

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КМЕТЬ ОЛЬГА ГНАТІВНА

УДК 616.831-003.8-02-092-085:612.434'14

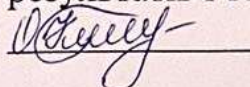
ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
МОДУЛЯТОРІВ ГАМК-ЕРГІЧНОЇ ТА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ
СИСТЕМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ**

22 – Охорона здоров'я; 222 – Медицина;
14.03.04 «Патологічна фізіологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 О.Г. Кметь

Науковий консультант:
Філіпець Наталія Дмитрівна
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Кметь О.Г. Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 22 – Охорона здоров'я; 222 – Медицина (14.03.04 патологічна фізіологія). – Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2023.
– Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2023.

У дисертаційній роботі представлені результати вивчення механізмів дегенеративних процесів центральної нервової системи та роль модуляторів ГАМК-ергічної та інгібіторів ренін-ангіотензинової систем на експериментальних моделях нейродегенерації у щурів, яка спричинена зниженими центральними холінергічними впливами скополаміном і цукровим діабетом 2 типу. Дані експериментальних досліджень показали наявність як загальних так і відмінних патогенетичних ланок ушкодження нервових клітин у корі та гіпокампі, внаслідок підвищення антихолінергічних впливів і цукрового діабету 2 типу. На основі встановлених механізмів церебропротективної дії похідного β -карболінів карбацетаму обґрунтовано подальше експериментальне клінічне дослідження нового модулятора ГАМК-рецепторів. Водночас проведені дослідження виявили аналогічні захисні впливи еналаприлу при розвитку центральної нейродегенерації, за умов підвищеної антихолінергічної активності і цукрового діабету 2 типу, значною мірою розширили його фармакологічні властивості та доповнили органопротективний спектр новими ефектами.

Однією з найважливіших проблем у сучасній охороні здоров'я України та світу залишаються нейродегенеративні захворювання (НДЗ), які займають провідне місце у структурі смертності та інвалідизації населення. Особливістю даної проблеми є прогресивне зниження пам'яті, процесів мислення, сприйняття інформації, порушення інтелекту, втрата здатності обслуговувати себе, що зумовлює індивідуальні труднощі та соціально-економічну

значущість захворювання. Рання діагностика НДЗ і використання сучасних лікарських засобів дозволяє впливати на прогноз перебігу хвороби та істотно поліпшити якість життя хворих.

Незважаючи на те, що на сьогоднішній день існує багато нових підходів до лікування та профілактики, залишається актуальним пошук прогресивних методів та засобів терапії нейродегенерації. Причиною цього є відсутність єдиного патогенетичного механізму даного процесу, складність діагностики на ранніх етапах захворювання, зокрема у латентному періоді, і як наслідок – лікування. Водночас, незважаючи на значну різноманітність клінічних симптомів, слід відмітити певні загальні закономірності перебігу та ймовірність типових механізмів, що сприяють розвитку нейродегенерації. Зокрема, відомо, що нейродегенерація – це прогресуюча загибель нейронів, яка супроводжується втратою функцій нервової системи через порушення синаптичних зв'язків та накопичення патологічно змінених білків.

За останнє десятиліття досягнутий величезний прогрес у наукових та медичних інноваціях стосовно НДЗ. Зокрема відомо, що ГАМК-ергічна нейротрансмісія зазнає глибоких патологічних змін при хворобі Альцгеймера (ХА), її повсюдне розташування надає цьому нейромедіатору центральну роль у дуже широкому діапазоні фізіологічних та біохімічних процесів: регуляції пізнання, пам'яті, навчання, рухових функцій, тощо. Відповідно порушення синаптичного балансу є одним із патологічних чинників, що сприяють нейрональним розладам, включаючи нейродегенеративні процеси.

Водночас науково підтверджено взаємозв'язок між медіаторами головного мозку та ренін-ангіотензиною системою. Зокрема посилення експресії ангіотензину знижує вивільнення ацетилхоліну та ГАМК; тісний взаємозв'язок між ангіотензиновими і холінергічними рецепторами в корі та гіпокампі свідчить про значну роль у навчанні та пам'яті; загальною ознакою когнітивних розладів є загибель холінергічних клітин і їхня дисфункція.

На сьогоднішній день існує чимало доказів того, що каскад патологічних змін, які призводять до розвитку амілоїдних бляшок і нейрофібрилярних

клубків при нейродегенерації може бути зумовлений прогресуванням цукрового діабету (ЦД) 2 типу, одним із основних ускладнень якого є зниження когнітивних функцій. Зокрема відомо, що діабет негативно впливає на церебральний метаболізм, сприяє церебральній атрофії, є одним із чинників ризику розвитку ХА.

Не дивлячись на достатньо велику різноманітність клінічних симптомів, слід відмітити деякі загальні закономірності перебігу і притаманну схожість типових механізмів розвитку НДЗ. Зокрема, патогенетичною основою багатьох дегенеративних хвороб є зміна конформації клітинних білків із подальшим їх депонуванням та агрегацією в нейронах-мішенях, що сприяє порушенню окиснювального фосфорилування і глікозилювання, активації перекисного окиснення ліпідів і білків, розвитку апоптозу та порушення балансу низки нейромедіаторних систем мозку. Тому особливого значення набувають питання активного пошуку ефективних патогенетичних напрямів превентивної терапії та лікування НДЗ.

На сьогоднішній день роль модуляторів ГАМК та інгібіторів ренін-ангіотензинової системи при розвитку нейродегенерації ще не визначена. Все вище сказане визначає наукову та практичну значимість механізмів розвитку дегенеративних пошкоджень за участі ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем, що може слугувати теоретичними передумовами оптимізації фармакотерапії дегенеративних процесів та медикаментозного захисту нейронів.

Новизна роботи полягає в тому, що вперше встановлені патогенетичні механізми участі ГАМК-ергічної і ренін-ангіотензинової систем у нейродегенерації, яка спричинена зниженими центральними холінергічними впливами скополаміном і цукровим діабетом 2 типу.

Завдяки оцінці співвідношення показників структурно-функціонального стану центральної нервової системи і біохімічного контролю виявлено біомаркери, що засвідчують розвиток нейродегенерації і є сигналами для

застосування засобів цитозахисту мозку при захворюваннях центральної нервової системи.

Заслуговує на увагу вперше встановлений автором факт порушення при індукованій скополаміном і гіпоінсулінемією нейродегенерації функціонального стану мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа за показниками швидкості набухання мітохондрій; умісту продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою, та продуктів карбоксилфенілгідразину; активності ензимів антиоксидантного захисту: каталази, супероксиддисмутази, системи глутатіону.

Вперше на експериментальних моделях індукованого антихолінергічними впливами і цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи встановлені спільні ланки патогенезу нейродегенерації, які характеризуються дисбалансом у прооксидантно-антиоксидантній системі, порушенням функціонування систем оксиду азоту, протеолізу та фібринолізу, енергетичного статусу, морфологічними змінами в корі головного мозку та гіпокампі.

На основі позитивної динаміки показників когнітивної здатності; оцінки функціонування мітохондрій; системи оксиду азоту; активності ензимів циклу Кребса; антиоксидантного захисту; протеолітичної і фібринолітичної активності, а також – структурних особливостей кори головного мозку і гіпокампа після фармакологічної модуляції ГАМК-ергічної і ренін-ангіотензинової системи, вперше встановлено ефективність карбацетаму та еналаприлу при нейродегенерації за умов зниження центральних холінергічних впливів і цукрового діабету 2 типу.

Заслуговує на увагу той факт, що вперше продемонстровано механізми захисної дії еналаприлу, що підтверджує поліорганне спрямування його терапевтичного впливу, обумовленого важливою роллю ренін-ангіотензинової системи в функціонально-метаболічному континуумі, та дозволяє визначити його місце серед цитопротекторних засобів нейротропної дії.

Автором вперше запропоновано новий спосіб корекції порушень, які відіграють критичну роль у розвитку нейродегенеративних процесів та вперше рекомендовано розглядати новий модулятор ГАМК-ергічних рецепторів карбацетам в якості перспективного нейропротектора при широкому колі захворювань, у патогенезі яких має місце втрата функціональних властивостей нервової системи та загибель нейронів.

Таким чином, отримані результати дають можливість поглибити існуючі знання про патогенетичні механізми розвитку нейродегенеративних процесів, що є безумовно корисним, як для науковців в галузі патологічної фізіології, фармакології та інших фундаментальних складових медичної науки, так і для практикуючих лікарів.

Результати досліджень розширюють знання стосовно патогенезу експериментальної нейродегенерації, завдяки встановленню участі ГАМК-ергічної і ренін-ангіотензинової систем у механізмах пошкодження нейронів при знижених центральних холінергічних впливах і цукровому діабеті 2 типу.

Результати досліджень засвідчують доцільність застосування модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем у схемах медикаментозної профілактики розвитку і лікування нейродегенеративних захворювань, зокрема на ранніх стадіях патологічного процесу.

Результати досліджень доповнюють терапевтичний спектр еналаприлу церебропротективними ефектами за умов розвитку нейродегенерації. Позитивний вплив карбацетама щодо структурно-функціонального і біохімічного стану центральної нервової системи при експериментальній нейродегенерації є суттєвим підґрунтям як для подальших досліджень фармакодинаміки нового модулятора ГАМК-ергічної системи, так і для промислового виготовлення перспективного нейропротектора препарату карбацетам.

Ключові слова: нейродегенерація, хвороба Альцгеймера, цукровий діабет 2 типу, ГАМК-рецептори, карбацетам, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, еналаприл.

ANNOTATION

Kmet O.H. Pathogenic Substantiation of the Effectiveness of Modulators of GABA-ergic and Renin-Angiotensin Systems in Experimental Neurodegeneration. – A qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Medical Sciences on specialty 22 – Public Health; 222 – Medicine (14.03.04 Pathologic Physiology). – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2023. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2023.

The thesis presents the results of studying the mechanisms of degeneration processes of the central nervous system and the role of modulators of the GABA-ergic and inhibitors of the renin-angiotensin system in experimental models of neurodegeneration in rats caused by reduced central cholinergic effect of scopolamine and type 2 diabetes mellitus. The findings of the experimental studies demonstrated the presence of both common and different pathogenic links of nerve cell damage in the 4 cortex and hippocampus due to increased anticholinergic effects and type 2 diabetes mellitus. Based on the established mechanisms of cerebroprotective action of the β -carboline derivative carbacetam, further experimental clinical research of a new modulator of GABA receptors is reasonable. At the same time, the studies conducted found similar protective effect of enalapril in the development of central neurodegeneration under conditions of increased anticholinergic activity and type 2 diabetes mellitus. This significantly expanded its pharmacological properties and supplemented the organ-protective spectrum with new effects.

Neurodegenerative diseases (NDD) remain one of the most important issues in modern public health of Ukraine and the whole world holding a leading position in the structure of mortality and disability of the population. A specific feature of the problem is advanced deterioration of memory, thinking processes, information perception, intellectual impairments, loss of ability to self-care, which causes individual difficulties and social-economical value of the disease. Early diagnostics

of NDD and the use of up-to-date pharmacological agents enable to influence on the prognosis of the disease and considerably improve the life quality of patients.

Despite the fact that today, there are many new approaches to treatment and prevention, the search for progressive methods and means of neurodegeneration therapy remains relevant. The reason for this is the absence of a single pathogenic mechanism of this process, complicated diagnostics in the early stages of diseases and in the latent period in particular, resulting in treatment. At the same time, despite a number of clinical signs, certain general regularities of the course and probability of typical mechanisms promoting development of neurodegeneration should be admitted. Thus, neurodegeneration is known to be an advanced death of neurons accompanied by the loss of functions of the nervous system due to disturbance of synaptic bonds and accumulation of pathologically altered proteins.

In recent decades, a great progress has been achieved in scientific and medical innovations concerning NDD. GABA-ergic neurotransmission is known to undergo deep pathological changes with Alzheimer disease. Its wide location gives this neurotransmitter a central role in a wide range of physiological and biochemical processes: regulation of cognition, memory, learning, motor function etc. Accordingly, disruption of the synaptic balance is one of the pathological factors promoting neuronal disturbances including neurodegenerative processes.

At the same time, there is a scientific evidence confirming interrelations between the brain mediators and renin-angiotensin system. In particular, intensification of angiotensin expression decreases release of acetylcholine and GABA. A close relation between angiotensin and cholinergic receptors in the cerebral cortex and hippocampus is indicative of their considerable role in learning and memory. Death of cholinergic cells and their dysfunction is a general sign of cognitive disorders.

Now there is much evidence that the cascade of pathological changes leading to the development of amyloid plaque and neurofibrillary tangles with neurodegeneration can be caused by progressing of type 2 diabetes mellitus, one of the main complications of which is decrease of cognitive functions. Thus, diabetes

mellitus is known to produce a negative effect on the cerebral metabolism, promote cerebral atrophy, and be one of the factors causing the development of Alzheimer disease.

Despite rather great variety of clinical signs, certain general regularities of the course and similarity of typical mechanisms of development of NDD should be admitted here. In particular, a pathogenic basis of many degenerative diseases is conformation of cellular proteins followed by their deposits and aggregation in the target neurons, which promotes disturbance of oxidative phosphorylation and glycosylation, activation of lipid and protein peroxide oxidation, development of apoptosis and imbalance of a number of neurotransmitter systems of the brain. Therefore, the issues of an active search of effective pathogenic directions of preventive therapy and treatment of NDD are of special importance.

Nowadays the role of GABA modulators and renin-angiotensin system inhibitors in the development of neurodegeneration is not determined yet. Therefore, all the above determines scientific and practical value of the mechanisms promoting development of degeneration lesions with participation of GABA-ergic and renin-angiotensin systems, that can serve as a theoretical precondition for improvement of pharmacotherapy of degenerative processes and pharmacological protection of neurons.

The novelty of the research consists in the fact that for the first time pathogenic mechanisms of the participation of GABA-ergic and renin-angiotensin systems in neurodegeneration caused by reduced central cholinergic effects by scopolamine and type 2 diabetes mellitus are found.

Due to the assessment of the ratio of indicators of the structural and functional state of the central nervous system and biochemical control biomarkers were identified, which are indicative of the development of neurodegeneration and are signals for the administration of means to protect brain cells with diseases of the central nervous system.

Worthy of attention is the fact that, for the first time, established by the author, the functional state of the mitochondria of the cerebral cortex and the

hippocampus is impaired in scopolamine- and hypoinsulinemia-induced neurodegeneration. It is measured by the rate of mitochondrial swelling; the content of products reacting with 2-thiobarbiturate acid and products of carboxylphenylhydrazine; activity of the antioxidant protection enzymes: catalase, superoxide dismutase, glutathione system.

For the first time, on the experimental models of the central nervous system lesions induced by anti-cholinergic effects and type 2 diabetes mellitus, common links of neurodegeneration pathogenesis are found. They are characterized by imbalance in the prooxidant-antioxidant system, functional disturbances in the systems of nitrogen oxide, proteolysis and fibrinolysis, energy status, morphological changes in the cerebral cortex and hippocampus.

For the first time, the effect of carbacetam and enalapril with neurodegeneration is found under conditions of decreased central cholinergic effects and type 2 diabetes mellitus. It is based on positive dynamics of cognitive ability parameters; assessment of mitochondrial functioning; nitrogen oxide system; activity of Krebs cycle enzymes; antioxidant protection; proteolytic and fibrinolytic activity, and structural features of the cerebral cortex and hippocampus after pharmacological modulation of GABA-ergic and renin-angiotensin systems.

Worthy of attention is the fact that, for the first time, the mechanisms of enalapril protective action are demonstrated, which confirms multiple organ direction of its therapeutic effect caused by an important role of the renin-angiotensin system in the functional-metabolic continuum, and enables to determine its position among cytoprotective means with a neurotropic action.

For the first time, the author suggests a new method to correct disturbances, which play a critical role in the development of neurodegenerative processes. She also recommends considering carbacetam, a new modulator of GABA-ergic receptors, as a promising neuroprotector for a wide range of diseases with the loss of functional properties of the nervous system and death of neurons in their pathogenesis.

Therefore, the results obtained provide an opportunity to expand existing knowledge about pathogenic mechanisms promoting development of neurodegenerative processes, which is definitely useful both for scientists in the field of pathologic physiology, pharmacology and other fundamental components of medical science, and for practicing doctors.

The results of the research expand knowledge concerning pathogenesis of experimental neurodegeneration due to detection of the participation of GABA-ergic and renin-angiotensin systems in the mechanisms of neuron damage in case of decreased central cholinergic effects and type 2 diabetes mellitus.

Results of the research are indicative of reasonability to use the modulators of GABA-ergic and renin-angiotensin systems in the schemes of pharmacological prevention concerning development and treatment of neurodegenerative diseases, and at the early stages of pathological process in particular.

Results of the research complement the therapeutic spectrum of enalapril with cerebroprotective effects under conditions of neurodegeneration development. A positive effect of carbacetam concerning the structural-functional and biochemical state of the central nervous system with experimental neurodegeneration is a substantial basis both for further studies of pharmacodynamics of anew modulator of GABA-ergic system, and for industrial production of carbacetam as a promising neuroprotector.

Key words: neurodegeneration, Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, GABA receptor modulators, carbacetam, renin-angiotensin system inhibitors, enalapril.

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4. С. 48–53. (Фахове видання України). DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.86>

2. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на показники системи оксиду азоту в гіпокампі щурів із хворобою Альцгеймера. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5. С. 5–9. (Фахове видання України).

3. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С. Стан глутатіонового ланцюга антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку після введення карбацетаму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. Т. 61, № 6. С. 20–27. (Дисертант самостійно провела дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів). (Фахове видання України).

4. Kmet O.G., Ziablitsev S.V., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 1. P. 124–129. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q3**). <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.17>

5. Kmet O.G., Filipets N.D., Davydenko I.S., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vepriuk Y.M. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 1. P. 36–42. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, забір матеріалу, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**). <http://pharmacologyonline.silae.it/>

6. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Кметь Т.І. Експериментальне моделювання цукрового діабету 2 типу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18, № 1. С. 59–64. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичне опрацювання, підготовку матеріалів до друку). (Фахове видання України). DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.1.68.2019.10>

7. Kmet O.G. Functional disorders of the antioxidant protection glutathione component in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus and carbacetam and enalapril effect produced on it. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 2. P. 303–308. (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**). <http://pharmacologyonline.silae.it/>

8. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vlasova K.V. Enalapril effect on the state of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the brain under conditions of blockade of central cholinergic system. *Georgian medical news*. 2019. № 2 (287). P. 128–132. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

9. Kmet O.G., Filipets N.D., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Protein peroxide oxidation in the cerebral cortex and the hippocampus of rats with type 2 diabetes mellitus, under carbacetam effect. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 3. P. 431–437. (Дисертант самостійно зібрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку та аналіз одержаних результатів). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q3**). <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.3.05>

10. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. № 4. С. 52–59. (Дисертант самостійно зібрала дані, аналізувала літературні джерела та отримані результати, написала та

редагувала статтю). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).
<https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.4.07>

11. Кметь О.Г., Зяблицев С.В., Філіпець Н.Д. Особливості систем антиоксидантного захисту та оксиду азоту головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу після застосування карбацетаму. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, №5. С. 376–380. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Фахове видання України). [doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040](http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040)

12. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M. Enalapril effect on glutathione chain of the antioxidant system of the brain in rats with scopolamine-induced neurodegeneration. *Georgian medical news*. 2019. № 6 (291). P. 98–102. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

13. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters of the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2089–2095. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

14. Kmet O.G., Filipets N.D., Yaremii I.M., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Hrachova T.I. Experimental assessment of carbacetam effect on the cerebral mitochondria in rats with scopolamine-induced Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, № 1. P. 14–21. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**). <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.1.01>

15. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Tymkul D.M. Experimental evaluation of enalapril on the antioxidant protection and nitrogen oxide system of the brain in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2732–2738. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, забір матеріалу, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

16. Kmet O.G., Filipets N.D., Rohovyi Yu.Ye., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. №3. С.16–24. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**). DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.3.02>

17. Kmet O., Filipets N., Kmet T., Vepriuk Y., Vlasova K. New tendencies of proteolysis/fibrinolysis pharmacological modulation with experimental Alzheimer's disease. *Medical Science*. 2020. 24(106). P. 3911–3917. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

18. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of Enalapril on them. *Wiedemosti Lekarski*. 2020. № 10. P. 2114–2119. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, забір матеріалу, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

19. Kmet O., Filipets N., Kmet T., Andriychuk N., Vlasova K., Tymkul D. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2021. XLIX (290). P. 138–143. (Дисертант самостійно збрала дані, аналізувала літературні джерела та

отримані результати, написала та редагувала статтю). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**)

20. Kmet O. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2021. Vol. 28, № 2. P. 126–130. (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**). <https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1020>

21. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Andriychuk N.Y., Tymkul D.M. Mitochondrial cerebral dysfunction in rats with scopolamine-induced neurodegeneration under enalapril effect. *Bukovinian Medical Herald*. 2022. Vol. 26, № 2. (102) P. 50–56. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних) (Фахове видання України). DOI: [10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.10](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.10)

22. Кметь О.Г. Стан ситеми оксиду азоту та деяких показників антиоксидантного захисту кори головного мозку при введенні карбацетаму щурам з експериментальною нейродегенерацією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022. Т. 21, № 2. С. 3–8. (Фахове видання України). DOI:[10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.01](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.01)

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

23. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Кметь Т.І. Моделювання цукрового діабету 2 типу для експериментальних досліджень. Матеріали збірника тез науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (1-2 березня 2018, Харків). С. 69–70. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку тез до друку).

