цифрового аналізу зображення VIDAS (Y.M. Kolesnik et al., 2002).

Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричного критерію t-Стьюдента, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), непараметричного U–критерію Уїтні-Манна у рамках програми MS Excell. Вірогідними вважали відмінності з рівнем значення більше 95% (Л. Закс, 1976).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що гліцин у дозі 200 мк/кг виявляє антигіпоксичну та антиамнестичну дію. При додаванні в інкубаційне середовище, що містить глутамат (100 мкмоль), гліцин у кількості 100 мкмоль зменшував загибель нейронів на 11,7% (р<0,05). Внесення гліцину у дозі 0,1 мкмоль сприяло активації нейродегенеративних процесів, що виявлялося у збільшенні загиблих нейронів відносно показників контролю (суспензії з додаванням глутамату). Це явище пояснюється тим, що гліцин є коагоністом NMDA-рецепторів і в мікромолярних концентраціях сприяє активації рецепторного комплексу (П.В. Сергеєв, 1999). При додаванні до інкубаційного середовища іонів магнію (15 мкмоль) нейропротективна активність гліцину (100 мкмоль) посилювалася на 28,3% (р<0,05) відносно контрольної серії (рис. 1). Іони магнію є неконкурентними потенціалзалежними антагоністами NMDA-рецепторів, які блокують їх активацію шляхом зв’язування зі своїм сайтом в іонному каналі (V. Bruno, 1995).

% клітин, що вижили

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

1

2

3

4

% клітин, що вижили

\*

\*

**Рис. 1 Вплив гліцину та його комбінації з іонами магнію на морфофункціональний стан нейронів в умовах моделювання глутаматної ексайтотоксичності in vitro**

*Примітки: 1 – інтактна серія, 2 – серія з додаванням глутамату (100 мкмоль), 3 – серія з додаванням глутамату (100 мкмоль) та гліцину (100 мкмоль), 4 – серія з додаванням глутамату (100 мкмоль), гліцину (100 мкмоль) та магнію хлориду (15 мкмоль)*

*\* – p<0,05 по відношенню до серії з глутаматом*

Беручи до уваги отримані дані про здатність іонів магнію посилювати нейропротективну дію гліцину, на кафедрі технології лікарських засобів ЗДМУ під керівництвом проф. В.В.Головкіна була створена комбінація під робочою назвою «Магнелонг» у вигляді ін’єкційного розчину, який містить гліцин (200 мг), магній хлорид (15 мг) та γ-аміномасляну кислоту (250 мг) на 100 мл води для ін’єкцій. Введення ГАМК до складу комбінації було з метою активації гальмівних систем та зменшення глутаматної ексайтотоксичності в умовах церебральної ішемії (J.[Auta,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Auta%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) 2008)

Дослідженнями другої серії була встановлена висока нейропротективна ефективність комбінації «Магнелонг» в умовах ішемічного інсульту, введення аутокрові, а також ішемії з наступною реперфузією.

Призначення «Магнелонгу» у дозі 1 мл/100 г маси тіла тварин в умовах порушення мозкового кровообігу позитивно впливало на всі досліджувані показники. У тканинах головного мозку тварин з ішемічним інсультом, яким проводили терапію «Магнелонгом», вміст альдегідфенілгідразонів (АФГ) знижувався на 79% (р<0,05), а кетонфенілгідразонів (КФГ), як найбільш токсичного продукту окисної модифікації білків, на 80% (р<0,05) відносно показників контрольної групи. В умовах введення аутокрові рівень АФГ зменшувався на 79% (р<0,05), КФГ – на 78% (р<0,05) відносно контрольної групи та на 50,4% (р<0,05) та 19,6% (р<0,05) відповідно, відносно до групи із введенням пірацетаму. Моделювання ішемії-реперфузії показало здатність комбінації попереджувати накопичення маркерів ОМБ на 48,0% (АФГ) та 52,3% (КФГ) (р<0,05) відносно контролю, вірогідно перевищуючи (р<0,05) за цим видом активності пірацетам.

В умовах ішемічного ураження комбінація сприяла підвищенню активності СОД на 140% (р<0,05), каталази на 95,9% (р<0,05), ГПР на 79,5% (р<0,05), перевищуючи показники пірацетаму на 112,1% (р<0,05), 68,5% (р<0,05) та 57,8% (р<0,05) відповідно (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Стан антиоксидантної системи головного мозку тварин в гострий період ішемічного інсульту**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | СОД, у.о./мг  білку/хв | Каталаза, мкат/мг білку/хв | ГПР, мкмоль/  мг білку/хв | Продукти ОМБ, у.о./г білку | |
| АФГ | КФГ |
| Несправжньоопе-ровані тварини (n=10) | 283,4 ±11,6 | 7,82 ±0,77 | 72,4 ±4,8 | 0,83 ± 0,04 | 0,56 ± 0,02 |
| Тварини з ГПМК (n=5) | 78,6 ± 6,21 | 2,44 ±0,31 | 32,7 ± 0,12 | 5,02 ± 0,3 | 3,93 ± 0,11 |
| Тварини з ГПМК +пірацетам (n=6) | 100,6 ± 5,79 | 3,11 ± 0,32 | 39,8 ± 0,38 | 3,75 ±0,15 | 1,58 ±0,14 |
| Тварини з ГПМК + гліцин (n=7) | 110,6±4,21\* | 3,25 ± 0,37\* | 40,0 ±0,21\* | 2,72 ± 0,1\* | 1,38 ± 0,09\* |
| Тварини з ГПМК + магнію хлорид (n=7) | 98,5 ± 5,72\* | 3,0 ± 0,48 | 38,57 ± 0,11\* | 4,35 ± 0,23 | 1,67 ± 0,08\* |
| Тварини з ГПМК + Магнелонг (n=9) | 188,7 ±7,2\*§∆# | 4,78 ± 0,12\*§∆# | 58,7 ±0,10\*§∆# | 1,05 ±0,3\*§∆# | 0,79 ± 0,02\*§∆# |

Примітки: в цій та табл. 2,3

1. \* – p<0,05 стосовно групи контролю;

2. # – p<0,05 стосовно групи з уведенням гліцину;

3. ∆ – p<0,05 стосовно групи з уведенням магнію хлориду;

4. § – p<0,05 стосовно групи з уведенням пірацетаму.

Висока активність процесів ОМБ викликає не тільки порушення біохімічних процесів. Руйнування під дією вільних радикалів мембранних білків призводить до порушення структурної та функціональної цілісності мембран. Це викликає нездатність нейронів виконувати свої функції, у нервовій системі виникає цілий ряд функціональних порушень, які виявляються через розвиток у експериментальних тварин когнітивно-мнестичного та неврологічного дефіциту (S.Yanagitani, 1999). Введення комбінації гліцину та магнію позитивно впливало на зниження проявів неврологічної симптоматики на 62,6% в гострий період ішемії та на 47% на 4 добу введення аутокрові. Зростала і кількість тварин, що були навчені, у відновлювальний період на 66,6% при ішемії та на 63,4% при введенні аутокрові відносно показників контролю. Слід також відзначити, що нормалізація поведінкових реакцій при терапії Магнелонгом відбувалася на фоні зниження летальності експериментальних тварин на 60% та 50% при ішемії та введенні аутокрові відповідно (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Вплив комбінації Магнелонг на прояв неврологічного та когнітивного дефіциту у щурів з ГПМК**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | Середній бал за шкалою С.Р. McGrow | | Кількість тварин, що вижили, % | | % повністю навчених тварин | |
| Ішемія | Введення аутокрові | Ішемія | Введен-ня ауто-крові | Ішемія | Введен-ня аутокрові |
| Тварини з ГПМК (n=5) | 17,66 ± 2,02 | 8,5 ± 0,92 | 30 | 50 | 0 | 16,6 |
| Тварини з ГПМК +пірацетам (n=6) | 8,8 ± 0,8\* | 6,0 ± 0,57\* | 50 | 70 | 33,3 | 42,8 |
| Тварини з ГПМК + гліцин (n=7) | 6,8 ± 2,12\* | 5,62 ± 0,32\* | 70 | 80 | 42,8 | 50 |
| Тварини з ГПМК + магнію хлорид (n=7) | 9,57 ± 1,13\* | 6,28 ± 0,35\* | 70 | 70 | 28,5 | 70 |
| Тварини з ГПМК + Магнелонг (n=9) | 6,6 ± 0,6\*§∆ | 4,5 ± 0,34\*§∆# | 90 | 100 | 66,6 | 80 |

Нашими дослідженнями встановлено, що проявом нейропротективної дії Магнелонгу є також його метаболітотропна дія, яка пов’язана зі здатністю комбінації активувати шунт Робертса. Результатом цієї дії є інтенсифікація переходу ГАМК у сукцинат, який включається в реакції циклу Кребса та призводить до посилення окисної продукції енергії. На нашу думку, відбувається перетворення в сукцинат не тільки ендогенної, а й екзогенної ГАМК Магнелонгу.