24. Кметь О.Г. Коригувальний вплив карбацетаму на когнітивні розлади за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринні та неврологічні захворювання: проблеми коморбідності» (13-14 вересня 2018, Чернівці). С. 143–144.

25. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д. Експериментальні моделі хвороби Альцгеймера для оцінки ефективності патогенетичної корекції. Матеріали VII Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичної конференції, присвячених 110-річчю з дня народження проф. М.Н. Зайка «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики» (11-12 жовтня 2018, Полтава). С. 40–41. *(Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичне опрацювання, підготовку матеріалів до друку).*

26. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на гістоморфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали II всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (11–12 жовтня 2018, Дніпро). С. 71-72.

27. Кметь О.Г. Функціонування системи антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов уведення карбацетаму при нейродегенерації. Матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (18 жовтня 2018, Харків). С. 115–116.

28. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на систему антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Ендокринна патологія у віковому аспекті" (22-23 листопада 2018, Харків). С. 57–58.

29. Кметь О.Г. Стан системи оксиду азоту гіпокампа щурів із експериментальною нейродегенерацією при застосуванні карбацетаму. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України

"Буковинський державний медичний університет" (11, 13, 18 лютого 2019, Чернівці). С. 431–432.

30. Skorobogach A.I., Kmet O.G. Pharmacological correction of carbacetam of cognitive disorders during experimental neurodegeneration. Матеріали 73-ї науково-практичної конференції студентів-медиків і молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні проблеми сучасної медицини". (16-17 травня 2019, Самарканд). С. 282. *(Дисертант самостійно здійснив експериментальне втручання, статистичну обробку, підготовку тез до друку).*

31. Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонового ланцюга гіпокампа щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера при застосуванні еналаприлу. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Читання Підвисоцького" (21-22 травня 2019, Одеса). С. 31–35.

32. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на показники системи оксиду азоту в корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка (27-28 травня 2019, Київ). С. 55.

33. Кметь О.Г. Корегувальний вплив еналаприлу на когнітивні порушення при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (20-25 червня 2019, Чернівці). С. 60–62.

34. Кметь О.Г. Морфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу під впливом карбацетама. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині" (24-25 жовтня 2019, Чернівці). С. 55–56.

35. Кметь О.Г. Експериментальне вивчення антиамнестичної дії карбацетама – потенційного нейропротектора. Матеріали п'ятої науково-практичної конференції "Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських

засобів: від розробки до медичного застосування", присвяченої пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова О.П. (22-23 жовтня 2019, Київ). С. 20–22.

36. Кметь О.Г. Стан функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом та вплив на неї карбацетаму. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (21 листопада 2019, Харків). С. 180–182.

37. Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонової системи головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу після корекції карбацетамом. Матеріали IX з'їзду ендокринологів України (19-22 листопада 2019, Харків). С. 163–164.

38. Кметь О.Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетаму на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині" (27 листопада 2019, Чернівці). С. 79–80.

39. Кметь О.Г. Оцінка впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали 101-ї підсумкової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (10, 12, 17 лютого 2020, Чернівці). С. 390–391.

40. Кметь О.Г. Експериментальна оцінка впливу еналаприлу на антиоксидантний захист та системи оксиду азоту головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології". (27-28 лютого 2020, Харків). С. 77–78.

41. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною

участю "Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020" (5-6 березня 2020, Запоріжжя). С. 30–31.

42. Кметь О.Г. Особливості впливу карбацетаму на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції "Ліки -людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (12-13 березня 2020, Харків). С. 311–312.

43. Кметь О.Г. Роль модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму при когнітивних порушеннях у щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера. Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України (13-15 травня 2020, Одеса). С. 102–103.

44. Кметь О.Г. Вивчення впливу карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов індукованого цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи. Матеріали XII науково-практичної INTERNET-конференції "Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку" (22 травня 2020, Харків). С. 173–174.

45. Кметь О.Г. Дослідження особливостей впливу карбацетаму на стан мітохондрій головного мозку за умов скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Галицькі читання" (29-30 жовтня 2020, Тернопіль). С. 54.

46. Кметь О.Г. Мітохондріальна дисфункція та оксидативні порушення головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації: дія еналаприлу. Матеріали III науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (19 листопада 2020, Харків). С. 121–122.

47. Кметь О.Г. Фармакологічна корекція карбацетамом когнітивних порушень при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим

діабетом 2 типу. Матеріали 102-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (8, 10, 15 лютого 2021, Чернівці). С. 379.

48. Кметь О.Г. Особливості впливу еналаприлу на функціональний стан мітохондрій кори головного мозку щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (4-5 березня 2021, Харків). С. 31–32.

49. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на глутатіоновий ланцюг антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12 березня 2021, Харків). С. 438–440.

50. Кметь О.Г. Фармакотерапія еналаприлом експериментальної нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу у щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021, Чернівці). С. 67–68.

51. Кметь О.Г. Терапевтична корекція карбацетамом когнітивних порушень у щурів з експериментальною скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XIII науково-практичної INTERNET-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (21 травня 2021, Харків). С. 144–146.

52. Кметь О.Г. Пероксидне окиснення білків та ліпідів кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та під впливом еналаприлу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021, Київ). С. 64–65.

53. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали 103-

ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. (7, 9, 14 лютого 2022, Чернівці). С. 400–401.

54. Кметь О.Г. Процеси фібринолізу та протеолізу кори головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу та вплив на них карбацетаму. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (27-29 квітня 2022, Тернопіль). С. 46–48.

55. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на протеоліз/фібриноліз гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (19 травня 2022, Харків). С. 179–181.

56. Кметь О.Г. Фармакологічна модуляція ГАМК-рецепторів головного мозку щурів карбацетамом при експериментальній нейродегенерації. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (22 червня 2022, Чернівці). С. 71–73.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів.....	28
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	41
1.1. Нейродегенеративні захворювання, стан проблеми, статистика, соціально-економічне значення, актуальність удосконалення фармакотерапії.....	41
1.2. Патогенетичні основи нейродегенеративних процесів.....	47
1.3. Сучасна стратегія патогенетичної фармакотерапії нейродегенеративних захворювань.....	73
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	100
2.1. Характеристика лабораторних тварин, залучених до експериментальних досліджень.....	100
2.2. Формування груп експериментального дослідження.....	101
2.3. Моделювання нейродегенерації індукованої скополаміном та цукровим діабетом 2 типу.....	101
2.4. Виведення лабораторних тварин з експерименту та спосіб забору матеріалу для дослідження.....	103
2.5. Підтвердження виникнення нейродегенерації індукованої скополаміном.....	103
2.6. Підтвердження виникнення нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	103
2.7. Вибір часток головного мозку для дослідження.....	111
2.8. Методика введення та дози модулятора ГАМК-рецепторів та інгібітора ренін-ангіотензинової системи.....	111
2.9. Дослідження функціонального стану центральної нервової системи.....	112
2.10. Біохімічні дослідження.....	113

2.11. Морфологічні дослідження структур головного мозку.....	126
2.12. Методи статистичного аналізу.....	126
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КАРБАЦЕТАМУ ТА	
ЕНАЛАПРИЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ	
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ СКОПОЛАМІН-ІНДУКОВАНОЇ	
НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ІНДУКОВАНОЇ	
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.....	
	128
3.1. Вплив карбацетаму на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.....	129
3.2. Дослідження впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.....	134
3.3. Вплив карбацетаму на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов нейродегенерації індукованої цукровим діабетом.....	138
3.4. Дослідження впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	142
РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА	
ГІПОКАМПА ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ МОДУЛЯТОРА ГАМК-	
РЕЦЕПТОРІВ ТА ІНГІБІТОРА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ	
ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ	
НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЙ.....	
	150
4.1. Вивчення морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення карбацетаму за умов скополамін- індукованої нейродегенерації.....	151
4.2. Вивчення морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення еналаприлу за умов скополамін-	

індукованої нейродегенерації.....	158
4.3. Вивчення морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення карбацетаму за умов нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	164
4.4. Вивчення морфологічних зміни у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення еналаприлу за умов нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	170
РОЗДІЛ 5. СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СКОПОЛАМІН-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА КОРЕКЦІЇ КАРБАЦЕТАМОМ	179
5.1. Вплив карбацетаму на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації.....	180
5.2. Вплив карбацетаму на показники тіол-дисульфідної системи та системи оксиду азоту головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації.....	183
5.3. Дія карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації.....	186
5.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів при введенні карбацетаму за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації.....	191
РОЗДІЛ 6. . СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СКОПОЛАМІН-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА КОРЕКЦІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ	197
6.1. Вплив еналаприлу на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої	

нейродегенерації.....	198
6.2. Вплив еналаприлу на показники тіол-дисульфідної системи та системи оксиду азоту головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації.....	201
6.3. Дія еналаприлу на стан мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації.....	205
6.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів при введенні еналаприлу за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації.....	212
РОЗДІЛ 7. СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ІНДУКОВАНОЇ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА КОРЕКЦІЇ КАРБАЦЕТАМОМ.....	217
7.1. Вплив карбацетаму на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	218
7.2. Вплив карбацетаму на показники тіол-дисульфідної системи та системи оксиду азоту головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	220
7.3. Дія карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов моделювання нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	224
7.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів при введенні карбацетаму за умов моделювання нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	231
РОЗДІЛ 8. СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ІНДУКОВАНОЇ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2	

ТИПУ ТА КОРЕКЦІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ.....	238
8.1. Вплив еналаприлу на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	239
8.2. Вплив еналаприлу на показники тіол-дисульфідної системи та системи оксиду азоту головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	242
8.3. Дія еналаприлу на стан мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов моделювання нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	245
8.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів при введенні еналаприлу за умов моделювання нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.....	250
8.5. Характеристика кореляційних зв'язків когнітивних і деяких біохімічних порушень у щурів з моделями нейродегенерацій, індукованих скополаміном та цукровим діабетом 2 типу та корекції карбацетамом та еналаприлом.....	253
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.	270
ВИСНОВКИ.....	298
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	303
ДОДАТКИ.....	368

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АА – антиамнестична активність
- АПФ – ангіотензин перетворювальний фермент
- АФК – активні форми кисню
- БРА – блокатори рецепторів ангіотензину
- ВМБ – високомолекулярні білки
- Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
- ГАМК – гама-аміномасляна кислота
- ГАМК-Т – ГАМК- α -кетоглутараттрансамінази
- ГП – глутатіонпероксидаза
- ГР – глутатіонредуктаза
- ЛП – латентний період
- ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
- НДЗ – нейродегенеративні захворювання
- НМБ – низькомолекулярні білки
- НФА – неферментативна фібринолітична активність
- ОМБ – окиснювальна модифікація білків
- ПОБ – перекисне окиснення білків
- ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
- РАС – ренін-ангіотензинова система
- СДГ – сукцинатдегідрогеназа
- СОД – супероксиддисмутаза
- СФА – сумарна фібринолітична активність
- ТБК АП – активні продукти тіобарбітурової кислоти
- ТХО – трихлооцтова кислота
- УРПУ – умовна реакція пасивного уникання
- ФФА – ферментативна фібринолітична активність
- ХА – хвороба Альцгеймера

ЦД –цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
BDNF – нейротрофічний фактор головного мозку
GLUT₄ – інсулін-регульований транспортер глюкози
G-SH – глутатіон відновлений
NGF – фактор росту нервів
NO – нітрити
NO₂ – оксид азоту
NOS – NO-синтаза
NT – нейротрофіни
NTF – нейротрофічний фактор
SH – сульфгідрильні групи
TLR4 – Toll-подібний рецептор 4
 α -КГДГ – α -кетоглутаратдегідрогеназа

ВСТУП

Актуальність теми. Нейродегенеративні захворювання (НДЗ), до яких відносяться хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гантінгтона, розсіяний склероз, боковий аміотрофічний склероз, є однією з найважливіших проблем сфери охорони здоров'я України та всього світу, оскільки займають провідне місце серед причин смертності та інвалідизації населення (G. Doblhammer et al., 2022; J.-T. Wang et al., 2022; S. Zizhen et al., 2021; L. Zheng et al., 2021). Особливостями цієї великої групи хвороб нервової системи людини є прогресивне зниження пам'яті, процесів мислення, сприйняття інформації, зниження інтелекту, втрата здатності обслуговувати себе, що зумовлює індивідуальні труднощі та соціально-економічну значущість захворювання (J.W. Błaszczuk, 2023; F. Davenport et al., 2023; M. Venatar et al., 2022; M. Calabrò et al., 2021; M.K. Poddar et al., 2021). Діагностика на ранніх етапах, ідентифікація латентної (пресимптоматичної) стадії нейродегенеративного процесу і використання існуючих засобів фармакологічної корекції дозволяють позитивно змінювати перебіг НДЗ та істотно покращити якість життя хворих (A. Casamitjana et al., 2020; L. Gaetani et al., 2021; M. Venatar et al., 2022). Водночас, незважаючи на еволюцію уявлень, прогалини в чіткому розумінні етіопатогенезу нейродегенерацій все ще існують, що зумовлює труднощі вибору ефективних терапевтичних стратегій.

Актуальність даної проблеми обумовлена також і тим, що НДЗ, найпоширенішим з яких є хвороба Альцгеймера, є залежними від віку і, відповідно, їх розвиток тісно пов'язаний із загальними механізмами старіння, зокрема, нервової системи (V. Castelli et al., 2019; A. Shofiul et al., 2021; J. Guo et al., 2022). Слід відмітити деякі загальні закономірності перебігу і притаманну схожість типових механізмів розвитку нейродегенерації. Патогенетичною основою НДЗ є цілий каскад патологічних реакцій, таких як, порушення окиснювального фосфорилювання і глікозилювання, активація перекисного окиснення ліпідів і білків. Це, зі свого боку, призводить до змін

конформації клітинних білків із подальшим їх депонуванням та агрегацією в нейронах-мішенях та розвитком апоптозу (C. Wells et al., 2021; S. Azam et al., 2021; G. Calabrese et al., 2022; A. Ochneva et al., 2022; A. Bigi et al., 2022). Як наслідок, виникають збої у функціонуванні низки нейрогуморальних систем: холінергічної, ГАМК-ергічної, ренін-ангіотензинової системи тощо (H. Hampel et al., 2018; K. K. Siddappaji et al., 2021; A. Gasiorowska et al., 2021; Zhi-R. Chen et al., 2022; R.I. Teleanu et al., 2022).

Відомо, що ГАМК-ергічна нейротрансмісія зазнає глибоких патологічних змін при хворобі Альцгеймера, повсюдне розташування ГАМК надає цьому нейромедіатору центральну роль у широкому діапазоні регуляторних фізіологічних та біохімічних процесів забезпечення пізнання, пам'яті, навчання, рухових функцій тощо (B. C.-F. Guzmán Y. et al., 2018; G. A. Czapski et al., 2021; L. Melgosa-Ecenarro et al., 2022; Y. Li et al., 2023). Відповідно порушення в системі ГАМК є одним із провідних патологічних ланцюгів нейрональних розладів, що включають нейродегенеративні процеси.

Науково підтверджено участь ренін-ангіотензинової системи в посиленні окисного стресу головного мозку, апоптозу, нейрозапалення, що є передумовою нейродеструкції (O. A. Abiodun et al., 2020; S. Haron et al., 2021; W. Bild et al., 2022; E. Vajwa et al., 2022). У головному мозку взаємозв'язок між нейромедіаторами та ренін-ангіотензиновою системою існує: посилення експресії ангіотензину II знижує вивільнення ацетилхоліну та ГАМК [La D. Jackson et al., 2018; O. A. Abiodun et al., 2020; M. R. Singh et al., 2021; L. D. Ochoa-de la Paz et al., 2021; M. Ouk et al., 2021].

Серед причин розвитку нейродегенерації важливу роль відіграє і цукровий діабет, захворюваність на який суттєво зростає (J. Liu et al., 2020; M. Mirzaei et al., 2020; F. Hill-Briggs et al., 2021; M. Ortiz-Martínez et al., 2021). Відомо, що гіперглікемія негативно впливає на церебральний метаболізм, сприяє атрофії нейронів і прискорює старіння мозку (A. M. Garcia-Serrano et al., 2020; M. Gupta et al., 2022; B. Antal et al., 2022; C. Carvallo 2022). Беззаперечним є той факт, що зниження когнітивних функцій є одним із

основних ускладнень цукрового діабету. Тому однією з гіпотез нейродегенерації є припущення взаємозв'язку між цукровим діабетом і процесами нейродеструкції (A. Farhadi et al., 2019; J. Madhusudhanan et al., 2020; E. Frison et al., 2021; R. Hamzé et al., 2022; A. González et al., 2022; R. Duran et al., 2022; B. Antal et al. 2022; A. M. Capucho et al., 2022).

Все вищевказане визначає наукову та практичну значущість поглибленого вивчення механізмів НДЗ, що дасть можливість сформулювати новий науковий напрям для вирішення проблеми прогресування нейродегенеративних процесів та обґрунтувати нові патогенетичні основи медикаментозного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи НДЛ закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет за темою «Нові технології діагностики та патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку системного і ниркового класичного та дизрегуляторного патологічних процесів» (державний реєстраційний № 0120U102805). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження. Вивчити нейропротективні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму та блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу для експериментального обґрунтування нових патогенетичних напрямів медикаментозної корекції при розвитку центральної нейродегенерації різного генезу.

Завдання дослідження. Відповідно до мети визначено такі основні завдання дослідження:

1. Вивчити зміни функціонального стану центральної нервової системи лабораторних білих щурів при нейродегенерації, яка спричинена блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу.

2. Оцінити структурно-функціональний стан мітохондрій та показники енергетичного забезпечення кори головного мозку і гіпокампа щурів на моделях експериментальної нейродегенерації.

3. Визначити стан прооксидантно-антиоксидантної системи в корі головного мозку та гіпокампі щурів при нейродегенерації, індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу.