Визначення компонентів циклу Кребса свідчить про підвищення рівня малату та пірувату в тканинах головного мозку тварин з порушенням мозкового кровообігу, що отримували терапію Магнелонгом. Так, кількість пірувату зростала на 86,3 %, малату – на 154,5 % відносно контрольних значень (рис.2). Рівень ізоцитрату та активність сукцинатдегідрогенази підвищувалися на 135,0% та 159,3% відповідно, завдяки активації шунта Робертса (рис.3).

Виявлене підвищення активності цитохром-С-оксидази (на 289%) свідчить про активацію окисного фосфорилювання під впливом комбінації (рис. 3). Усі перераховані вище процеси створюють умови для нормалізації синтезу макроергічних фосфатів, у першу чергу АТФ.

**10**

**0**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**9**

1

2

3

4

**СДГ**

**ЦХО**

**\***

**\***

**\***

**\***

**мкмоль/г тканини/хв**

0

0,1

0,2

0,3

0,4

0,5

0,6

1

2

3

4

**мкмоль/г тканини**

пируват

малат

Ізоцитрат

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

**\***

|  |  |
| --- | --- |
| Рис.1 Вплив комбінації «Магнелонг» на активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) та цитохромоксидази (ЦХО) у тканинах головного мозку тварин з церебральною ішемією | Рис.2 Вплив комбінації «Магнелонг» на показники вуглеводно-енергетичного обміну у тканинах головного мозку тварин з церебральною ішемією |

*Примітки: 1 – група інтактних тварин, 2 – група тварин з ішемічним інсультом (ІІ), 3 - група тварин з ІІ та введенням гліцину (200 мг/кг), 4 – група тварин з ІІ та введенням «Магнелонгу» (1 мл/кг); \* – p<0,05 стосовно групи тварин з ішемічним інсультом*

Підвищення рівню активних форм кисню, що спостерігається при ішемічному ураженні, впливає нейротоксично. Він виявляється у процесах руйнування основних цитоплазматичних та ядерних білків. У першу чергу, це стосується антиапоптичного білку bcl-2. Зниження кількості цього білку викликає активацію експресії генів раннього реагування та накопичення проапоптичних білків (c-fos та інших), які запускають каскад реакцій, що призводять до загибелі клітин шляхом апоптозу. Названі процеси відображаються на морфофункціональному стані нейронів, що показано нашими гістоморфометричними дослідженнями. Аналіз отриманих результатів свідчить, що «Магнелонгу» притаманний позитивний ефект у відношенні збереження морфофункціональної активності нейронів в умовах ішемії (табл.3). Так, терапія комбінацією нормалізувала показники щільності та загальної площі тіл нейрональних клітин на фоні збереження їхньої генної активності. Так, щільність нейронів підвищувалася на 20%, а вміст РНК зростав на 51,3% відносно контрольних значень. Стосовно гліальних клітин, «Магнелонг» викликав незначний гліоцитоз, як компенсаторний механізм в умовах ішемічного ураження. В результаті зазначених впливів у групі тварин, які отримували терапію «Магнелонгом» загальна щільність клітин підвищувалася на 59,5%, а кількість нейронів з ознаками нейродегенерації знижувалася на 66,7%.