4. З'ясувати участь системи монооксиду азоту в патогенезі індукованої скополаміном та цукровим діабетом 2 типу нейродегенерації.

5. Дослідити роль тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу в механізмах розвитку експериментальної нейродегенерації.

6. Визначити гістоморфологічні особливості кори головного мозку та гіпокампа щурів з нейродегенерацією при підвищених антихолінергічних впливах і цукровому діабеті 2 типу.

7. Вивчити функціональні реакції центральної системи, структурно-функціональні зміни мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією після застосування модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму.

8. Охарактеризувати особливості впливу карбацетаму на біохімічні механізми розвитку нейродегенерації при підвищених антихолінергічних впливах і цукрового діабету 2 типу.

9. З'ясувати можливості блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу при порушеннях системи монооксиду азоту, фібринолізу / протеолізу, антиоксидантного захисту, енергозабезпечення і структурно-функціонального стану центральної нервової системи у щурів із нейродегенерацією.

10. На основі отриманих результатів проведених досліджень оцінити роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем у механізмах розвитку нейродегенерації, індукованої зниженням центральних холінергічних впливів та цукровим діабетом 2 типу.

11. Обґрунтувати доцільність застосування модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму та інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту еналаприлу для профілактики розвитку та патогенетичної корекції дегенеративних процесів при захворюваннях центральної нервової системи.

Об'єкт дослідження – структурно-функціональні та біохімічні зміни при дегенеративних процесах у нейронах, зокрема, кори головного мозку та гіпокампа лабораторних білих щурів зі зниженими центральними холінергічними впливами і цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження – механізми нейродегенеративних процесів та ефективність патогенетичної корекції модуляторами активності ГАМК-ергічної і ренін-ангіотензинової системи за умов розвитку індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу нейродегенерації.

Методи дослідження: експериментальні патофізіологічні (моделювання у лабораторних білих щурів нейродегенерації блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу); біохімічні (визначення в корі головного мозку і гіпокампі показників стану мітохондрій, про-антиоксидантної та системи оксиду азоту, фібринолізу/протеолізу); фармакологічні (застосування модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму та інгібітора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу); морфологічні (дослідження структурних змін кори головного мозку та гіпокампа); математико-статистичні (статистична обробка одержаних даних). Аналогічні дослідження проводились за фізіологічних умов експерименту.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на моделях, що відображають важливі механізми деструкції структур мозку: нейродегенерації, яка спричинена блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу, встановлено зміни функціонального стану центральної нервової системи, визначено роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової системи у розвитку патологічного процесу.

Вперше встановлено сповільнення процесів пероксидації ліпідів та протеїнів і посилення процесів антиоксидантного захисту в мітохондріях кори

головного мозку та гіпокампа після корекції карбацетамом та еналаприлом за зменшенням показників вмісту продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та продуктів карбоксилфенілгідразину; підвищенням активності ензимів антиоксидантного захисту (каталази та супероксиддисмутази).

Вперше в мітохондріях виявлено зростання активності ензимів циклу Кребса: α -кетоглутаратдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази після корекції карбацетамом та еналаприлом, що вказує на покращення енергетичного забезпечення головного мозку.

Вперше під час розвитку нейродегенерації, індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу виявлено зниження показників прооксидантної системи після застосування карбацетаму та еналаприлу.

Вперше на моделях нейродегенерації встановлено модулюючий вплив карбацетаму та еналаприлу на тіол-дисульфідну систему кори головного мозку та гіпокампа, завдяки якому пригнічувався розвиток оксидативних пошкоджень.

Вперше досліджено стан системи оксиду азоту та показників фібринолітичної та протеолітичної активності тканини кори головного мозку та гіпокампа на моделях індукованого антихолінергічними впливами і цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи і після корекції карбацетамом та еналаприлом.

Вперше за результатами морфологічних змін: кількість нейронів з ознаками каріопікнозу, відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення (наявність β -амілоїду), кальцинати, денудація судин, підтверджено дані встановлених нами біохімічних механізмів церебральної дегенерації на експериментальних моделях та під впливом препаратів корекції.

Вперше доведено захисну дію модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму на розвиток процесів нейродегенерації з підсиленням мнестичних процесів, поведінкових реакцій, активації процесів антиоксидантного захисту і енергозабезпечення в ЦНС, покращення стану систем оксиду азоту та

протеолізу-фібринолізу, а також – зниження інтенсивності деструкції кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією, індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу.

Вперше запропоновано новий спосіб корекції функціональних порушень центральної нервової системи, які відіграють критичну роль у розвитку нейродегенеративних процесів та рекомендовано розглядати новий модулятор ГАМК-ергічних рецепторів карбацетам в якості перспективного нейропротектора при широкому колі захворювань, у патогенезі яких має місце втрата функціональних властивостей нервової системи та загибель нейронів.

На моделях нейродегенерації вперше продемонстровано нейропротективні механізми захисної дії еналаприлу, що підтверджує поліорганне спрямування його терапевтичного впливу, обумовленого важливою роллю ренін-ангіотензинової системи в функціонально-метаболічному континуумі, та дозволяє визначити його місце серед цитопротекторних засобів нейротропної дії.

Практичне значення одержаних результатів. Результати роботи розкривають патогенез нейродегенерації, яка спричинена блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу, що є безумовно корисним як для науковців у галузі патологічної фізіології, фармакології та інших фундаментальних наук, так і для практикуючих лікарів.

Одержані результати є передумовою для обґрунтування нових раціональних підходів до патогенетичної фармакотерапії дегенеративних захворювань нервової системи та розробки адекватної церебропротекції.

Проведені дослідження розкривають нові нейропротективні властивості карбацетаму та розширюють фармакодинаміку еналаприлу, що сприятиме розробці стратегій ефективної профілактики та лікування. Ефективність модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем, як складових корекції, є суттєвим підґрунтям для клінічної апробації досліджуваних

препаратів при широкого колі захворювань, у патогенезі яких мають місце нейродегенеративні процеси.

Результати досліджень можуть бути використані у навчальному процесі при викладанні фундаментальних і клінічних дисциплін; у роботі науково-дослідних лабораторій відповідного спрямування; при написанні підручників та монографій.

Результати досліджень впроваджено у науковий та навчально-педагогічний процес кафедр: патологічної фізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м.Київ (протокол № 10 від 17.01.2022), фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль (протокол № 3 від 24.03.2022), патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці (протокол № 14 від 15.04.2022), біохімії та фармакології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» м. Ужгород (протокол № 9 від 18.04.2022), фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів (протокол № 10 від 19.04.2022), фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця (протокол № 17 від 25.04.2022), експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава (протокол № 17 від 27.04.2022).

Особистий внесок здобувача. Наукова робота виконана дисертантом самостійно. Особистий внесок автора полягає у формулюванні мети, завдань досліджень, обранні та виконанні експериментальних моделей, проведенні всього об'єму експериментальної частини роботи, опрацюванні та аналізі вітчизняної й зарубіжної наукової літератури, статистичній обробці отриманих числових даних, інтерпретації отриманих наукових фактів, здійсненні їх аналізу, написанні усіх розділів дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь здобувача полягала в пошуку літературних джерел, виконанні експериментальних досліджень, обробці

отриманих результатів та їх аналізу, формулюванні висновків і підготовці публікацій до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення наукової роботи доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2018 р.), VII Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції, присвячених 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка (Полтава, 2018 р.), II всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Дніпро, 2018 р.), XX-му з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка (Київ, 2019 р.), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю: «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (Чернівці, 2019 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Читання Підвисоцького» (Одеса, 2019 р.), науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (Чернівці, 2019 р.), IX з'їзді ендокринологів України (Харків, 2019 р.), II та III науково-практичних інтернет-конференціях з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2019 р., 2020 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (Дніпро, 2019 р.), V науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», присвяченої пам'яті професора д. мед. н. Вікторова О.П. (Київ, 2019 р.), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення» (Харків, 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020» (Запоріжжя, 2020 р.), науково-

практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Харків, 2020 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України (Одеса, 2020 р.), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», II Галицькі читання (Тернопіль, 2020 р.), XII та XIII науково-практичних інтернет-конференціях «Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2020 р., 2021 р.), науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (Харків, 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченій 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (Київ, 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2021 р.), Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (Тернопіль, 2022 р.), на підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького персоналу БДМУ (Чернівці, 2018-2022 рр.).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 56 наукових робіт: 22 статті, в тому числі 10 – у виданнях включених до наукометричної бази Scopus та 5 – Web of Science, 7 – у наукових фахових виданнях України; 34 – публікації в матеріалах і тезах доповідей з’їздів, конгресів, науково-практичних конференцій. Результати роботи відображені в PubMed, апробовані й неодноразово доповідались на наукових форумах різного рівня. В опублікованих працях викладені всі основні положення дисертаційного дослідження.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 391 сторінці і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури

(всього 596 найменувань, з них 96 кирилицею та 500 латиницею), додатків.
Робота проілюстрована 35 таблицями та 96 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Нейродегенеративні захворювання, стан проблеми, статистика, соціально-економічне значення, актуальність удосконалення фармакотерапії

Нейродегенерація – це прогресуюча структурна та функціональна загибель нейронів, яка супроводжується втратою функцій нервової системи через порушення синаптичних зв'язків та накопичення патологічно змінених білків [1]. НДЗ є невиліковними та виснажливими станами, що призводять до прогресуючої дегенерації та загибелі нейронів. Як наслідок порушується рухова здатність, мова, розвиваються деменція, атаксії [2]. Власне такі зміни становлять основну загрозу здоров'ю людей, оскільки стають дедалі поширенішими [3].

Одними з найрозповсюдженіших НДЗ є ХА та Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, хорея Хантінгтона, атаксія Фрідрайха та інші [4]. У зв'язку з ростом середньої тривалості життя у розвинутих країнах [5, 6], спостерігається збільшення числа хворих, які страждають на НДЗ. У світі кожні 3,2 сек реєструється новий пацієнт, який страждає на деменцію [7]. У всьому світі нараховується 47,5 млн людей з деменцією, і щорічно реєструється 7,7 млн нових випадків захворювання [8]. Згідно з результатами метааналізу європейських популяційних досліджень, нині поширеність деменції в популяції становить 6,4 %, зокрема 4,4 % — деменції при ХА і 1,6 % — судинні деменції [9]. За прогнозами, загальна кількість людей з деменцією складатиме 75,6 млн у 2030 році і майже зросте втричі до 2050 року і досягатиме 135,5 млн.

За статистичними даними, близько у 10 із 44 млн людей у світі зустрічається нейродегенерація. Це показники без врахування тих осіб, у яких не виявили цю недугу через обмеженість методів діагностики. У 2016 році тільки у США зареєстровано 5,4 мільйона пацієнтів з ХА. ВООЗ признає дане

захворювання як одну з чотирьох головних медико-соціальних проблем сучасного суспільства [10]. Деменції, як результат нейродегенерації, є третім серед найдорожчих для суспільства захворюванням (після серцево-судинних захворювань та пухлин) [11]. Департамент охорони здоров'я Великобританії встановив, що затрати на пацієнта з легкою деменцією складають 2,344 фунта стерлінгів на рік, затрати на хворого з важкою деменцією – більше 8,976 фунтів стерлінгів на рік. Необхідно відмітити, що висока ціна терапії пацієнтів з нейродегенерацією складається в основному не із за вартості лікарських препаратів, а у зв'язку з втратою працездатності пацієнта, обмеження працездатності його родичів, які вимушені здійснювати догляд, вартості доглядальниці, госпіталізації пацієнтів в спеціальні інтернати, де є цілодобовий нагляд.

На сьогоднішній день описано більше ста причин розвитку деменції. ХА є найбільш поширеною причиною деменції – на неї припадає 60-70 % всіх випадків [12]. Соціально-економічний тягар деменції зумовлений фізичним, психологічним, соціальним і економічним впливами на людей. Висока розповсюдженість в поєднанні з великою соціально-економічною роллю робить деменцію одним із пріоритетних порушень здоров'я в рамках Програми ВООЗ під назвою Глобальна обсерваторія деменції [13]. Як доповнення до цього запущено платформу обміну знаннями, яка є сховищем прикладів належної практики у сфері деменції з метою сприяння взаємному навчанню та різнонаправленому обміну між регіонами, країнами та окремими особами для сприяння діям у всьому світі.

За визначенням ВООЗ, деменція — це хронічний прогресуючий синдром, що викликаний різноманітними захворюваннями головного мозку, для якого характерна - деградація когнітивних функцій (пам'ять, мислення, мовлення, контроль над поведінкою, виконання повсякденних функцій) [14]. Нині науковці виділяють понад 100 форм деменцій. І на жаль, як зазначалось раніше, найбільш поширеною є ХА. Інші її форми включають судинну

деменцію, деменцію з тільцями Леві та фронтотемпоральну деменцію, а також деменції внаслідок ЦД 2 типу [15].

Діагностика НДЗ базується на клінічній симптоматиці та даних нейровізуальних досліджень. Клінічно у хворих спостерігається втрата пам'яті, прогресування порушення вищих функцій мозку, зміна настрою. При патологоанатомічному дослідженні у пацієнтів спостерігається значна атрофія мозку, велика кількість внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків і позаклітинних сенільних бляшок, головним компонентом яких є пептид β -амілоїд [2, 3].

Причини НДЗ можуть бути множинними: вірусні, інфекційні захворювання, аутоімунна патологія, травматичні пошкодження нервової системи, порушення мозкового кровообігу, надлишок деяких елементів (алюмінію, феруму, цинку, купруму), гіперглікемія, атеросклероз, амілоїдні бляшки, нейрофібрилярні клубки; однак у більшості випадків причина загибелі нейронів невідома [16, 17]. До чинників ризику даного захворювання відносять артеріальну гіпертензію, атеросклероз, цукровий діабет, гіперхолестеринемію, які безпосередньо зв'язані із судинною деменцією. Окрім того існують труднощі у вивченні досліджуваної патології, оскільки близько 75 % випадків деменції неможливо виділити конкретну причину у зв'язку зі складним мультифакторним характером захворювання. Це й ускладнює лікування та прогнозування хвороби.

Беручи до уваги дані експериментальних досліджень відносно збудника COVID-19, на жаль, при даному захворюванні виявляються патогенетичні зміни, які притаманні нейродегенеративному процесу [18, 19]. Геномні дослідження, проведені в Інституті геномної медицини у м. Клівленд, США, показали вплив вірусу SARS-CoV-2 на кілька генів або шляхів, пов'язаних із нейрозапаленням та мікросудинними ушкодженнями головного мозку, які можуть призвести до нейрокогнітивних порушень, подібних до хвороби Альцгеймера [20].

З літературних джерел відомо, що шкідливі чинники зовнішнього середовища також сприяють нейродегенеративним розладам. Наприклад, хвороба Паркінсона розвивається при тривалому впливі пестицидів, токсинів та хімічних речовин [21].

Особливе занепокоєння викликає вплив свинцю на ЦНС. Продовжні дослідження показують, що свинець в ранньому або середньому віці сприяє зниженню когнітивних функцій. У тварини, на яких впливав свинець (пренатально або постнатально), розвивалося погіршення пам'яті та зниження когнітивних функцій. [22].

Свинець є відомим нейротоксином, який швидко долає гематоенцефалічний бар'єр і призводить до нейрозапалення, окислювального стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму та апоптозу. Це сприяє і посилює процеси нейродегенерації, що підтверджено в перехресних епідеміологічних дослідженнях людини: накопичення β -амілоїд, патологія тау та запалення. Отруєння свинцем також може супроводжуватися запальними процесами, які призводять до загибелі нейронів. Останні дослідження показують, що вплив свинцю призводить до активації мікроглії та надмірного виробництва прозапальних білків, які сприяють нейротоксичності при ХА [23].

Відомо, що кадмій, як і свинець, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. При цьому, потрапивши в організм, цей метал може викликати окислювальний стрес, нейрозапалення та апоптоз у нейрональних клітинах. Миші, які отримували кадмій у питній воді, продемонстрували погіршення здатності до навчання та пам'яті, а також відкладення старечих бляшок у мозку. Проведені перехресні дослідження підтвердили дані припущення. Зокрема, в рамках Національного дослідження здоров'я та харчування в США показано значний зв'язок між впливом кадмію, виміряним у цільній крові, та зниженням когнітивних функцій [24, 25].

Незважаючи на важливість марганцю для здоров'я людини (він є кофактором для ферментів нормального функціонування клітин), надмірна

кількість марганцю є нейротоксичною, оскільки він накопичується в мозку. Крім професійного впливу, дієта є основним джерелом марганцю в загальній популяції, і токсичність також може бути результатом підвищених рівнів у питній воді або повітрі [26]. Недавній біоінформаційний аналіз показав, що марганець може індукувати диференційовану експресію генів, пов'язаних із взаємодією цитокін-цитокіновим рецептором, апоптозом, окисним фосфорилуванням та сигнальним шляхом інсуліну [27].

Епідеміологічні дослідження з використанням біомаркерів волосся, крові або як волосся, так і крові показують зв'язок між рівнем марганцю у дорослих і порушенням когнітивних функцій. У дітей, які живуть поблизу заводу з виробництва феромарганцевих сплавів у Бразилії, високі концентрації марганцю у волоссі були пов'язані з погіршенням когнітивних функцій, особливо у сфері спілкування [28]. Ті, хто був підданий професійному впливу, повідомили про дефіцит уваги та концентрації, пам'яті, зорово-просторових функцій, вербального навчання, виконавчих та інших когнітивних функцій. Дослідження показують, що накопичення марганцю в печінці та мозку, особливо в базальних гангліях, викликає нейротоксичність і пошкодження печінки [29].

Водночас, вважається, що погані звички життя, такі як недостатня фізична активність, нездорове харчування, вживання алкоголю та тютюну, також сприяють розвитку НДЗ. Не виключено, що харчування відіграє вирішальну роль у патогенезі чи причині розвитку та прогресуванні даного захворювання. Оскільки дієти з високим вмістом цукру, жирів і висока калорійність впливають на початок, тяжкість і тривалість НДЗ [30]. У дослідженні, що аналізує вплив дієти та харчування на пам'ять і когнітивні порушення, дані свідчать про те, що недоїдання та низький індекс маси тіла пов'язані з вищим розвитком деменції. Алкогольна та тютюнова залежність відносяться до тих чинниками, які сприяють розвитку нейродегенерацій.

Науковцями досліджено взаємозв'язок між функцією мозку та мікрофлорою кишківника. Оскільки дисбаланс мікрофлори кишківника сприяє розвитку НДЗ [31].

Вважається, що ризик розвитку кількох типів деменції, таких як судинна деменція та ХА, підвищується через порушення діяльності серцево-судинної системи. Цю концепцію часто називають зв'язком «серце-мозок», і вона передбачає, що здоров'я мозку та серця тісно пов'язані між собою [32]. Здорове серце забезпечує надходження достатньої кількості крові до мозку, а здорові кровоносні судини забезпечують надходження збагаченої киснем крові до мозку. Судинні захворювання включають інсульт, хвороби серця, високий кров'яний тиск, діабет і високий рівень холестерину.

Досить цікавим фактором ризику НДЗ є втрата слуху. У дослідженні, яке відстежувало понад 600 дорослих протягом майже 12 років, науковці виявили, що втрата слуху сильно корелює з розвитком деменції. Легка втрата слуху подвоїла ризик деменції, помірна втрата слуху потроїла ризик, а люди з серйозними порушеннями слуху мали в п'ять разів більшу ймовірність розвитку деменції [33]. Проте механізм, що зв'язує втрату слуху з нейродегенерацією, ще не з'ясований. Ще одним із факторів може бути соціальна ізоляція, яка часто супроводжує людей із втратою слуху. Відсутність соціальної та психічної активності пов'язана з декількома нейробіологічними змінами, які відповідають швидшому зниженню когнітивних функцій. Однак, найвідомішим та найрозповсюдженішим чинником ризику багатьох НДЗ залишається вік.

Отже, перед лікарями та науковцями світу постає гостре, невирішене питання стосовно тактики лікування таких пацієнтів. На сьогоднішній день терапія НДЗ здійснюється переважно засобами, які уповільнюють її прогресування або зменшують прояви основних симптомів [34]. На жаль, для більшості нейродегенеративних хвороб відсутні радикальні методи лікування, які дозволили б повністю зупинити патологічний процес. Можливості симптоматичної допомоги таким пацієнтам обмежені, зокрема у пізніх стадіях

лікування і нерідко супроводжуються численними розладами. Наприклад, тривале застосування леводопи в пізній стадії хвороби Паркінсона, може привести до перетворення малорухливого пацієнта в "танцюючого маніяка", який не здатен ні на хвилину зупинитися (це загрожує повним виснаженням, падіннями, травмами тощо). Тому для лікування даної хвороби використовують комбіновану терапію з метою зменшення побічних ефектів [35, 36].

Для лікування пацієнтів з НДЗ використовують лікарські засоби різних фармакологічних класів для попередження або уповільнення прогресування втрати нейронів та підвищення їхньої виживаності. Власне прямими або первинними є ноотропи (танакан, білобіл), антиоксиданти (едаравон, ксаврон) та препарати з нейротрофічними властивостями (цитиколін) [37].

Незважаючи на те, що здобутки клінічної та експериментальної медицини останніх років дозволили розкрити багато ланок розвитку НДЗ, проте універсальної ефективної терапії цих захворювань не існує.

1.2. Патогенетичні основи нейродегенеративних процесів.

Чисельна кількість хвороб об'єднується у групу НДЗ ЦНС. В основі цих захворювань лежать процеси руйнування клітин мозку. Найпоширенішими серед них є ХА, Хантінгтона, Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, спиноцереблярні атаксії, глаукома та ряд інших нейродегенеративних розладів. До переліку даної патології можна приєднати і ЦД 2 типу, оскільки за науковими даними ризик розвитку деменції у пацієнтів з ЦД підвищується в середньому в 1,6 раза, при цьому судинної деменції – в 2–2,6 раза, а ХА – приблизно в 1,5 раза, незалежно від тривалості ЦД [38]. Таким чином, деменція, що розвивається у хворих з ЦД, може бути пов'язана як з цереброваскулярною патологією, так і з первинно дегенеративним процесом або бути змішаною [39]. Існує нагальна потреба у розробці нових та більш ефективних терапевтичних стратегій боротьби з цими руйнівними захворюваннями, адже їх прогресування пов'язане з тривалим безсимптомним,

продромальним та маніфестним перебігом. Відповідно для отримання ефективного результату від лікування необхідно знати причини та патогенез захворювання.

Досягнення наукового прогресу дали можливість зрозуміти, що НДЗ мають багато основних спільних процесів, зокрема неправильне згортання та агрегація білків, порушення РНК та ДНК, зміни гліальних клітин, запалення та активація мікроглії, що може бути захисною реакцією на нейродегенеративний процес, або в деяких обставинах рушієм захворювання [40]. Основною об'єднуючою рисою НДЗ є надмірна втрата нейронів. Беручи до уваги те, що найпоширенішою формою нейродегенерації є ХА, тому варто зупинитися на основних причинах та варіантах патогенезу даної патології [41].

На сьогоднішній день відомі такі загальні патогенні механізми, що лежать в основі багатьох НДЗ як:

- ✓ Аномальна динаміка білка з неправильним згортанням, дефектною деградацією, протеасомальною дисфункцією та агрегацією; часто з діями та мутаціями молекулярних шаперонів;
- ✓ Окислювальний стрес і утворення вільних радикалів/активних форм кисню (АФК);
- ✓ Порушення біоенергетики, мітохондріальні дисфункції та пошкодження ДНК;
- ✓ Фрагментація нейронального апарату Гольджі;
- ✓ Порушення клітинного/аксонального транспорту;
- ✓ Дисфункція нейротрофінів (НТФ) і
- ✓ «Нейрозапальні»/нейроімунні процеси.

Ці механізми взаємопов'язані у складних порочних колах, що зрештою призводять до дисфункції та смерті клітини, основні молекулярні каскади яких обговорюються. На рис.1 наведено алгоритм класифікації НДЗ з білковими відкладеннями за Rosalía Fernández-Calle. [42].

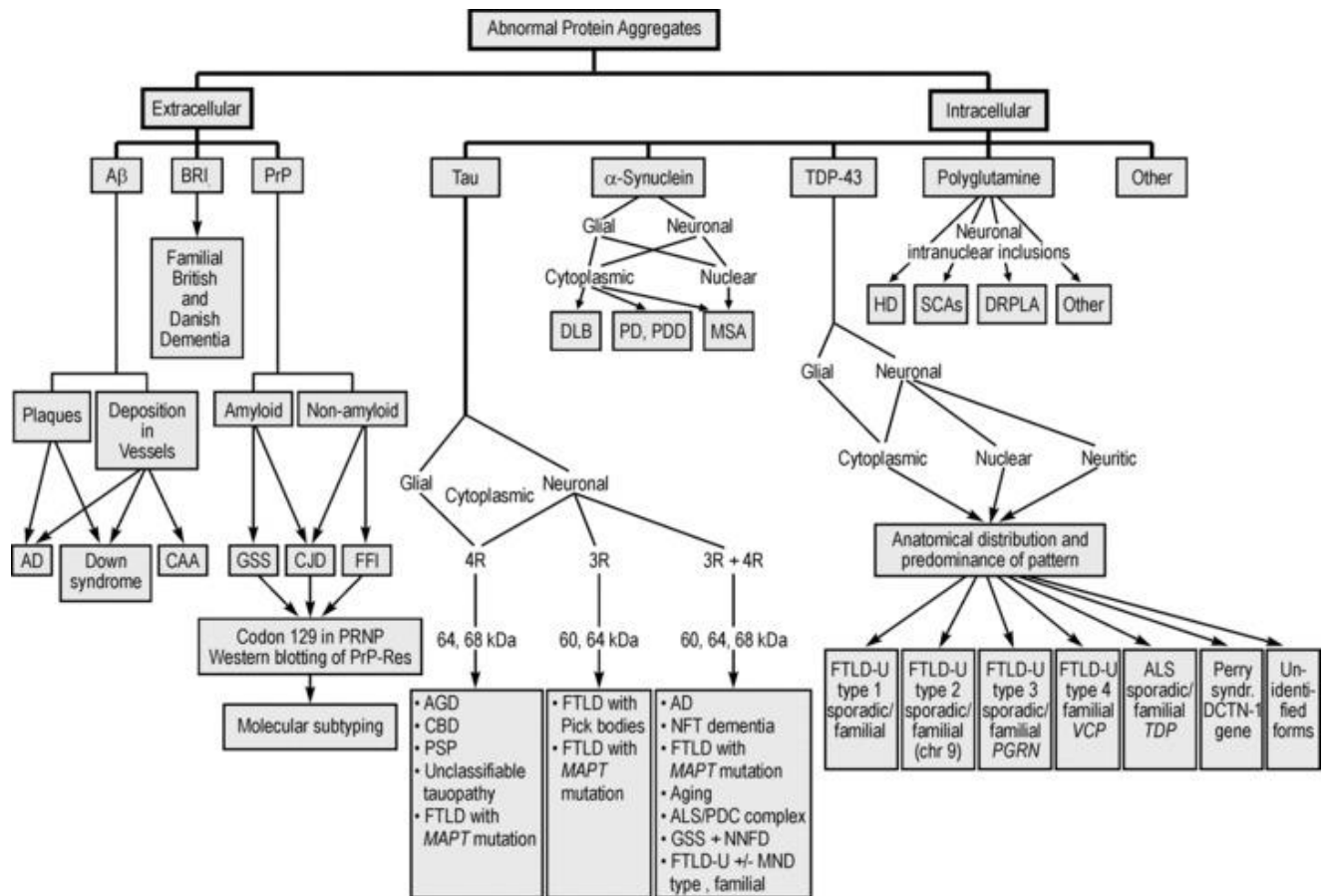


Рис. 1. Алгоритм класифікації нейродегенеративних захворювань з білковими відкладеннями (протеїнопатій) за Rosalía Fernández-Calle.

Як відомо, на сьогоднішній день існує декілька теорій виникнення ХА. Згідно з холінергічною гіпотезою, когнітивне погіршення, що спостерігається, в значній мірі зумовлене втратою холінергічної функції ЦНС, що зв'язане з ослабленням активності нейротрансмітера ацетилхоліну [43]. На користь цієї теорії свідчать дані про те, що при ХА у мозку спостерігається зниження синтезу та зміна транспорту ацетилхоліну, селективна втрата холінергічних нейронів, переривання ацетилхолін-рецепторного сигналу та зниження рівня рецепторів до даного медіатора [43].

За даними науковців біохімічні дослідження біопсії тканини, взятої у пацієнтів із ХА через 3,5 роки (в середньому) після появи симптомів, показують, що селективна нейромедіаторна патологія виникає на ранніх стадіях захворювання [46]. Зокрема, пресинаптичні маркери холінергічної

системи виявляються рівномірно зниженими. У той час як серотонінергічні та деякі норадренергічні маркери, маркери дофаміну, ГАМК або соматостатину не змінюються. Коли розглядаються посмертні дослідження мозку при ХА (зазвичай представляють більш пізню стадію хвороби), залучається або уражається набагато більше нейромедіаторних систем. До них належать ГАМК і соматостатин і можуть вказувати на те, що кортикальні інтернейрони, для яких вони є нейрохімічними маркерами, уражаються пізніше в процесі захворювання [45]. Відомо, що специфічні для нейромедіаторів підкіркові ядра також зазнають впливу нейродегенеративних процесів, зокрема холінергічні: базальне ядро Мейнерта та медіальна перегородка.

Важливо відмітити, що холінергічні рецептори в гіпокампі та корі, які модулюють клітинну та синаптичну активність у процесах навчання та пам'яті, особливо чутливі до аферентної холінергічної втрати [47]. Подальша підтримка ролі холінергічної системи в пізнанні підтверджена спостереженнями, що холінергічні антагоністи погіршують увагу та пам'ять, тоді як прохолінергічні методи лікування забезпечують помірне симптоматичне покращення у пацієнтів з деменцією альцгемерівського типу [48].

Зв'язки між дисфункцією холінергічної системи та іншими патологіями ХА є складними та двонаправленими. Наприклад, β -амілоїдні пептиди можуть негативно впливати на холінергічні рецептори, але холінергічна нейротрансмісія також впливає на процесинг амілоїду і може захищати нейрони від амілоїдної токсичності [43, 44]. Активність холінергічних рецепторів також модулює інші системи нейромедіаторів і може підтримувати синаптичну цілісність через глутаматергічний шлях у гіпокампі [49]. Однак, незважаючи на значні останні досягнення в розумінні клітинних і молекулярних подій при ХА, послідовність розвитку патофізіології, зв'язки з клінічними симптомами та значення як терапевтичних цілей не повністю зрозумілі. Залишається незрозумілим, чи виникає дисфункція холінергічної

системи рано, пізно чи впродовж континууму від когнітивного старіння до ХА [38, 40].

Окрім холінергічної дисфункції, іншими сильними корелятами деменції є хімічні та гістопатологічні маркери збудливих амінокислот, що вивільняють кортикальні пірамідні нейрони. Ці нейрони, як вважають, сприяють нормальній когнітивній функції самі по собі, а також, відіграють ключову роль у холінергічній функції, оскільки вони є холіноцептивними [50].

Дослідження візуалізації *in vivo* пацієнтів із ХА також підтверджують участь пірамідних нейронів у захворюванні, оскільки модель регіонального гіпометаболізму є паралельною втраті/атрофії нейронів, утворенню клубків і втраті синапсів [51]. Втрата кортикальних пірамідних нейронів, втрата синапсів і зниження концентрації глутамату, разом з утворенням нейрофібрилярних клубків, все корелює з тяжкістю деменції. Ці висновки вказують на те, що пірамідні нейрони та їх передавач глутамат (та/або аспартат) відіграють роль у когнітивних симптомах ХА і тому можуть представляти додаткову терапевтичну мішень.

За даними експериментальних досліджень, високу кореляцію з проявами ХА має нейрофібрилярна патологія, яка розглядає в якості центрального ланцюга тау-гіпотези [52]. У нормі тау-протеїн є білком мікротрубочок, який локалізується в аксонах нейронів. Зв'язуючись з тубуліном мікротрубочок, тау-протеїн посилює їхню агрегацію і стабільність, що необхідно для нормального функціонування аксонів і аксонального транспорту. При гіперфосфорилуванні тау-білка, утворюються нейрофібрилярні сплетення, що являють собою внутрішньоклітинні утворення. При цьому кількість нейрофібрилярних сплетень і втрата синапсів корелюють зі ступенем тяжкості деменції при ХА, на відміну від сенільних бляшок [53].

Причиною утворення сенільних бляшок може бути не тільки надлишкове утворення β -амілоїду, але і порушення процесу елімінації патологічного білка. З віком, або при певному лікуванні відбуваються мутації у гені amyloid precursor protein, що змінює розщеплення цього білка і

знижується рівень розчиненої форми [54]. Подальша агрегація призводить до утворень, що пов'язані з формуванням сенільних бляшок [55]. Залежно від того, який фермент ініціює протеоліз, α -секретаза, чи β -секретаза, розщеплення попередника амілоїду може проходити за неамілоїдогенним (нейропротекторним) або амілоїдогенним (нейротоксичним) механізмом [56]. Під впливом α -секретази попередник амілоїду «розрізається» всередині β -амілоїдного домену, що запобігає утворенню β -амілоїду. Однак β -секретаза розчеплює попередник амілоїду на межі β -амілоїду та позаклітинного домену. Потім γ -секретаза довершує процес з утворенням β -амілоїду, який має схильність до агрегації і випадіння в некротичному вигляді [57, 58]. Отже, порушення процесу порушення його розщеплення та виведення патологічного білка сприяє накопиченню амілоїда в нервовій системі.

Характерними патоморфологічними проявами ХА є сенільні (амілоїдні) бляшки і нейрофібрилярні сплетення, які виявляють у речовині головного мозку. Сформована амілоїдна бляшка включає ядро і дегенеруючі нейрони, які розташовані поруч. Основу ядра складає гіперагрегований β -амілоїд (39-42 амінокислоти) і ряд додаткових компонентів. Відомо, що відкладений β -амілоїд у вигляді сенільних бляшок в екстрацелюлярному просторі кори головного мозку володіє нейротоксичністю і відповідає за розвиток дегенеративних змін у навколишніх нейронах [44, 45].

У багатьох роботах [59, 60] β -амілоїд описується як позаклітинний компонент, водночас цей пептид виявляється й інтрацелюлярно [61]. На сьогоднішній день, існує припущення [62], що внутрішньоклітинна локалізація даного білка є початковим етапом патогенезу ХА, який сприяє появі екстрацелюлярних сенільних бляшок. Інтрацелюлярне накопичення β -амілоїда можна пов'язати з утворенням його всередині клітини, оскільки amyloid precursor protein локалізується не тільки на плазматичній мембрані клітини, але й на мембранах комплексу Гольджі, ендоплазматичного ретикулуму, а також ендосомальних, лізосомальних і мітохондріальних мембранах [63, 64, 65]. Також можливе зворотнє захоплення позаклітинних

відкладень цього пептиду за допомогою рецепторного ендоцитозу [66]. Згідно літературних даних, β -амілоїд здатен зв'язуватися з рецепторами чутливих до ацетилхоліну, NMDA-глутаматними рецепторами з подальшою його модифікацією та накопиченням патологічного внутрішньоклітинного білка [67].

Більш детальне вивчення механізмів патологічної дії β -амілоїда дозволило встановити, що його відкладення призводить до порушення пам'яті внаслідок зниження активності NMDA-, AMPA-глутаматних рецепторів і особливо рецепторів до ацетилхоліну [68, 69]. Відомо, що β -амілоїд здатен знижувати рівень, зв'язування і сигнальну трансдукцію рецепторів до ацетилхоліну, погіршувати його транспорт по аксону, знижувати активність ацетилхолінестерази і погіршувати вивільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину [70]. Окрім того, порушення пам'яті виникає у зв'язку з погіршенням довготривалої потенціації, зниженням активності нейротрофічного фактора мозку і фактора росту нервів [71].

Водночас β -амілоїд призводить до розвитку нейротоксичності та загибелі нейронів, внаслідок посилення оксидативного стресу. Як результат, розвиток мітохондріальної дисфункції та ексайтотоксичності NMDA-рецепторів. На сьогоднішній день чітко встановлена роль глутаматних рецепторів у розвитку НДЗ, зокрема ХА [72, 73].

На думку сучасних дослідників, патогенез ХА, як одного з НДЗ, тісно пов'язаний з окисним стресом, який ініціює запальну відповідь і накопичення β -амілоїда [74, 75]. Отже гіперпродукція активних форм кисню біоенергетичними і нейрохімічними системами головного мозку призводить до окиснювальної модифікації і деструкції білків, ліпідів і нуклеїнових кислот. ЦНС є особливо вразливою мішенню продуктів пероксидного окиснення як білків, так і ліпідів, завдяки складу нейронної тканини, що робить її сприйнятною до ланцюгових реакцій [76, 77]. Оскільки, крім надмірного споживання кисню, складається з підвищених марок поліненасичених жирних кислот та іонів окиснювально-відновних перехідних металів [78]. Це

призводить до порушення функціонування мітохондрій і, як наслідок, енергетичного дефіциту.

Власне при ХА розвиток мітохондріальної дисфункції пов'язаний з порушенням багатьох ланок функціонування синаптичного апарату нейронів [79, 80]. Свою чергою, реалізація когнітивних функцій тісно пов'язана з адекватною роботою синапсів [81]. Зменшення кількості та якості роботи синаптичного апарату пов'язане з розвитком і проявами когнітивного дефіциту при ХА. Синаптична комунікація в нервовій системі є надзвичайно енергоємним процесом, що регулюється кальцієвими сигналами [82]. Мітохондрії не тільки забезпечують енергію для реалізації синаптичної функції, але й виступають як потужний кальцієвий буфер [83]. Пресинаптичні мітохондрії забезпечують можливість тривалої синаптичної активності (саме тому вони активно транспортуються в пресинаптичну зону нейронів) [84]. Окрім того, мітохондрії здатні бути потужним буфером для пресинаптичних кальцієвих сигналів, тим самим модулюючи нейротрансмісію [85]. Кальцієві сигнали також запускають процес злиття синаптичних пухирців в активній зоні пресинаптичної мембрани, спорожнюючи їх так, що нейротрансмітер потрапляє в синаптичну щілину [86]. У свою чергу, нейротрансмітер впливає на постсинаптичні рецептори, приводячи до передачі сигналу на постсинаптичний нейрон.

З огляду на вищевикладене, мітохондріальна активність пресинаптичних нейронів забезпечує належне функціонування синаптичної нейротрансмісії. Тому будь-які порушення роботи пресинаптичних мітохондрій можуть сприяти розвитку нейродегенерації саме внаслідок порушення синаптичного гомеостазу [87]. Окрім того, порушення стабільності тау-протеїну через його гіперфосфорилування при розвитку ХА призводить до порушень транспорту мітохондрій у пресинаптичну зону нейронів, який здійснюється по мікротрубочках, що, у свою чергу, складаються з тау-протеїну. Фосфорильований тау-білок пригнічує антероградний рух мітохондрій у нейронах [88].