*Таблиця 3*

**Вплив комбінації Магнелонг на морфофункціональний стан нейронів кори головного мозку з ГПМК**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | Щільність клітин на 1 мм2 | | Частка апоптичних клітин, % | |
| Ішемія | Введення аутокрові | Ішемія | Введення аутокрові |
| Несправжньоопе-ровані тварини (n=10) | 110 ± 7 | 112 ± 11 | 4,3 ± 0,61 | 5,1 ± 0,3 |
| Тварини з ГПМК (n=5) | 107 ± 18 | 108 ± 19 | 14,36 ± 0,74 | 16,3 ± 1,06 |
| Тварини з ГПМК +пірацетам (n=6) | 232 ± 10 | 225 ± 23 | 7,5 ± 0,49 | 9,2 ± 0,58 |
| Тварини з ГПМК + гліцин (n=7) | 128 ± 13\* | 116 ± 12\* | 6,7 ± 0,35\* | 8,4 ± 0,6\* |
| Тварини з ГПМК + магнію хлорид (n=7) | 438 ± 29\* | 110 ± 20 | 16,3 ± 1,7 | 8,8 ± 0,75\* |
| Тварини з ГПМК + Магнелонг (n=9) | 107 ± 9\*§∆# | 118 ± 14§ | 4,7 ± 0,65\*§∆# | 7,3 ± 0,44\*§ |

Узагальнюючи результати проведених досліджень з вивчення нейропротективної дії комбінації «Магнелонг», необхідно відзначити таке: при проведенні досліджень на суспензії виділених нейронів з додаванням збудливих амінокислот встановлено, що свою нейропротективну дію гліцин виявляє в умовах підвищених концентрацій глутамату та N-метил-D-аспартату, тобто при активації глутаматних рецепторів NМDА-типу. Оскільки він є ко-агоністом цих рецепторів, гліцин модулює їх активність завдяки зв’язуванню з гліциновим сайтом (П.В. Сергеєв, 1999). Необхідно відзначити, що саме модулюючу, а не активуючу дію, виявляє гліцин у кількості 100 мкмоль в інкубаційному середовищі. В умовах високої концентрації глутамату, гліцин забезпечує толерантність нейронів, знижує гіперактивацію всього рецепторно-іоноформного комплексу та попереджає розвиток глутаматної ексайтотоксичності. Здатність гліцину модулювати активність глутаматних рецепторів посилювалася при додаванні до інкубаційного середовища іонів магнію. Іони магнію є неконкурентними потенціалзалежними антагоністами NMDA-рецепторів, які блокують їх активацію шляхом зв’язування зі своїм сайтом в іонному каналі (П.В.Сергеєв, 1999).

Біохімічними та морфогістохімічними дослідженнями доведена висока нейропротективна ефективність комбінації Магнелонг, яка включає нормалізацію антиоксидантної системи та біоенергетичних процесів, збереження морфофункціональної цілісності нейронів. Це призводило до збереження когнітивно-мнестичних функцій та попереджувало розвиток неврологічного дефіциту.

Отже, комбінація гліцину, магнію хлориду та γ-аміномасляної кислоти («Магнелонг») справляє значний нейропротективний вплив. Гліцин модулює активність глутаматних рецепторів NMDA-типу та посилює дію іонів магнію, які блокують проходження збудження потенціал-залежним способом. Метаболітотропний ефект гліцину посилюється у складі комбінації завдяки постачанню екзогенної ГАМК в шунт Робертса, яка окрім того є гальмівним нейротрансмітером в ЦНС.

**ВИСНОВКИ**

В результаті дослідів in vitro та in vivo показана нейропротективна дія комбінації гліцину, магнію хлориду та ГАМК, експериментально обґрунтована доцільність використання такої комбінації при церебральній ішемії.