Враховуючи те, що агрегація β -амілоїдного пептиду й позаклітинне відкладання амілоїдних бляшок є однією з основних патоморфологічних характеристик ХА, у контексті розвитку мітохондріальної дисфункції при ХА показано, що олігомери β -амілоїдного пептиду можуть негативно впливати на пов'язану з мітохондріями мембрану ендоплазматичного ретикулу. Це, у свою чергу, призводить до перевантаження мітохондрій кальцієм і наступного запуску патологічних внутрішньоклітинних каскадів [89]. За літературними даними β -амілоїдний пептид і гіперфосфорилляція тау-протеїну призводять до порушення процесу мітохондріальної динаміки (синтезу й поділу), мітофагії та всієї системи, що пов'язана з роботою мітохондрій у нервовій клітині [90, 91, 92] рис 2.

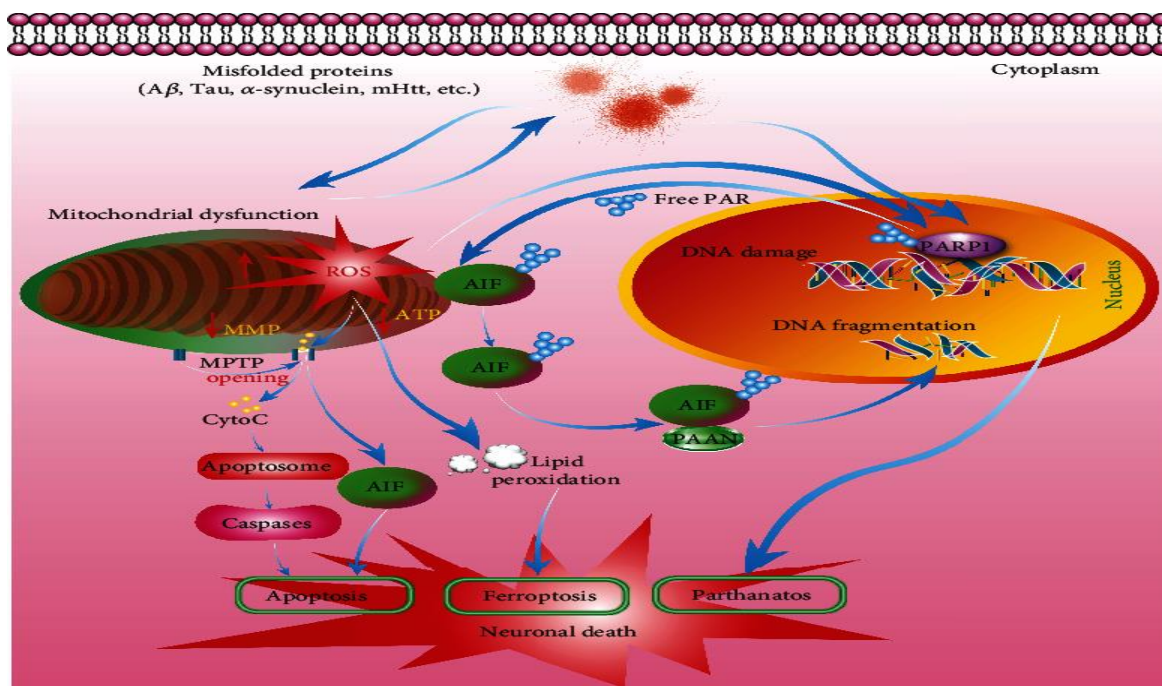


Рис. 2. Мітохондріальна дисфункція та пошкодження ДНК при нейродегенеративних захворюваннях. Yan L., 2022.

Активні форми кисню, що утворюються у великих кількостях при розвитку мітохондріальної дисфункції, призводять до структурних порушень мітохондріальних і клітинних мембран і до негативних наслідків роботи синаптичного апарату нервових клітин.

Перший етап глутамат-кальцієвого каскаду характеризується порушенням енергетичного метаболізму (дефіцитом АТФ, гальмуванням

дихання в мітохондріальному ланцюгу), посиленням викидом аміноспецифічних нейротрансмітерів, розвитком глутаматної ексайтотоксичності шокним надходженням іонів Ca^{2+} в нейрони [93].

Наступний етап – це етап ампліфікації, який характеризується збільшенням концентрації внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} і розповсюдженням глутаматної ексайтотоксичності [94]. Збільшення концентрації внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} зумовлено індукцією їхнього вивільнення з внутрішньоклітинних депо інозитол-1,4,5-трифосфатом. Окрім того, додаткові іони Ca^{2+} поступають в клітину зовні через потенціалзалежні кальцієві канали, які реагують на зміну трансмембранного розподілу зарядів, а також за допомогою мембранних молекул-переносників, які обмінюють іони Na^+ на іони Ca^{2+} [95].

Збільшення концентрації внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} змінює активність ферментів, які модифікують клітинні мембрани, в тому числі глутаматні рецептори. Як наслідок, збільшується чутливість нейронів до збуджуючих сигналів. Підвищена збудливість сприяє подальшому накопиченню іонів Ca^{2+} та посиленому виділенню глутамату із нервових закінчень. За деякими експериментальними дослідженнями [96], в тих частинах мозку, де щільно розташовані нейрони, які містять NMDA-рецептори, одна масивно деполяризована клітина індукує вивільнення глутамату в такій кількості, що це сприяє збудженню сусідніх нейронів. Таким чином, відбувається пошкодження сусідніх нейронів, індукування подальшого викиду нейротрансмітера і розвиток механізму розповсюджуючої глутаматної ексайтотоксичності [97].

Третій етап – експресія. Цей етап характеризується розвитком оксидативного стресу і накопиченням низькомолекулярних цитотоксичних продуктів. Більшість дослідників [98] акцентують увагу на провідну роль глутаматної системи в утворенні активних форм кисню при нейродегенерації. Первинним джерелом активних форм кисню є мітохондрії, які відіграють ключову роль в енергетичному забезпеченні клітини. Окрім того, активація

NMDA-рецепторів на постсинаптичній мембрані глутаматергічного синапсу призводить до збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} і продукції активних форм кисню (супероксидрадикала, гідроксидрадикала, NO-радикала). В цих нейронах відбувається активація Ca^{2+} -залежної нейрональної NO-синтази, що призводить до гіперпродукції NO-синтази і, в умовах дефіциту субстрата NO-синтази – L-аргініну – до утворення супероксидрадикалу і гідроксилрадикалу. При взаємодії супероксидрадикалу і NO утворюється більш агресивна молекула – пероксинітрит (ONOO^-), яка викликає пошкодження макромолекул.

Енергодефіцит призводить до знеструмлення Na^+/K^+ -АТФ-азної ферментної системи, яка керується енергозалежним іонним транспортом. Порушення активного іонного транспорту сприяє відтоку іонів K^+ із клітини, збільшення вмісту іонів Ca^{2+} , що призводить до деполяризації клітинних мембран. Внутрішньоклітинне накопичення іонів Ca^{2+} перевантажує мітохондрії, індукує відкриття циклоспорин-А-залежної мітохондріальної пори [99].

Мітохондріальна пора являє собою канал, який проходить через обидві мітохондріальні мембрани і складається із трьох білків: транслокатора аденілових нуклеотидів, потенціал залежного аніонного каналу (порина) і бензодіазепінового рецептора [100]. Коли даний комплекс зв'язується з Ca^{2+} , то через мембранну пору можуть проходити речовини з невеликою молекулярною масою, що призводить до падіння мембранного потенціалу і набуханню матрикса. При цьому порушується цілісність зовнішньої мембрани і з міжмембранного простору в цитоплазму виходять білки апоптозу [101]. Поряд зі специфічними апоптозними білками, із мітохондрій через відкриту пору виходить цитохром С, який в нормі служить кінцевою ланкою електронтранспортного ланцюга [102].

Протягом останніх років накопичено наукові дані, які вказують на те, що ГАМК-ергічна нейротрансмісія зазнає глибоких патологічних змін при ХА і може бути перспективною терапевтичною мішенню для цього

нейродегенеративного розладу [103, 104]. Як відомо, активність нейронної мережі регулюється як збудливими, так і гальмівними нейронами. Відповідно, ці, здавалося б, суперечливі результати свідчать про те, що β -амілоїд впливає не тільки на функцію збудливих нейронів, а й на гальмівні нейрони, порушуючи баланс між збудливістю і гальмуванням нейронів. Тому привертає все більшу увагу роль гальмівних інтернейронів ГАМК у розвитку ХА [105]. При вимірюванні концентрації різних нейротрансмітерів у мозку зразків пацієнтів з ХА у скроневій частині кори спостерігали значно нижчі рівні нейротрансмітерів ГАМК та глутамату, що свідчить про дефіцит синаптичної функції та передачі нейронів при даній патології [106]. Зниження рівня нейротрансмітерів ГАМК також спостерігалось у лікворі хворих з ХА та людей зі звичайним старінням [107, 108, 109]. Дослідження імуноцитохімії показало зменшення ГАМК-ергічних клітин в певних ділянках мозку як у пацієнтів з ХА, так і у трансгенних мишей; особливо на кортикальних нейронах, прилеглих до амілоїдних бляшок, що свідчило про втрату функції ГАМК-ергічних нейронів при ХА [110, 111].

Сучасні імуноцитохімічні та електрофізіологічні дослідження показали різноманітність локалізації рецепторів глутамату та ГАМК, а також дані про те, що ефект їхньої активації не обмежується локальною постсинаптичною ділянкою [112]. Позасинаптичні рецептори можуть знаходитись на сомі, дендритах і аксонах клітини [88]. Вважається, що позасинаптичні рецептори беруть участь у дифузній нейропередачі, являючись при цьому «детекторами» позаклітинної концентрації медіаторів, специфічно балансують збудливість клітин [113].

Основним попередником для синтезу ГАМК є глюкоза [94]. Існує так званий ГАМК-шунт – замкнута система, яка виробляє та зберігає ГАМК [95]. У ньому першим кроком є трансамінування α -кетоглутарату, що утворюється в результаті метаболізму глюкози в циклі Кребса, за допомогою ГАМК- α -кетоглутараттрансaminaзи (ГАМК-Т) з утворенням глутамінової кислоти. Водночас ГАМК-Т метаболізує ГАМК до бурштинового напівальдегіду. Це

трансамінування відбувається, коли присутній α -кетоглутарат, який приймає аміногрупу, виділену з ГАМК, і перетворює глютамінову кислоту. Бурштинова напівальдегіддегідрогеназа окислює бурштиновий напівальдегід до сукцинату, який входить в цикл Кребса, тим самим завершує цикл [113]. Везикулярний транспортер допомагає «упаковувати» щойно синтезовану ГАМК у синаптичні везикули. При деполяризації пресинаптичного нейрона вивільняє ГАМК до синаптичної щілини та дифундує до постсинаптичних рецепторів. Він може зв'язуватися з постсинаптичними рецепторами ГАМК (ГАМК А та ГАМК В), які модулюють іонні канали, гіперполяризують клітину та запобігають передачі потенціалу дії. Незалежно з яким типом рецепторів зв'язується медіатор пригнічується їхня функція. У випадку з'єднання з ГАМК А іонотропним рецептором, збільшується провідність іонів хлориду в клітину, призводить до гіперполяризації мембрани, та зниженню збудливості нейронів [112].

В подальшому ГАМК може передаватися трьома шляхами. Перший полягає в тому, що ГАМК може розкладатися позаклітинно за допомогою ГАМК-Т до напівальдегіду сукцинату, який входить у цикл лимонної кислоти. По-друге, ГАМК може бути повторно захоплена нервовими закінченнями для повторного використання. Третя полягає в тому, що ГАМК може бути повторно захоплена гліальними клітинами, де вона піддається метаболізму до бурштинового напівальдегіду за допомогою ГАМК-Т або стає глютаміном, який транспортується до нейронів, де вона перетворюється на глютамат за допомогою глютамінази та знову потрапляє в ГАМК-шунт [91].

За даними експериментальних досліджень показано, що накопичення неправильно згорнутого β -амілоїду перешкоджає активності ГАМК-ергічних інтернейронів, викликаючи порушення синаптичного зв'язку та втрату активності нейронної мережі, що зрештою призводить до когнітивної дисфункції [107–109]. Подібним чином, у біохімічних дослідженнях, рівні нейромедіаторів ГАМК були значно нижчими в спинномозковій рідині, а також у скроневій корі пацієнтів з ХА, що свідчить про порушення

синаптичної активності та передачі нейронів [106]. Крім того, у мишей з ХА активація рецепторів ГАМК А за допомогою байкалеїну (позитивного алостеричного модулятора бензодіазепінового сайту ГАМК А рецепторів) протягом 8 тижнів значно зменшила продукцію β -амілоїду, покращила когнітивні функції та зменшила патологічні ознаки [112, 113]. Отже, рецептори ГАМК А є потенційною терапевтичною мішенню при лікуванні ХА.

Повсюдне поширення ГАМК-ергічної регуляції в ЦНС надає цьому нейромедіатору центральну роль у дуже широкому діапазоні фізіологічних та біохімічних процесів [114] – ГАМК-ергічний контроль бере участь у регуляції пізнання, пам'яті та навчання, руховій функції, нервовому розвитку, нейрогенезі дорослих [115–119].

Отже, у нервовій системі підтримання належної динамічної рівноваги між збуджуючим глутаматом та інгібуючими нейромедіаторами ГАМК має вирішальне значення для роботи нейронів. Порушення синаптичного балансу є одним із патологічних факторів, що сприяють нейронним розладам, включаючи процеси нейродегенерації [120, 121].

За даними імуноцитохімічних та електрофізіологічних досліджень показано взаємозв'язок між медіаторами головного мозку та ренін-ангіотензинової системи (РАС) [122–124]. Зокрема, посилення експресії ангіотензину знижує вивільнення ацетилхоліну та ГАМК [125, 126]. Ангіотензинові рецептори і холінергічні нейрони тісно пов'язані в корі та гіпокампі, що свідчить про їхню роль у навчанні та пам'яті [127, 128].

За літературними даними, кожен рецептор ангіотензину експресується на клітинній поверхні нейронів [129], які додатково мають внутрішньоклітинну систему ангіотензину [130, 131]. Окрім того, нейрони можуть додатково синтезувати ангіотензиноген внутрішньоклітинно [132, 133]. Вони також містять трансмембранні рецептори ((про)реніновий рецептор (prorenin/renin receptor,)), рецептори до ангіотензину [134]. Внутрішньоклітинні нейроактивні пептиди ангіотензину можуть зв'язувати внутрішньоклітинні

рецептори [135, 136]. Наявність рецепторів на ядерному рівні передбачає регуляцію окисного стресу, а також транскрипцію і перенесення додаткових типів рецепторів [137]. Рецептори ангіотензину IV (A IV) розташовані і внутрішньоклітинно, і на цитозольному рівні, що регулюється інсуліном. Вони в основному присутні в нейросекреторних судинах, що відповідає їхній ролі в якості рецепторів циклічної інсулінорегульованої амінопептидази (IRAP), які беруть участь у поглинанні глюкози, опосередкованої інсулін-регульованим транспортером глюкози (GLUT₄) [138].

Відповідно каскад окисного стресу, який активується сигналізацією ангіотензинових рецепторів та ангіотензином, є основним механізмом, який може посилити загибель клітин в тих ділянках мозку, які є ключовими для когнітивних функцій, таких як кора, гіпокамп і базальні ганглії [139, 140]. Згідно наукових даних у гризунів активація ангіотензинових рецепторів першого типу призводила до розширення холінергічної клітинної смерті кортикального та гіпокампального відділів після ішемічної травми [141]. Посилення експресії ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) знижувало вивільнення ацетилхоліну з холінергічних нейронів [142, 143]. Загибель холінергічних клітин і дисфункція є загальною ознакою, що спостерігається при когнітивних розладах [144, 145].

Процеси нейродегенерації характеризуються прогресуючими змінами як альцгеймерівського типу, так і внаслідок ЦД 2 типу. На сьогоднішній день існує чимало доказів того, що каскад патологічних змін, які призводять до розвитку амілоїдних бляшок і нейрофібрилярних клубків при ХА може бути зумовлено прогресуванням ЦД 2 типу [146–149].

Патогенез когнітивного зниження при ЦД багато в чому залишається невідомим. Показано, що швидке зростання рівня глюкози напряму пов'язане зі зниженням уваги та інших нейродинамічних функцій [150, 151] ЦД супроводжується розвитком ускладнень, деменцією та інсультом, які можуть бути пов'язані з судинними факторами [152].

Вплив хронічної гіперглікемії може мати більш виражену дію ніж гострої. Гостра гіпоглікемія знижує регіональну перфузію мозку і порушує осмотичну рівновагу в церебральних нейронах [153]. При хронічній – утворюються кінцеві продукти глікозилювання, активуються альтернативні поліоловий і гексозний метаболічні шляхи, протеїназа С і запальні процеси у мозку [154]. В цілому, гіперглікемія, безумовно, відіграє роль у розвитку когнітивної дисфункції.

Когнітивні порушення хворих на ЦД, на жаль, дуже швидко прогресують і часто супроводжуються судинної деменції. Вона не просто відображає важкість діабету, але і може безпосередньо бути пов'язаною з інсулінотерапією [155]. Ризик нейродегенерації і когнітивного дефіциту зростає в інсулінрезистентних пацієнтів, в яких не виражена гіперглікемія. Відомо [156–158], що високий рівень інсуліну пригнічує нейрональну передачу і знижує активність холінацетилтрансфераза, що бере участь в синтезі нейромедіатора ацетилхоліну, який регулює функції пам'яті і навчання [159]. Гостра гіпоглікемія знижує регіональну перфузію мозку і порушує осмотичну рівновагу в церебральних нейронах [153].

У багатьох пацієнтів з ЦД 2 типу виявляється резистентність до інсуліну, яка часто супроводжується гіперінсулінемією, центральним ожирінням, гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією [160, 161]. Інсулін має здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і володіє різнонаправленою дією на когнітивні функції. З однієї сторони, введення інсуліну здатне покращити когнітивні функції, можливо внаслідок прямого впливу на специфічні інсулінові рецептори, які знаходяться на нейронах і астроцитах в корі і лімбічних структурах [162]. З іншого боку, хронічна гіперінсулінемія може мати принципово інший ефект, який викликає когнітивне зниження і підвищення ризику мікрovasкулярних ускладнень і сприятиме ХА [163].

Механізм формування периферичної інсулінорезистентності на сьогоднішній день не відомий. Однак в літературі останніх років з'явилися

дані про те, що периферична інсулінорезистентність може бути наслідком інсулінорезистентності нейронів головного мозку [164]. Відповідно, вважають, що даний механізм запускає нейродегенеративний процес, який характерний для ХА, з явищами апоптозу, накопиченням фібрилярного β -амілоїду і внутрішньоклітинного тау-білка.

Добре відомо, що при ЦД підвищується ризик розвитку атеросклерозу церебральних судин і ризик інфаркту мозку [165]. Однак, за даними численних досліджень, у розвитку деменції при ЦД найбільш важливе значення має пошкодження дрібних мозкових судин, що викликає дифузну патологію білої речовини великих півкуль, численні лакунарні вогнища та мікроінфаркти [166]. Більш важливу роль у розвитку когнітивного зниження відігравали мікроваскулярні пошкодження глибинних відділів мозку, які кровопостачаються пенетруючими артеріями. Причини пошкодження дрібних церебральних судин при ЦД не до кінця відомі. Припускають, що формування кінцевих продуктів глікозилювання, як активація альтернативних шляхів вуглеводного метаболізму, сприяє розвитку окиснювального стресу, що призводить до пошкодження ендотелію судин і розвитку ішемії мозку [167].

Можна припустити, що судинні і дегенеративні механізми взаємодіють в процесі розвитку деменції [168]. Спільним між нейродегенерацією і цереброваскулярною патологією може бути запальний процес, пов'язаний з підвищеним виробленням в головному мозку прозапальних цитокінів і активацією мікроглії [169].