1. В умовах in vitro гліцин (100 мкмоль) здатен знижувати загибель нейронів на 10,4% (р<0,05) в умовах нейротоксичних концентрацій глутамату та N-метил-D-аспартату. При моделюванні експериментальної церебральної ішемії гліцин (200 мг/кг) знижує прояви неврологічного (на 10,8 балів) та когнітивного (на 42,8%) дефіциту.
2. Внесення до нейрональної суспензії гліцину з іонами магнію в умовах токсичних концентрацій глутамату попереджує загибель нейронів на 27%, що свідчить розвиток толерантності нейронів, зниження гіперактивації NMDA-рецепторів та попередження глутаматної ексайтотоксичності.
3. Комбінація гліцину з магнієм хлоридом та ГАМК (робоча назва «Магнелонг») знижує загибель щурів на 60%, зменшує прояви неврологічного дефіциту на 11 балів за шкалою P.С.McGrow, зменшує развиток когнітивних порушень (на 66%) у щурів з церебральною ішемією ( р <0,05).
4. Введення Магнелонгу тваринам з експериментальною ішемією головного мозку і викликало підвищення активності СОД (138%), каталази (70%), ГПР (68%), зниженню маркерних продуктів окисного стресу (МДА на 52%, АФГ на 76%, КФГ на 75%), збільшувало продукцію АТФ на 165% за рахунок окислення в циклі Кребса (підвищення малата на 154%) та активації компенсаторного шунта Робертса (зростання рівня ГАМК на 241%, активності СДГ на 132%, ГДК на 25%). Вірогідність відмінностей (р<0,05) порівняно з групою контролю.
5. Магнелог нормалізує морфофункціональні показники нейронів сенсомоторної зони кори: підвищує щільність нейронів (на 28%), площу нейронів (25%), збільшує вміст РНК (на 74%), знижує кількість апоптичних і деструктивно змінених нейронів (на 67%) у щурів з гострим порушенням мозкового кровообігу (р<0,05).
6. За силою нейропротективної дії Магнелонг вірогідно (р<0,05) переважає препарат-порівняння – пірацетам за такими показниками, як зниження неврологічного дефіциту (на 2,2 бали), збільшення вмісту АТФ (на 115%), РНК (на 33,1%), зниження кількості апоптичних й деструктивно змінених нейронів (на 62,6%).

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Бєленічев І.Ф. Вплив композиції ,,Магнелонг”, гліцину, емоксипіну та пірацетаму на розвиток оксидативного стресу в мозку щурів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ішемічний інсульт) /І.Ф. Бєленічев, С.В. Горбачова, В.В. Головкін, Н.В. Бухтіярова //Мед. хімія. – 2006. – Т.8, №3. – С.107 – 110 (Здобувач провела експериментальні дослідження, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів)
2. Бєленічев І.Ф. Експериментальні моделі ішемії головного мозку у фармакологічних дослідженнях /І.Ф. Бєленічев, С.В. Горбачова, Н.В. Бухтіярова, І.В. Сидорова, Л.О. Громов //Ліки. – 2006. - № 3-4. – С. 11 – 19 (Дисертант провів аналіз та узагальнення літературних даних).
3. Горбачева С.В. Фармакологическая коррекция повреждений нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения /С.В. Горбачева, И.Ф. Беленичев, В.В. Дунаев, Н.В. Бухтиярова //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. - №6. – С. 13 – 16 (Здобувач провела морфометричні дослідження, узагальнила отримані результати).
4. Губский Ю.И. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинаций на ответ генома и показатели антиоксидантной активности в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией /Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий, С.В. Горбачева, Н.В. Бухтиярова, А.Г. Горюшко, Л.П.Бабенко, О.В. Задорина // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – №3. – С.61–65. (Дисертант провела експериментальні дослідження, аналіз та узагальнення результатів).
5. Горбачова С.В. Нейропротективна дія іонів магнію в умовах моделювання глутаматної ,,екзайтотоксичності” in vitro /С.В.Горбачова, І.Ф. Бєленічев //Ліки. – 2007. - №3-4. – С. 47 – 51 (Здобувач провела експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів).
6. Бєленічев І.Ф. Вплив гліцину та його комбінацій на показники біоенергетичних процесів у головному мозку в умовах моделювання ішемічного інсульту /І.Ф. Бєленічев, С.В. Горбачова //Мед. хімія. – 2008. – Т.10, №1. – С. 88 – 91. (Здобувач провела експериментальні дослідження).
7. Губский Ю.И. Нейропротективный эффект глицина при моделировании глутаматной ,,эксайтотоксичности” in vitro / Ю.И.Губский, С.В. Горбачева, И.Ф. Беленичев, Е.И. Левицкий, Н.В.Бухтиярова, Л.П. Бабенко //Современные проблемы токсикологии. – 2008. - №1. – С. 28 – 31. (Горбачова С.В. провела експериментальні дослідження та узагальнення результатів)
8. Горбачова С.В. Експериментальні дослідження церебропротективних властивостей композиційного препарату ,,Магнелонг” /С.В.Горбачова, І.Ф. Бєленічев, Н.В. Бухтіярова //Біологічне окислення в нормі і патології: матеріали міжнар. наук.-практ. конференції, 21-22 вересня 2006 р. – Тернопіль, 2006. – С. 141
9. Беленичев И.Ф. Перспектива создания препаратов вторичной нейропротекции /И.Ф. Беленичев, С.В. Горбачева, Н.В. Бухтиярова, И.В. Сидорова //Тези доповідей ІІІ Національного з’їзду фармакологів України ,,Фармакологія 2006 – крок у майбутнє.” – Одеса, 2006. – С. 14 – 15.
10. Горбачева С.В. Перспективные направления создания вторичных нейропротекторов /С.В. Горбачева, А.В. Березовский // Теоретичні та практичні аспекти сучасної медицини: матеріали науково-практич. конференції студентів та молодих вчених Сімферопіль, 2006. – С. 30.
11. Горбачева С.В. Взаимопотенцирующий эффект глицина и ионов магния в условиях экспериментального мозгового инсульта / С.В.Горбачева, И.Ф. Беленичев //Фармакология – практическому здравоохранению: матер. ІІІ съезда фармакологов Росии, 25-28 сентября, Москва, 2007. – Т. 1., С. 1664.
12. Горбачева С.В. Нейропротективный профиль глицина и его комбинаций / С.В. Горбачева //Санкт-Петербургские научные чтения: тезисы докладов II Международного молодежного медицинского конгресса, 5-7 декабря 2007 г. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 179.
13. Горбачева С.В. Сравнительная оценка нейропротективного действия глицина, солей магния, тиотриазолина в некоторых их комбинациях в условиях моделирования ишемического инсульта /С.В. Горбачева, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко, Н.В. Бухтиярова, Г.И. Ткаченко //Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11. – С. 757 – 758.
14. Беленичев И.Ф. Роль гена c-Fos в регуляции типа нейрональной гибели в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения /И.Ф. Беленичев, А.В. Абрамов, С.В. Павлов, С.В. Горбачева, Н.В.Бухтиярова //Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів: матеріали V Національного конгресу патофізіологів України, 17-19 вересня 2008 р. – Запоріжжя, 2008 – С. 91.
15. Чекман І.С., Бєленічев І.Ф., Горчакова Н.А., Кучеренко Л.І., Мазур І.А., Бухтіярова Н.В., Савченко Н.В., Горбачова С.В. Магнієвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування. – Запоріжжя, Київ: Вид-во ЗДМУ, 2007. – 124 с.

**АНОТАЦІЯ**

**Горбачова С.В. Експериментальне обґрунтування використання лікарської комбінації гліцину, магнію та ГАМК при церебральній ішемії. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Державна установа ,,Інститут фармакології та токсикології АМН України”, Київ, 2008.

Дисертація присвячена вивченню терапевтичної ефективності та особливостей нейропротективної дії гліцину та його комбінацій в умовах церебральної ішемії.

Вивчення нейрофармакологічного профілю вказало на наявність у гліцину антигіпоксичної та антиамнестичної активності. На моделях порушень мозкового кровообігу доведена нейропротективна активність комбінації гліцину, магнію хлориду та γ-аміномасляної кислоти під робочою назвою Магнелонг при внутрішньочеревному введенні експериментальним тваринам. Вказано, що нейропротективний ефект Магнелонга обумовлений взаємопотенційною дією гліцину та магнію та спрямований на зменшення загибелі нейронів при глутаматній ексайтотоксичності in vitro та в умовах церебральної ішемії. Виявлена здатність Магнелонгу активувати окисну продукцію енергії за рахунок інтенсифікації шунта Робертса та дикарбонової ділянки циклу Кребса, знижувати окисну модифікацію білків, активувати супероксиддисмутазу, глутатіонпероксидазу та каталазу. Встановлено, що ця комбінація гальмує розвиток неврологічного та когнітивного дефіциту.

*Ключові слова:* ішемія, реперфузія, головний мозок, глутаматна ексайтотоксичність, нейропротективна дія.

**АНОТАЦИЯ**

**Горбачева С.В. Экспериментальное обоснование применения лекарственной комбинации глицина, магния и ГАМК при церебральной ишемии. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата биологических наук за специальностью 14.03.05 – фармакология. – Государственное учреждение ,,Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины”, Киев, 2008.