Однак в численних клінічних дослідженнях показано, що ХА, яка вже виникла, у пацієнтів з ЦД 2 типу розвивається більш повільніше, ніж у осіб без ЦД. Згідно наукових досліджень, ступінь відкладання амілоїду в паренхімі мозку і мозкових судин у хворих на ЦД з деменцією нижчий, ніж у аналогічних пацієнтів без ЦД, хоча і вище, ніж у осіб без деменції [170, 171]. Причина даного парадоксального феномену залишається незрозумілою. Припускають, що на певній стадії розвитку ЦД 2 типу, коли виникає відносна недостатність острівцевих клітин підшлункової залози і рівень інсуліну

знижується, деградація β -амілоїду може посилюватись. Можливо, що патогенетичну дію має не сама по собі гіперінсулінемія, а пов'язані з нею метаболічні розлади. Сам же інсулін у високих концентраціях може діяти на рецептори інсуліноподібного фактору росту 1, підтримуючи трофіку нейронів і протидіючи дегенеративному процесу [172]. Враховуючи вище перераховане, висунута гіпотеза про «діабет третього типу», це стан облігатної коморбідності ХА і ЦД 2 типу, при цьому ХА розглядається як наслідок центральної інсулінорезистентності, а ЦД – периферичної.

Водночас відомо [173, 174], що незалежно один від одного гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіперісулінемія і дисліпідемія за допомогою різних механізмів сприяє ендотеліальній дисфункції. Проте пусковим чинником у формуванні цього стану є розвиток окиснювального або оксидативного стресу [175, 176]. В основному це пов'язано з дисбалансом між активністю ендогенних прооксидантних ферментів (судинна НАДФН-оксидаза, ксантинооксидаза, дихальний ланцюг мітохондрій, оксид азоту (NO)) і антиокиснювальних ферментів (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза) на користь перших [171, 178].

У фізіологічних умовах АФК необхідні для підтримання нормальної функції клітин, зокрема, вони беруть участь в передачі міжклітинного сигналу. У свою чергу надлишок продукції АФК негативно впливає на функціонування фізіологічних систем організму [179]. В умовах гіперглікемії порушення ферментативного комплексу дихального ланцюга мітохондрій і активація НАДФ-оксидази являються критично значущими чинником у формуванні окиснювального стресу у судинній стінці [180].

Основним джерелом внутрішньоклітинних активних форм кисню є мітохондрії. Приблизно 4 % кисню, який споживає мітохондрія перетворюється в активні форми, які є побічними продуктами реакції окиснювального фосфорилювання в дихальному ланцюгу мітохондрій. Зокрема, в якості основних джерел генерації активних форм кисню розглядаються мітохондріальні комплекси: НАДФ-дегідрогеназа і коензим-

убіхінон-цитохром С-редуктаза. Однак дисфункція комплексів сукцинат-убіхіноноксидоредуктаза і цитохром оксидаза також може призводити до втрати електронів і збільшенню продукції АФК.

Вважають, що основним джерелом продукції АФК, зокрема супероксид-аніону, є НАДФН-оксидаза, активована ангіотензином II, оксидативним стресом і гіперглікемією. НАДФН-оксидаза є трансмембранним ферментом, який розташований в цитоплазматичній мембрані і внутрішньоклітинних органелах. На сьогоднішній день відомо декілька її ізоформ, проте молекулярна структура у всіх однакова. Внаслідок стійкої активації НАДФН-оксидази знижується внутрішньоклітинний пул НАДФН, необхідного в якості кофактора ендотеліальної NO-синтази (NOS), і тим самим редукується генерація NO і ендотелій залежна вазодилатація в організмі [181].

Одним із важливих чинників розвитку ендотеліальної дисфункції і ролі НАДФН-оксидази при ЦД є рівень ендотеліну-1, який підвищується в гладкій мускулатурі судин внаслідок порушення регуляції рецепторів до ендотеліну [182]. Взаємодія ендотеліну-1 з АФК, відомо як шлях ендотелін-активні форми кисню, активує сигнальний шлях кінази, що регулюються позаклітинними сигналами [183]. Одним із представників цієї групи ферментів є протеїкіназа С. Її активована форма бере участь у процесах виникнення судинної ендотеліальної дисфункції, пов'язаної з окиснювальним стресом, а гіперфосфорильовані протеїнікінази С, ймовірно, пов'язані з діабетом [184]. Необхідно враховувати і те, що продукція АФК може посилюватись внаслідок активації цього ферменту шляхом переміщення його цитозольних елементів до мембрани, тим самим сприяючи переходу електронів від атому кисню, що в результаті сприяє утворенню супероксид-аніону. При цьому для такої активації необхідні індукуючі чинники – такі як ендотелін-1, ангіотензин-2 і фактор некрозу пухлини α . В свою чергу, підвищення рівня АФК також сприяють фосфорилуванню протеїнікінази С, а пероксид гідрогену при цьому активно бере участь в процесах підвищення концентрації протеїнікінази С

[185]. Це підтверджується тим, що вказана реакція суттєво пригнічується або антиоксидантом токоферолом, або антагоністом рецепторів ендотеліну [186].

Характерно, що і супероксид-аніон, і оксид азоту являються високореактивними молекулами, здатними швидко взаємодіяти один з одним. В результаті цього в ендотеліальних клітинах утворюється пероксинітрит, який є причиною зниження біодоступності NO в судинній тканині [187]. Необхідно пам'ятати, що пероксинітрит – потенційно токсична сполука. Він руйнує клітинні утворення і викликає смерть клітини. Окрім того, пероксинітрит здатен окиснювати кофактор NOS і зменшувати клітинний транспорт L-аргініну (субстрат eNOS для синтезу NO) [188].

Пероксинітрит, являючись високоактивною молекулою, в умовах ацидозу здатен окиснювати SH-групи білків, а NO₂, що утворюється при цьому, нітрузує тирозинові радикали білків і тим самим модифікує їхні властивості. Внаслідок нітрузування тирозинових залишків пептидів утворюється видозмінена амінокислота ніротирозин [189]. Важливим залишається і той факт, що ступінь апоптичних змін і функції прямо залежать від рівня ніротирозину. Крім того, в літературі є дані про безпосередній негативний вплив даної амінокислоти на клітини ендотелію [190].

Розвиток діабетичної ендотеліальної дисфункції характеризується відсутністю клінічної симптоматики і зворотністю початкових етапів змін ендотелію. Можна відмітити, що ендотеліальна дисфункція поряд з інсуліновою резистентністю спостерігається уже на ранніх етапах формування ЦД 2 типу, яке перебігає без вираженої гіперглікемії [191]. Водночас, безсимптомний перебіг цього стану не завжди дозволяє проводити ранню профілактику васкулярних розладів при ЦД і попередити початок нейродегенеративних процесів.

Оскільки ендотеліальні клітини різного калібру судин є інсулінонезалежними, тому в умовах гіперглікемії при ЦД глюкоза без перешкод може проникати в них, сприяючи розвитку патологічних біохімічних реакцій всередині клітин, являючись важливою причиною

розвитку ендотеліальної дисфункції. Гіперглікемія затримує реплікацію ендотеліоцитів і сприяє загибелі клітин шляхом посилення окиснювальних процесів і глікозування [192].

Однак є дані [193], які свідчать про те, що наявність інсулінорезистентності не є достатньою умовою для розвитку ЦД 2 типу. Наведені дослідження, де не було виявлено діабету у пацієнтів з надлишковою масою тіла і супутньою інсулінорезистентністю [194]. У той же час зниження маси тіла у хворих на ЦД може супроводжуватися повним відновленням чутливості до інсуліну без абсолютного відновлення секреторної функції β -клітин. У дослідах на мишах продемонстровано взаємозв'язок недостатчі жирової тканини і розвитку інсулінорезистентності та діабету [195]. При цьому підтверджено накопичення тригліцеридів у скелетній мускулатурі, печінці і підшлунковій залозі, що призвело до створення концепції ліпотоксичності в патогенезі ЦД 2 типу.

Гіперглікемія, викликаючи підсилення поліолового шляху перетворення глюкози в шванівських клітинах і дефіцит міоїнозитулу в мієлінових оболонках, «запускає» подальші процеси демієлінізації, проліферації шванівських клітин [196, 197]. Конкурентне інгібування міоїнозитулу і підвищення активності сорбітолового шляху знижують активність Na-K-АТФази, що вторинно уповільнює процеси проведення збудження по нерву [198 – 200]. Неферментативне глікозилювання білків на тлі гіперглікемії призводить до порушення аксонального транспорту і пошкодження нерва [201 – 203].

При метаболічних порушеннях, пов'язаних з станами хронічної гіперглікемії, відбувається активація сорбітом – поліолового шляху обміну з наступним розвитком гіперосмолярного «стресу» і підвищенням концентрації Na^+ . При цьому спостерігається зниження метаболізму фосфоїнозитидів і діацилгліцеролу, а також пригнічення активності протеїнази С і $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФази [204]. За таких умов відбувається набряк аксонів і інактивація

натрієвої провідності, яка може зберігатись навіть після корекції біохімічних зрушень.

На жаль, у хворих на ЦД основним джерелом процесів вільнорадикальної активності є стан хронічної гіперглікемії [205]. Утворення вільних радикалів відбувається з перетворенням глюкози в фенольну форму, внаслідок активування її обміну сорбітоловим шляхом неферментативного глікозилювання білків і утворення кінцевих похідних глікозилювання [206]. Стан оксидативного стресу виникає як через посилення утворення вільнорадикальних субстратів, так і в наслідок вичерпування механізмів антиоксидантного захисту [207].

Активні похідні кисню реагують з органічними та неорганічними сполуками. Внаслідок з'єднання з воднем утворюються його пероксиди, які розпадаючись, генерують нове покоління вільних радикалів, внаслідок чого процес набуває ланцюгової реакції [208]. Через взаємодію з ненасиченими жирними кислотами ліпопротеїнових мембран у місцях подвійних та потрійних зв'язків виникають гідрофільні ділянки на мембрані і порушуються властиві їм функції. У хворих на ЦД стан оксидантного стресу посилюється процесами глікозилювання. Неферментативне приєднання глюкози до білків модифікує властиві їм функції. Глікозилюється гемоглобін еритроцитів, протеїни ліпопротеїнових комплексів та ферменти. Відповідно глікозилювання ферменту, знешкодження вільних радикалів кисню послаблює першу лінію антиоксидантного захисту.

Перераховані ефекти в значній мірі базуються на метаболічних зрушеннях – неензиматичному глікозилюванню і порушенні фосфорилювання структурних білків. Однією з причин погіршення транспорту нейрофіламентів може бути також зниження рівня фактору росту в нервовій тканині, характерне для діабету [209]. Гіперглікемія є причиною глікування і накопичення кінцевих продуктів глікозилювання. Білки, які містять кінцеві продукти глікозилювання, взаємодіють зі специфічними рецепторами макрофагу, який синтезує і секретує серію цитокінів, що сприяє запаленню,

проліферації клітин судинної стінки. Цей процес сприяє імобілізації холестерину, ліпопротеїдів низької щільності на судинній стінці й утворенню бляшок [210]. Ці ж продукти при взаємодії з рецепторами ендотеліальних клітин призводять до підвищеного синтезу ендотеліну-1, який являється не тільки сильним вазоконстриктором, але й порушує фізіологічні ефекти інсуліну. На жаль, кінцеві продукти глікозилювання блокують та інактивують вазодилатуючу дію оксиду азоту [211].

Як відомо, ЦД вирізняється різкими коливаннями рівня глюкози в крові, часом дуже різкими. Особливо небезпечними в цьому відношенні є гіпоглікемічні епізоди [212]. Адже саме гіпоглікемічні коми сприяють розвитку гострої дисметаболічної енцефалопатії, яка характеризується поєднанням розсіяної вогнищевої мікросоматики, вегетативної дисфункції і астеноневротичних проявів зі стійким амнестичним синдромом, який зумовлений високою виснажливістю внаслідок зниження функціональної активності серединних неспецифічних структур [213]. І тому ризик деменції у хворих ЦД 2 типу підвищується при наявності повторних епізодів важкої гіпоглікемії, яка в свою чергу, може бути зумовлена порушенням помірного когнітивного зниження.

Головний мозок інтенсивно споживає велику кількість кисню, володіє невеликим ступенем антиоксидантного захисту, містить велику кількість поліненасичених жирних кислот, що сприяє вираженій чутливості до дії вільних радикалів, які викликають окиснювальний стрес і пошкодження мембранних ліпідів. Цікаво, що при ЦД хронічне підвищення рівня глюкози призводить до підвищення швидкості її аутоокиснення, до збільшення рівня вільних радикалів і до пошкодження мітохондрій, які є основним джерелом активних форм кисню [214]. Доведено, що при ЦД у щурів у мітохондріях ГМ зростає активність NOS з подальшою гіперпродукцією NO. В цих умовах NO інгібує цитохром С-оксидазу, а також інгібує інші компоненти дихального ланцюга. Окрім цього, при ЦД оксид азоту може стимулювати входження глюкози в клітину, генерацію надлишку електронів в мітохондріях і

гіперполяризацію їх мембран з подальшим збільшенням рівня вільних радикалів, що призводить до загибелі клітини [215].

На сьогоднішній день найбільш вивченою вазодилатуючою молекулою ендотеліального походження залишається оксид азоту. Він викликає релаксацію гладеньких м'язів медії дистальніше місця продукції. Оксид азоту синтезується ферментами NOS з амінокислоти L-аргініну (в фізіологічних умовах) або з молекул фармакологічно активних нітратів (нітрогліцерин, ізосорбіту дінітрат). Час життя даної молекули становить декілька секунд, але їй властива висока здатність до проникнення через клітинні мембрани, що зумовлює її високу придатність для ауто- та паракринної регуляції [216]. Встановлено, що в організмі людини NO пригнічує проліферацію гладеньких м'язів судин, попереджуючи васкулярне ремоделювання та прогресування атеросклерозу, володіє антиоксидантною дією, зменшує окиснення ліпопротеїдів низької щільності в субендотелії, інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію та проникнення моноцитів з току крові до медіального шару.

Нормально функціонуючий ендотелій характеризується певною базальною секрецією NO, що підтримує базальний тонус судин [217]. Утворення NO активується у відповідь на механічне розтягнення стінок судин, вплив ацетилхоліну, брадикиніну та АТФ. Пригнічення ефектів даної молекули спостерігається при оксидативному стресі, надлишку сильних вазоконстрикторів, а також при зниженні внутрішньоклітинних запасів L-аргініну. За умови нестачі утворення NO ендотелій підвищує продукцію інших вазодилататорів для компенсаторної реакції [218].

Серед агентів з вазоконстрикторною дією найбільш дослідженими є ендотеліні. Ендотелін-1 є одним із потужних вазоконстрикторів. У підвищених концентраціях він викликає стійкий спазм та подальшу проліферацію гладеньких м'язів медії. Вазоконстрикторний ефект ендотеліну-1 призводить до підвищення периферичного опору, сприяє дестабілізації атеросклеротичних бляшок.

Встановлено, що важливу роль у розвитку хронічних порушень мозкового кровообігу при ЦД відіграють інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, порушення ауторегуляції мозкового кровотоку, підвищення в'язкості і агрегаційних властивостей крові [219, 220]. Гіперінсулінемія посилює периферичну інсулінорезистентність і порушує функцію ендотелію. Крім того, вона сприяє активації симпатичної нервової системи, внаслідок чого зростає серцевий викид і стимулюється вазоконстрикція. Виявлено, що симпатична нервова система і шлях L-аргінін-NO відіграють головну роль у безпосередній дії інсуліну на серцево-судинну систему. У нирках виробляється ренін і підвищується активність ренін-ангіотензинової системи.

Уже на початкових стадіях ЦД відмічаються гемореологічні порушення, які виражаються у підвищенні в'язкості крові та агрегаційній здатності еритроцитів і тромбоцитів, а також в зниженні фібринолітичної активності і підвищенні фактора Віллебранда в сироватці крові. Морфологічно прогресування мікро- та макроангіопатій характеризується посиленням адгезії лейкоцитів, тромбоцитів, відкладанням фібрину на ендотелії, підвищеною проліферацією ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани, збільшенням проникності капілярної стінки [221], що в цілому порушує кровопостачання головного мозку і погіршує стан нейродегенеративних процесів.

Отже, аспекти вивчення патогенетичних основ нейродегенеративних процесів є багатообіцяючими і можуть використовуватись в експериментальних дослідженнях для дослідження потенційних терапевтичних підходів.

Опираючись на вище викладене та дані доказової медицини можна виділити сучасні напрями фармакотерапії нейродегенеративних захворювань, до яких відносять такі групи препаратів:

- Інгібітори ацетилхолінестерази – ривастигмін, галантамін, донепезил
- Неконкурентні антагоністи NMDA-глутаматних рецепторів – мемантин, рилузол (боризол)

- Вазоактивні препарати та нейрометаболічні стимулятори – трентал, ніцерголін, циннаризин, ноотропіл, фенібут
- Моноклональні антитіла β -амілоїду – бапінейзумаб, соланезумаб, гантенерумаб
- Нейрометаболіти – коензим Q10, мілдронат, тіоктацід, актовегін
- Препарати L-DOPA – леводопа, мадопар
- Нейропептиди та нейротрофічні фактори – кортексин, гептапептид, церебrolізін
- Антигіпоксанти та антиоксиданти – мексидол, емоксипін, цитофлавін, тіотріазолін, едаравон (ксаврон)
- Препарати гінкго білоба (*Ginkgo biloba*) – танакан, білобіл, гінкго білоба ананта
- Мембранопротектори – цитиколін

1.3. Сучасна стратегія патогенетичної фармакотерапії нейродегенеративних захворювань.

Головною медичною проблемою цього століття є пошук основних мішеней для ефективної терапії НДЗ. Класично кожне з НДЗ розглядається як окрема патологія з чітко окресленими патологічними ознаками. Однак результати останніх досліджень виявили у них багато спільних патогенетичних механізмів. Аналіз літературних даних, присвячений вивченню фармакотерапії НДЗ, свідчить про те, що дана проблема, не дивлячись на численні дослідження, залишається актуальною і потребує подальшого вивчення.

Холінергічна гіпотеза послужила основою для більшості стратегій лікування та, відповідно, розробки холінотропних лікарських засобів для ХА. Отже, впродовж останніх років у центрі уваги терапії даного захворювання

було і наразі залишається поліпшення пам'яті шляхом активації холінергічної нейротрансмісії [222 – 224].

На цій основі ефективне лікування нейродегенерації альцгемерівського типу досягається інгібіторами холінестераза, що пояснює один із можливих патофізіологічних шляхів даної патології. З літературних джерел відомо [225, 226], що такі інгібітори ацетилхолінестераза, як донепезил, ривастигмін, галантамін і такрин, володіють позитивною дією на перебіг хвороби. Відомо, що донепезил діє не лише на рівні нейромедіаторів, а й на молекулярному та клітинному рівнях майже на всіх етапах патогенезу ХА, включаючи інгібування різних аспектів індукованої глутаматом ексайтотоксичності, зниження ранньої експресії запальних цитокінів, зменшення ефектів, спричинених окислювальним стресом [227]. Зокрема донепезил може значно сприяти росту нейритів у ембріональній первинній кортикальній культуральній системі [228]. Водночас даний препарат покращує виживання нових клітин, ефективно модулює нейрогенез гіпокампа дорослої людини та пригнічує нейротоксичне пошкодження, викликане впливом β -амілоїдного пептиду або глутамату. Однак необхідно враховувати, що донепезил та інші сполуки мають кілька молекулярних мішеней. Дослідження показують, що прокогнітивна та нейропротекторна дії донепезилу принаймні частково опосередковуються сигма-1 рецепторами.

Механізми, за допомогою яких рецептори сигма-1 підтримують клітинну пластичність і нейропротекторію від ембріональних стадій до зрілого віку, можуть бути різними. Широко розповсюджений у мозку та збагачений у фокальних контактах між мітохондріями та ендоплазматичним ретикулумом, сигма-1 рецептори утворюють гетеродимери з багатьма іншими мембранними рецепторами. Як такі, вони відіграють значну нейромодуючу роль у загальних механізмах пластичності та нейродегенерації, таких як гомеостаз внутрішньоклітинного кальцію, пом'якшення АФК, мітохондріальна функція, холінергічна та глутаматергічна нейротрансмісія [227]. Фактично, актуальність рецепторів сигма-1 у нейропротекції та відновленні очевидна в

кількох моделях нейродегенерації. Все вище перераховане показує, що активність рецептора сигма-1 може протидіяти патології мозку нейродегенеративних захворювань у доклінічних моделях.

Однак донепезил викликає різні побічні ефекти, включаючи безсоння, нудоту, втрату апетиту, діарею, м'язові судоми та м'язову слабкість [229]. Пацієнти, які отримували високі дози донепезилу, страждають від низького артеріального тиску, сильної блювоти, м'язової слабкості, сильної нудоти, у них можуть виникати проблеми з диханням та брадикардія [227].

Ривастигмін був схвалений для лікування легкого та помірного ступеня захворювання ХА у 2000 році. Крім того, цей препарат використовувався для лікування деменції, пов'язаної з хворобою Паркінсона. Ривастигмін має серйозні побічні ефекти, включаючи біль у шлунку, втрату ваги, діарею, втрату апетиту, нудоту та блювоту [229]. Ефективність засобу зазвичай залежить від дози, але за високих дозувань знижується його переносимість (особливо через побічні реакції холінергічної стимуляції шлунково-кишкового тракту: метеоризм, збільшення секреції залоз шлунково-кишкового тракту, діарею) [230]. Тому рекомендують починати призначення з мінімальних терапевтичних доз, з поступовим підйомом за схемою, до максимально переносимих. Це зумовлено розвитком побічних ефектів на фоні терапевтичних доз у 50 % пацієнтів. Необхідно відмітити, що не дивлячись на прогресування захворювання, позитивний ефект препарату зберігається тривалий період часу. Раптова відміна може погіршити стан пацієнта, тому терапія холінергічними препаратами повинна проводитись постійно [231, 232].

Галантамін є препаратом, якому властива нейропротекторна дія, здатен знижувати загибель нейронів за допомогою модуляції нікотинових рецепторів [233, 234]. Він є алкалоїдом, присутнім у багатьох рослинах, включаючи цибулини нарцисів. Галантамін десятиліттями використовувався як лікарський засіб для лікування міопатії, міастенії та сенсорних і моторних розладів, пов'язаних із ЦНС [235]. Поступове збільшення дози даного лікарського засобу може збільшити переносимість цього препарату. Основні побічні

ефекти галантаміну включають судоми, сильну нудоту, спазми шлунка, блювоту, нерегулярне дихання, сплутаність свідомості, м'язову слабкість і слъозоточивість очей.

На даний час розроблені та вивчені аналоги донепезилу, ривастигміну, галантаміну, ксантостігміну, пара-амінобензойної кислоти, кумарину, флавоноїду та піролоізоксазолу. Затвердженими препаратами для лікування є ривастигмін, донепезил і галантамін [236, 237].

Клінічні дослідження, підтверджують думку, що інгібітори ацетилхолінестераза можуть допомогти таким хворим здійснювати щоденну активність, зменшити діапазон психіатричних змін і відтермінувати їх госпіталізацію у спеціалізовані установи [228]. Поодинокі дослідження стверджують, що антихолінестеразні препарати поліпшують пізнавальні процеси навіть на пізніх стадіях ХА [223, 224, 227].

Серед інших видів патогенетичної терапії слід виділити модуляцію глутаматергічної системи, оскільки активація NMDA-рецепторів лежить в основі феномену ексайтотоксичності і, відповідно, нейродегенерації (рис.3.) [238]. У зв'язку з тим, що мемантин є вибірконим блокатором надмірної стимуляції NMDA-рецепторів [239, 240], тому його використовують для терапії даної патології.

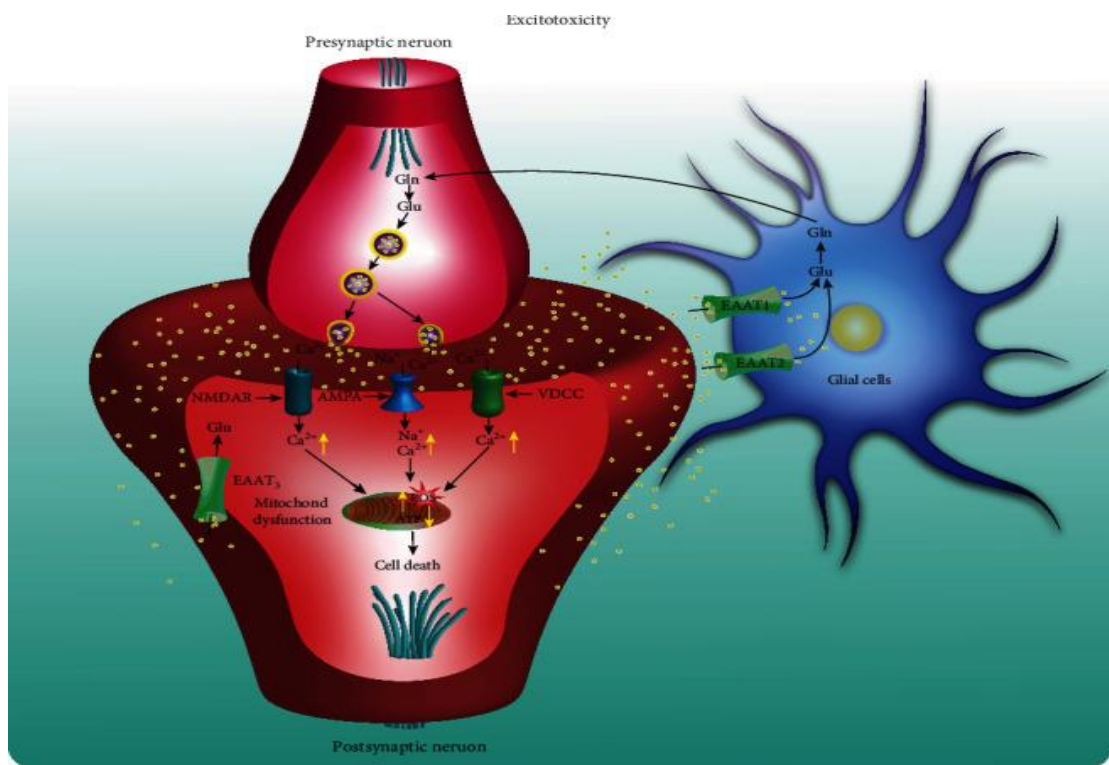


Рис. 3. Роль ексайтотоксичності в нейродегенеративних захворюваннях за Лу Янем.

Згідно останніх даних мемантин володіє опосередкованою дією на медіаторні церебральні системи, впливаючи рівень ацетилхоліну, дофаміну і серотоніну [241]. Нейропротекторна дія мемантину досягається безпосереднім результатом блокади NMDA-рецепторів і, відповідно, стабілізації клітинної мембрани, що захищає клітину від загибелі. Водночас через стимуляцію синтезу багатьох нейротрофічних чинників стабілізується нейрональна мембрана і тим самим призупиняється процес загибелі клітин [242]. Протекторні властивості мемантину проявляються також через послаблення фосфорилювання тау-білка внаслідок зниження активності глікагенсинтазикаінази 3 β [243]. Отже, після застосування даного препарату спостерігається позитивний вплив на пам'ять та інші інтелектуальні функції, покращення емоційних і моторних порушень у хворих з ХА. Поведінка хворих стає більш мотивованою і організованою [244].

Блокада рецептора NMDA може пригнічувати загибель нейронів, спричинену глутаматом. Як відомо, токсичність β -амілоїду пов'язана з підвищеним рівнем глутамату та гіперактивністю рецептора NMDA. З іншого

боку, β -амілоїд також може посилювати активацію екстрасинаптичних NMDA-рецепторів, зменшуючи поглинання глутамату нейронами та індуюючи накопичення глутамату, що призводить до нейротоксичності. Селективне посилення синаптичної активності низькими дозами NMDA або зниження екстрасинаптичної активності мемантином може призупинити нейротоксичність, спричинену β -амілоїдом [242]. На підтвердження цього було показано, що пошкодження клітин у головному мозку з ХА є помітним у областях глутаматергічної синаптичної пластичності [239].

Утворення вільних радикалів, які можуть викликати пошкодження клітин, відбувається в культурах нейронів протягом тривалого часу [243], що свідчить про токсичну дію через NMDA рецептори вільних радикалів. Дані наукових досліджень показують, що β -амілоїд і NMDA індуюють АФК в нейронах кори [242]. Вільні радикали відіграють ключову роль у пошкодженні нейронів при різних нейродегенеративних і судинних захворюваннях мозку. При цьому, мемантин ефективний у запобіганні β -амілоїд індукованим порушенням короткочасної пам'яті і може врятувати як окислювальний стрес нейронів, так і тимчасові порушення пам'яті, спричинені олігомерами з високою молекулярною масою [244]. Однак за даними експериментальних досліджень, мемантин не покращує стійкий когнітивний дефіцит, викликаний низькомолекулярними олігомерами [239]. Ці дані свідчать про те, що мемантин може полегшити симптоми у пацієнтів з іншими нейродегенеративними та судинними захворюваннями, у яких генерація АФК та/або рецептор NMDA відіграють важливу роль у патофізіології захворювання.

Багатьма науковцями запропоновано використовувати мемантин як потенційну терапію для інших нейродегенеративних захворювань. Однак він не виправдав очікування вчених і при монотерапії у клінічних дослідженнях не відмічалось тих ефектів, які прогнозували теоретично [245, 246]. Хоча показано ефективність використання мемантину при комбінації з іншими засобами. Наприклад, повідомлення про те, що мемантин разом із

сертраліном, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, показує відповідний профіль ефективності у пацієнтів із великою депресією [247 – 249]. Аналогічно, попередні доклінічні дані продемонстрували, що поєднання з антидепресантами, такими як флуоксетин і венлафаксин, посилює антидепресивний ефект класичної терапії. Комбіноване застосування мемантину з галантаміном дало позитивний лікувальний ефект при когнітивних дефіцитах у хворих на шизофренію [250, 251].

За літературними даними відомо, що використання мемантину для покращання когнітивних порушень, пов'язаних з розсіяним склерозом та хворобою Гантінгтона потребує збільшення дози для щоденного введення препарату, що покращує моторні симптоми [252].

За умов правильного дозування препарат має досить сприятливий профіль безпеки та переносимості. Можливий розвиток побічних реакцій таких як сплутаність свідомості, запаморочення, закрепи, головний біль і сонливість. Оскільки мемантин уповільнює прогресуюче зниження когнітивних можливостей та знижувати ступінь їх вираженості, покращує загальний стан та повсякденну активність пацієнтів, а також знижує частоту та вираженість поведінкових порушень, його рекомендують як базову терапію деменції різної етіології [251, 252].

Враховуючи відомості про фармакодинамічні властивості ноотропів, зокрема, як засобів для лікування когнітивних розладів, науковцями було проведено дослідження стосовно їхньої ефективності при нейродегенеративних процесах. Як відомо «ноотроп» походить від грецького слова («noos» – «розуміти» і «trophein» – «контролювати») використовується для визначення в широкому діапазоні будь-якої речовини, яка акредитована здатністю покращувати пізнання та підтримувати функціональний стан ГМ. Ноотропи можна розділити на дві категорії: природні, такі як *Centella asiatica*, *Ginkgo biloba* та *Panax quinquefolius* серед інших, і синтетичні ноотропи: пірацетам, модафініл і рацетами. Ці типи речовин включають низку агентів, таких як холінергічні, серотонінергічні, дофамінергічні та антиоксиданти.

Однак нас зацікавили ноотропи, які спеціально використовуються для лікування ХА [227].

Відомо, що *Dichrocephala integrifolia* покращує когнітивний дефіцит і послаблює загибель нейронів на індукованій скополаміном моделі мишей. Крім того, усуває синаптичну дисфункцію, запобігає нейрозапаленню та покращує пам'ять у моделях когнітивних дисфункції трансгенних мишей [253].

Симвастатин зменшував когнітивні порушення та запалення як у щурячої моделі ХА, так і у пацієнтів з даною патологією [254]. Подібним чином, *Centella asiatica*, послаблювала когнітивні порушення у щурів, шляхом запобігання апоптозу та ультраструктурних змін нейронів гіпокампу. Повідомлялося також, що *Centella asiatica* послаблює окислювальний стрес, спричинений β -амілоїдом, і мітохондріальну дисфункцію *in vitro* та покращує просторову пам'ять у тварин. Подібним чином коротка терапія *Centella asiatica* збільшила експресію генів синаптичної, мітохондріальної та антиоксидантної відповіді та покращила різні сфери когнітивної діяльності (виконавча функція, пам'ять та навчання) у тварин із ХА, а також зменшила навантаження бляшок β -амілоїду у тварин [255].

Пірацетам або 2-оксо-1-піролідинацетамід, циклічне похідне ГАМК, широко використовується для лікування старечої деменції та ХА [255]. Дослідження показали роль пірацетаму в покращенні пам'яті та навчання і діють синергічно з холіном, що призводить до покращення пізнання. Незважаючи на низьку спорідненість до глутаматних рецепторів, препарат ініціює низку ефектів на рецептори, наприклад, на АМРА-рецептор. Лікування пірацетамом викликає активацію АМРА-рецепторів, таким чином стимулюючи приплив Ca^{2+} в мозок і збільшуючи щільність АМРА-рецепторів у синаптичній мембрані кори. Даний лікарський засіб також викликає вивільнення глутамату, стимульоване калієм у гіпокампульних нервах. Вище сказане свідчить про наявний нейропротективний ефект [256].

Введення анірацетаму зазвичай пов'язане із залученням рецептора AMPA, холінергічної системи і метаботропного рецептора як частини когнітивної функції. Встановлено, що анірацетам, включаючи похідні піролідінону, зменшує когнітивні порушення [257]. Системне введення анірацетаму покращує когнітивні функції спостережуваної поведінки. Ефект когнітивного підсилювача анірацетаму посилюється через повільну швидкість дезактивації і десенсибілізації рецепторів AMPA [258].

Іншим прикладом похідної піролідінону є нефірацетам (N-(2,6-диметилфеніл)-2(2-оксо-1-піролідиніл)), пірацетам-подібний ноотропний засіб. Дослідження показують, що сполука покращує когнітивні порушення внаслідок прийому наркотиків, морфіну або старіння [257, 258]. Прийом нефірацетаму постулює холінергічну систему, оскільки рецептор ацетилхоліну посилює вивільнення нейромедіатора [257]. Досліджено, що нефірацетам впливає на фосфорилування нікотинового рецептора ацетилхоліну. Синаптична передача під впливом нефірацетаму не опосередковується через блокування ГАМК-ергічної передачі та посилення постсинаптичного іонотропного глутаматного рецептора. Цікаво, що нефірацетам покращує синаптичну силу, націлюючись на нікотиновий рецептор ацетилхоліну, можливо, за допомогою Na^+ , не впливаючи на проникність Ca^{2+} [257].

Суніфірам є новою сполукою, структурно спорідненою з пірацетамом і, як відомо, запобігає когнітивним дефіцитам. Відомо, що сполука покращує порушення когнітивних функцій шляхом інгібування індукції амнезії [259]. Як обговорювалося раніше, похідні піролідінону запобігають амнезії, спричиненій порушенням холінергічної системи, і зменшують когнітивний дефіцит [257]. Подібно до інших похідних піролідінону, суніфірам збільшує вивільнення нейромедіатора з пресинаптичного терміналу. Амнезію можна викликати шляхом зміни нейромедіаторної системи через ГАМК. Активація рецептора ГАМК порушує когнітивну функцію, включаючи процеси навчання та пам'яті. На відміну від інших похідних піролідінону, суніфірам є більш потужним, але має схожі характеристики з пірацетамом. Встановлено, що

суніфірам покращує функцію пам'яті та має менше побічних ефектів [258, 259].

Враховуючи наукові дані про те, що при нейродегенеративних процесах відбувається формування патологічної імунної відповіді, останнім часом проводяться численні клінічні дослідження лікарських засобів, які володіють імуномодулюючим ефектом. Застосування стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів (індометацин, преднізолон, диклофенак) виявились малоефективними при лікуванні даної патології [260-261]. Вивчено дію інгібіторів циклооксигенази 2 (рофекоксиб, напроксен), які при клінічних дослідженнях показали свою ефективність [262, 263]. Лікування пацієнтів з ХА протягом тривалого проміжку часу препаратами даної групи значно сповільнило прогресування захворювання [264, 265].

Водночас результати досліджень показали, що у людей похилого віку, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, менший ризик смертності від ХА [266]. Стратифікований аналіз за окремими типами нестероїдних протизапальних засобів показав суттєве зниження ризику смертності від ХА при застосуванні аспірину, тоді як нестероїдних протизапальних засобів, що не містять аспірину, продемонстрували лише статистичну тенденцію до значущості. Той факт, що зв'язок між смертністю від нестероїдних протизапальних засобів, не пов'язаних із застосуванням аспірину, не був статистично значущим, може бути наслідком невеликих цифр, а не відсутності реального зв'язку [267].

Отриманий результат зв'язку між нестероїдними протизапальними засобами, зокрема аспірином, і смертністю від ХА можна пояснити по-перше, що інгібування ізоферментів циклооксигенази 1 і 2 знижує рівні речовин, які, як відомо, пов'язані з патогенезом ХА, таких як простагландини, простациклін і тромбоксани [268]. По-друге, аспірин є необоротним інгібітор як циклооксигенази-1, так і циклооксигенази-2, який, як відомо, зменшує окислювальний стрес і захищає від окислювального пошкодження [269]. Відомо, що у трансгенних мишей з ХА селективне інгібування

циклооксигенази-1, зменшує нейрозапалення, амілоїдну патологію та покращує когнітивну функцію. По-третє, дослідження біомаркерів показали, що відкладення білка β -амілоїду в мозку передують виникненню ХА більш ніж за десять років до появи когнітивного дефіциту [268]. Було припущено, що використання нестероїдних протизапальних засобів може бути корисним лише для пацієнтів без проявів патогенезу нейродегенерації, пригнічуючи виробництво протеїну β -амілоїд. [268] Після того, як почався аномальний процес відкладення білка β -амілоїд, не стероїдні протизапальні засоби більше не ефективні та можуть бути навіть згубними через їхню інгібуючу дію на активовану мікроглію головного мозку ХА, яка опосередковує амілоїд-кліренс β -білка і активує компенсаторний нейрогенез гіпокампу [269]. Це підтверджує ефективність нестероїдних протизапальних засобів для сповільнення процесу нейродегенерації до появи клінічних ознак захворювання [268].

Роль запалення при ХА широко вивчалася протягом останніх двох десятиліть, вказуючи на центральну роль запалення в патогенезі даної хвороби. Мікроглія, первинні імунні клітини мозку, активується при захворюванні і є прогностичною ознакою тяжкості симптомів. Встановлена роль медіаторів запалення в асоційованій з ХА дисфункції нейропідтримуючих клітин, таких як астроцити та олігодендроцити [270]. Крім того, результати доклінічних досліджень показали вплив імунних білків, таких як цитокін і хемокін, на амілоїдоз, нейродегенерацію та когнітивні функції. Ці дослідження надають докази того, що запалення відіграє значну роль у патофізіології ХА.