Диссертация посвящена изучению терапевтической эффективности и особенностей нейропротективного действия глицина и его комбинаций в условиях церебральной ишемии.

Изучение нейрофармакологического профиля указало на наличие у глицина антигипоксической и антиамнестической активности. В работе изучена нейропротективная активность глицина в условиях экспериментального ОНМК. Показано, что глицин активирует компенсаторный шунт Робертса, нормализует окислительный метаболизм с параллельной активацией ферментов антиоксидантной защиты и торможением процессов свободно-радикального окисления. Впервые установлено, что терапия глицином в условиях ишемии снижает гибель нейронов, сохраняет их морфофункциональную активность, предупреждает развитие нейродеструктивных процессов.

Обоснована целесообразность применения комбинации глицина с ионами магния и ГАМК, под рабочим названием «Магнелонг», в условиях ишемического поражения головного мозга. Получено экспериментальное подтверждение эффективности указанной комбинации на модели ишемии-реперфузии. Проведена оценка нейропротективной активности «Магнелонга» по его способности нормализовать показатели энергетического метаболизма и процессы окислительной модификации белков. Выявлена способность комбинации предупреждать гибель нейронов сенсомоторной зоны коры и развитие в них деструктивных процессов в условиях экспериментальной ишемии-реперфузии. Нейропротективный эффект Магнелонга обусловлен суммацией действия глицина, магния и ГАМК и направлен на уменьшение гибели нейронов при глутаматной эксайтотоксичности in vitro и в условиях церебральной ишемии. Обнаружена способность Магнелонга активировать окислительную продукцию энергии за счет интенсификации шунта Робертса и дикарбонового участка цикла Кребса, снижать окислительную модификацию белков, активировать супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу. Установлено, что данная комбинация тормозит развитие неврологического и когнитивного дефицита.

*Ключевые слова:* ишемия, реперфузия, головной мозг, глутаматная эксайтотоксичность, нейропротективное действие.

**SUMMARY**

**Gorbachova S.V. Experimental ground of drug combination of glicine, magnesium and GABA under condition of cerebral ishemia. Manuscript.**

A tesis for the Scholarly Degree of Condidate of Biology in speciality 14.03.05- Pharmacology State Department “Institute of Pharmacology and Toxicology of AMS of Ukraine”, Kyiv, 2008.

The dissertation is devoted to researching of therapeutical effectivity and peculiarities of neuroprotective activity of glicine and its combinations under conditions of cerebral ischemia.

Тhe researching of neuropharmacological profile shows on the prescence at glicine antihypoxic and antiamnestic activity. on the models of brain circulation breaches neuroprotective activity of glicine, magnesium chloride and GABA combination with work name “Magnelong” under intra-abdomenal introduction to experimental animals is proved. It has shown, that neuroprotective effect of Magnelong caused by mutuel potentative activity of glicine and magnesium directed to decreasing of neurones death under glutamate exititoxity in vitro and under conditions of cerebral ishemia. The ability of Magnelong to activation of oxidative production of energy for account of Robert’s shunt and dicarbonic parts of Crebs cycle intensification, todecrease the protein oxidative modification, superoxidedismutase, glutationperoxidase and catalase activation is revealed.

Ascertained, that glicine combination brakes neurological and cognitive deficit.

**перелік умовних скорочень**

АТФ – аденозин-5-фосфорна кислота

АДФ – аденозин-5-дифосфорна кислота

АМФ – аденозин-5-монофосфорна кислота

АФГ – альдегідфенілгідразони

ГПР – глутатіонпероксидаза

ДК – диєнові кон’югати

ІІ – ішемічний інсульт

КФГ – кетонфенілгідразони

МДА – малоновий альдегід

ОМБ – окисна модифікація білку

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ВРО – вільнорадикальне окислення

СОД – супероксиддисмутаза

ТК – триєнкетони

УРПУ – умовна реакція пасивного уникнення

ЦНС – центральна нервова система

Підписано до друку 11.09.2008.

Папір друкарський. Формат 60х84 1/16. Умовн. друк. арк. 1,5.

Тираж 150 прим. Зам. № 2358

Надруковано з оригінал-макету в типографії

Запорізького державного медичного університету

м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>