На сучасному етапі досить перспективним терапевтичним напрямком при нейродегенеративних захворюваннях стає активна і пасивна імунізація. Розробляється нове покоління лікарських засобів, які містять антитіла безпосередньо до амілоїдного білка. Проведені дослідження показали достовірні результати у вигляді зниження вираженості когнітивних порушень у пацієнтів з ХА [271]. Отже, ймовірно через деякий час патогенетичне лікування стане можливим.

Імунотерапія зосереджена на генерації (у випадку активної терапії) або використанні антитіл (у випадку пасивної терапії), спрямованих на специфічний антиген, протидії хворобі шляхом активації імунної системи. При активній імунізації вакцину, що містить β -амілоїдний антиген, у випадку ХА, зазвичай вводять внутрішньом'язово. При пасивній імунізації моноклональні антитіла проти специфічних форм β -амілоїду вводять шляхом внутрішньовенних інфузій або підшкірних ін'єкцій. В обох випадках антитіла спочатку розташовуються периферично і повинні про проникнути через гематоенцефалічний бар'єр, що значно обмежує транспортування антитіл, щоб досягти паренхіми мозку. Шлях доступу для імуноглобулінів ще чітко не визначений, але він може включати пасивну дифузію, лімфатичну систему та периваскулярні простори [272, 273].

Антитіла можуть діяти як периферичний «поглинач» β -амілоїду, створюючи градієнт концентрації, який притягує мономерний β -амілоїду із ЦНС через механізми пасивної дифузії [274]. Антитіла можуть бути безпосередньо відповідальними за «розбирання» відкладень β -амілоїду в мозку [275] або запобігання повторному збиранню та пригнічення токсичності, як показали експерименти *in vitro* [276]. Пряме зв'язування з олігомерами β -амілоїду, що нейтралізує їх токсичність, також є ймовірним механізмом даного процесу [277]. Кліренс β -амілоїду також може бути збільшений антитілами шляхом мікрогліальної активації, що призводить до фагоцитозу [278].

При активній імунізації імунітет досягається після впливу антигену β -амілоїду, який викликає у реципієнта утворення антитіл. Він задіює клітинну та гуморальну імунну систему, включаючи Т і В-клітини. Як правило, активна вакцина складається з антигену у поєднанні з імуностимулюючим ад'ювантом для забезпечення високої продукції антитіл. Перевага активної імунізації полягає в тому, що з невеликою кількістю щеплень у пацієнта може виникнути тривала реакція антитіл. Однак після активної імунізації можуть виникнути побічні ефекти: коли індукується Т-клітинна відповідь, підвищується ризик

аномальної імунної відповіді. З віком, знижується компетентність імунної системи і підвищується ймовірність розвитку аутоімунних реакцій. Крім того, вакцини призводять до утворення поліклональних антитіл, які можуть розпізнавати кілька і, можливо, перекриваються епітопи на цільовому білку. Поліклональні антитіла можуть бути проблематичними, якщо метою є розпізнавання специфічної форми антигену.

Основна концепція активної імунізації полягає в тому, щоб підготувати імунну систему до розпізнавання антигену як чужорідного білка, щоб створити відповідь на нього. Найпоширеніші стратегії активної імунізації використовуються проти бактеріальних (кашлюк, черевний тиф, менінгіт), вірусних (грип, гепатит, вітряна віспа) і токсинних (дифтерія, правець) антигенів.

Дана група препаратів, відома як моноклональні антитіла, можуть попереджувати скупчення β -амілоїду в бляшки чи знищувати утворені β -амілоїдні бляшки та допомагати організму виводити його з мозку [279, 280]. Моноклональні антитіла імітують антитіла, які організм виробляє природнім шляхом у межах реакції імунної системи на чужорідні речовини або вакцину.

Ефективність імунотерапії пов'язана з тим, що після короткотривалого введення препарату імунна відповідь може бути короткочасною або непостійною, особливо у осіб похилого віку [281]. Вплив на перебіг захворювання в останні роки пов'язаний з амілоїдом α , β та включенням інгібіторів ферментів – γ -секретази та β -секретази, а також інгібіторів β амілоїду агрегації [282]. Зараз проводиться комплексний вплив на β -амілоїд, що включає активну стимуляцію імунної системи вакцинами, а також пасивну імунізацію завдяки введенню екзогенних антитіл [283, 284].

Перевагою активної імунотерапії є тривала наявність антитіл після короткочасного введення препарату [285]. Імунна відповідь може бути непостійною, особливо у людей похилого віку, можливе виникнення побічних реакцій, пов'язаних з впливом на імунну систему. Дані реакції можуть бути тривалими – у 6% пацієнтів розвився менінгоенцефаліт, що пов'язаний з

впливом на Т-клітини [286]. Вакцини 2 покоління менше генерують антитіла, мають менший вплив, але у них не спостерігається дія на Т-клітини.

Стратегія пасивної імунізації забезпечує точне титрування введених антитіл і можливе швидке очищення у разі розвитку побічних ефектів. Однак для підтримки постійної кількості терапевтичних антитіл необхідні повторні інфузії через певний проміжок часу [287]. На відміну від активної вакцинації, пасивна імунізація веде до постійного титру антитіл, дозволяючи контролювати побічні ефекти, не перериваючи лікування [288]. Головним недоліком моноклональних антитіл є необхідність повторного введення та висока вартість. Не зважаючи на дані чинники та не завжди успішні результати мало застосування моноклональних антитіл, саме тому вони обмежено знаходять застосування в психіатрії та неврологічній клініці [289]. Не дивлячись на помилки в дослідженні впливу антитіл при ХА в зв'язку з відсутністю інших засобів для лікування, результати дослідження можна вважати надійними і запропонувати кілька препаратів моноклональних антитіл для застосування в клініці.

Бапінецумаб був першим препаратом для пасивної імунотерапії у клінічних випробуваннях для лікування ХА. Гуманізоване антитіло розроблено проти β -амілоїду 1-5 і зв'язується як з амілоїдними фібрилами, так і з бляшками [290, 291]. Клінічні дослідження продемонстрували незначне покращання когнітивних функцій у деяких пацієнтів. Водночас, у тих, які отримували високі дози, спостерігали вазогенний набряк мозку [292, 293].

Подібно до бапінецумабу, соланезумаб є гуманізованим антитілом; однак він переважно зв'язується із розчинним β -амілоїдом, але не з фібрилярним. Препарат нешкідливий, легко засвоюється. Клінічні дослідження показали підвищення рівнів β -амілоїду у плазмі та спинномозковій рідині після дозозалежного введення соланезумабу пацієнтам. Ранні клінічні дослідження показали незначне покращання пізнання у пацієнтів з помірною ХА [294].

Кренезумаб є гуманізованим антитілом, створений на IgG4 спинного хребта, щоб мінімізувати активацію γ -рецепторів в мікроглії, реалізовує протизапальну дію, блокуючи фактор некрозу пухлин альфа. Кренезумаб взаємодіє з середнім доменом β -амілоїду [295]. Препарат зв'язується з багатьма формами β -амілоїду, включаючи мономер, олігомер і фібрилярний [296]. Дослідження фази I показали хороші дані щодо безпеки, і тепер кренезумаб переходить до II фази тестування.

Дослідження відмічають ефективність препаратів моноклональних антитіл, хоча вплив цих засобів пов'язаний з індивідуальними особливостями хворих. Але у дії всіх моноклональних антитіл відмічено пониження рівня мозкового фібрилярного амілоїду бета, особливо на ранніх стадіях ХА [297].

Хоча багато з цих імунотерапевтичних підходів не вплинули на значне покращення у пацієнтів з легкою та середньою тяжкістю ХА, які проходять лікування, точна причина невдачі невідома. Для пояснення відсутності успіху висунули дві, ймовірні, гіпотези: погане проходження моноклональних антитіл до ЦНС через ГЕБ та лікування пацієнтів на пізніх стадіях захворювання. Оскільки на пізніх стадіях ХА відбулося багато нейродегенеративних змін, і зменшення або усунення накопичення β -амілоїду на цій стадії може бути недостатнім для подолання дефіциту функціональної втрати нейронів. Лікування пацієнтів на ранньому етапі встановлення діагнозу може уповільнити або зупинити прогресування захворювання. Однак складність завжди полягала у виявленні пацієнтів на ранніх стадіях захворювання [298].

Крім перерахованих вище механізмів, імунотерапія має багато інших переваг. Притаманна специфічність дозволяє селективно націлюватися на конкретні штами та конформації з меншими ефектами, які не є цільовими [299 – 302]. Полівалентні одноланцюгові антитіла або комбінації антитіл і вакцин також можуть дозволяти одночасно націлюватися на кілька видів білкових агрегатів [303 – 305]. Крім того, імунотерапія може бути нейропротекторною, нейтралізуючи позаклітинні білкові агрегати і тим самим зменшуючи

подальше поширення, синаптичні пошкодження та нейрозапалення [306]. Сама концепція імунотерапії ХА виникла із спостереження, що пептид β-амілоїду накопичується позаклітинно і тому доступний для антитіл, які можуть залучати мікроглію для очищення таких відкладень [307].

Роль окисного стресу, дисбалансу між утворенням і детоксикацією продуктів окисної реакції, продовжує залишатися предметом інтенсивних досліджень при нейродегенеративних процесах [308]. Надмірні рівні перекису водню та АФК, таких як гідроксильний вільний радикал і супероксид, призводять до утворення продуктів окиснення, включаючи окиснені білки та пероксили ліпідів. Окиснення білків і ліпідів призводить до втрати найважливіших функцій ферментів, у тому числі тих, що регулюють транспорт нейромедіаторів, зокрема глутамату та ГАМК, що призводить до ексайтотоксичності через надлишок позаклітинного глутамату та нестачу іншого, а також до втрати іонотранспортних АТФаз, що спричиняє порушення гомеостазу іонів кальцію та порушення функції мітохондрій [309]. Джерела окисного стресу при нейродегенерації включають порушення мітохондріального метаболізму [310].

Незважаючи на неоднозначність щодо основної причини окисного стресу, існує гіпотеза, що ефективне лікування на основі антиоксидантів може полегшити окиснювальний стрес і відновити окиснювально-відновний баланс, який може послабити мітохондріальну дисфункцію та зменшити подальший каскад дегенерації [311]. Також передбачається, що стан без окиснювального стресу може сприяти регенерації та загоєнню за допомогою ендогенних механізмів, таких як сприяння міграції та диференціації клітин-попередників і стовбурових клітин [312]. З огляду на це, природні та синтетичні антиоксиданти оцінені в доклінічних модельних дослідженнях і клінічних випробуваннях [313].

Антиоксиданти можуть зменшити окислювальний стрес шляхом гасіння/поглинання проміжних сполук вільних радикалів, тим самим запобігаючи поширенню окисних ланцюгових реакцій [314]. Вони переважно

включають різні ендогенні антиоксидантні ферменти з їх субстратами або коферментами та неферментативні антиоксиданти, а також екзогенні (природні та синтетичні) джерела антиоксидантів, які підтримують окисно-відновну рівновагу в біологічній системі [315] рис. 4.

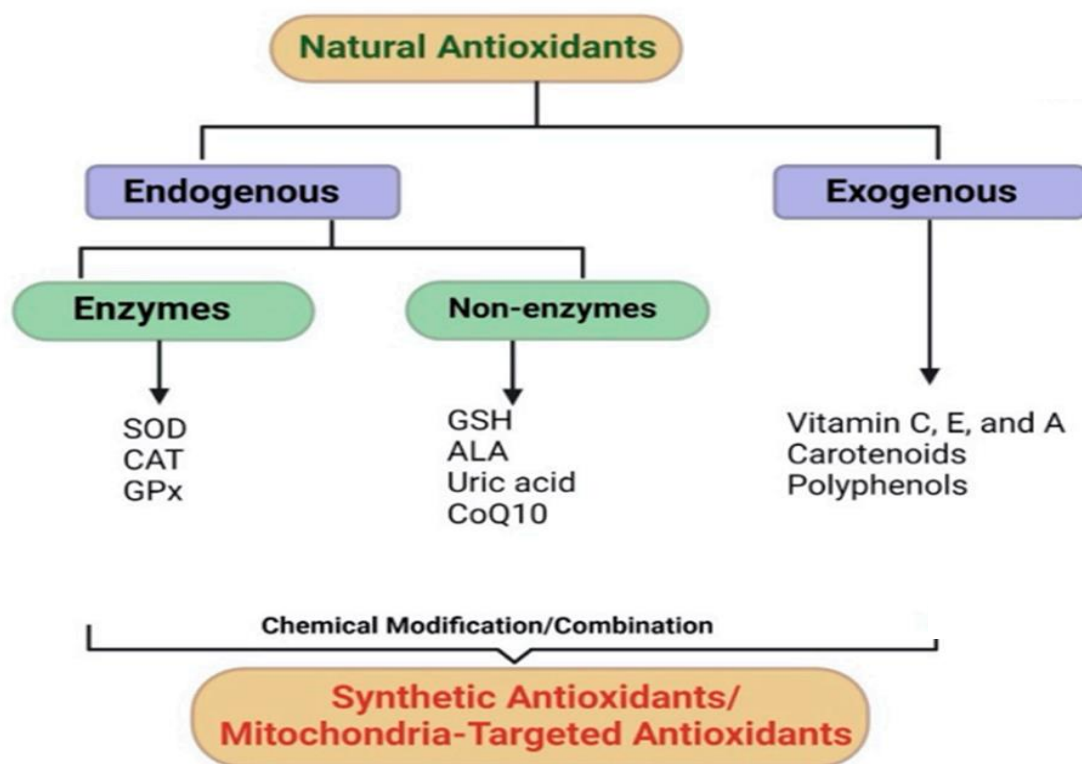


Рисунок 4. Класифікація природних і синтетичних антиоксидантів за Ashok A., 2022.

Згідно наукових даних додавання вітаміну Е до нейронних культур пригнічує токсичність, спричинену β -амілоїдом, окиснення білка [315]. Дослідження на трансгенних мишах виявили підвищене перекисне окиснення, яке відбувалося за кілька місяців до виявлення накопичення β -амілоїда та утворення амілоїдних бляшок [316]. Додатково підтверджуючи причинну роль окисного стресу в патології, спричиненої амілоїдом, введення антиоксиданту куркуміну цим мишам призвело до зниження окисного стресу та амілоїдної патології [317]. β -амілоїд сам по собі, зокрема при зв'язуванні з міддю або залізом утворюють певні види сполук, які можуть бути основним джерелом АФК [318]. Відомо, що іони міді та цинку сприяють агрегації людського β -

амілоїду, а хелатування цих металів робить структуру агрегатів амілоїда менш компактною і менш стійкою [319].

У дослідженнях антиоксидантів на людях вітамін Е є одним з найбільш детально вивчених антиоксидантних агентів. Дані поперечних та поздовжніх досліджень, що оцінюють взаємозв'язок між споживанням вітаміну Е та ризиком нейродегенерації, призвели до суперечливих результатів. Два проспективних епідеміологічних когортних дослідження ХА виявили, що дієти, які містять більш високий рівень вітаміну Е, асоціюються з нижчими шансами розвитку даної патології [320]. В іншому когортному дослідженні не змогли виявити зв'язок між вживанням вітамінів-антиоксидантів і ризиком ХА [321]. Нарешті, новаторське дослідження з додаванням вітаміну Е 2000 МО на добу для пацієнтів із помірною стадією ХА привело до невеликої, але значної затримки в досягненні кінцевих точок інституціоналізації, втрати основних видів повсякденного життя або смерті, але не відстрочило втрату когнітивної продуктивності [322]. На основі отриманих даних запропоновано вітамін Е призначати особам із нейродегенеративними процесами з надією, що антиоксидантна терапія, призначена на ранніх стадіях захворювання, може мати позитивний вплив на результати лікування [323].

Враховуючи те, що окислювальний стрес є ключовим компонентом НДЗ, антиоксиданти різних типів, окремо або в комбінації, природні та синтетичні, були протестовані на моделях НДЗ. Загалом, у моделях ХА лікування антиоксидантами дало сприятливі результати. Наприклад, лікування CoQ10 або ліпоєвою кислотою підвищувало рівні АТФ і супероксиддисмутазу (СОД) і знижувало рівні аполіпопротеїну і фрагментів β -амілоїду [324]. Лікування також знизило рівень фосфорильованого тау та нейрозапальних факторів і покращило синаптичну пластичність гіпокампу [317].

Подібним чином, лікування каротиноїдами пригнічувало маркери окисного стресу і маркерні білки ХА, покращили втрату пам'яті та зменшили запалення [325]. Було показано, що поліфеноли, такі як ресвератрол, куркумін

і антоціан, послаблюють індуковану глутаматом ексайтотоксичність, збільшують антиоксидантну здатність і мітофагію, а також рятують клітинну смерть у моделях ХА [92].

Як відомо, поліфеноли в основному походять із багатих природних ресурсів і характеризуються наявністю великої кількості фенольних структурних одиниць. Загалом, більшість поліфенолів зазвичай міститься в дієтичних рослинах, таких як насіння або шкірка фруктів (наприклад, виноград, лічі, рамбутан, мангостан і пітахайя), овочі (наприклад, бобові, злаки та цвітна капуста), різні види листя чаю, а також багато лікарських трав (наприклад, *Scutellaria baicalensis*, листя гінґо, *Lycium barbarum*) [92]. Останні наукові дані свідчать про те, що поліфеноли виявляють різноманітну біоактивність, включаючи антиоксидантну, очищення від вільних радикалів, протиракову, протизапальну, серцево-судинну, мозкову та запобігають ожирінню та діабету.

Варто зазначити, що більшість поліфенолів виявляють потенційні терапевтичні ефекти як *in vitro* так і *in vivo* моделях НДЗ. Однак низька стабільність і низька біодоступність значною мірою обмежують їх нейропротекторні ефекти [326].

Кілька комбінованих терапій, таких як убіхінол і аскорбінова кислота, лікопін з вітаміном Е, коензим Q10 і омега-3, а також ресвератрол і куркумін [92], як повідомляється, мають синергічний сприятливий вплив на зменшення амілоїдних бляшок і гіперфосфорилування тау в трансгенних або спорадичних моделях ХА.

До препаратів з антиоксидантними властивостями відноситься і мелатонін, який крім регуляторної дії в циклі світло-темрява, є гормоном з нейропротекторними, протизапальними та антиоксидантними властивостями [324]. Наявні на даний момент дані вказують на те, що ХА пов'язана з порушенням експресії в мозку мелатоніну та його рецепторів [327]. Лікування екзогенним мелатоніном показало позитивний нейропротекторний ефект на тваринних моделях, спричинених різними токсинами. Мелатонін також

потенційно може покращити немоторні симптоми, які зазвичай виникають у пацієнтів з нейродегенеративними процесами, такі як розлади сну та тривоги, депресія та дисфункція пам'яті [328]. Мелатонін перевищує здатність вітамінів С і Е захищати від окиснювальних пошкоджень [329]. Загалом виявлено, що антиоксидантні сполуки лише зменшують клінічні ознаки та симптоми, але не можуть зупинити прогресування захворювання або повернути його назад [330].

Нейротрофіни (NT) або нейротрофічні фактори (NTF) є групою основних факторів росту, які необхідні для регуляції, збереження та оновлення певних нейронних клітин у мозку [331]. NT визнані білками, що сприяють виживанню нейронів у тварин, і включають фактор росту нервів, нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) [332]. Модулюючи синаптичну пластичність, BDNF служить ключовою молекулою при НДЗ [333]. Крім того, доставка генів BDNF є потенційною терапією тау-патології при ХА [334]. Деякі фітохімічні речовини стимулюють диференціацію нейронних клітин і активізують NT, включаючи BDNF і фактор росту нервів (NGF) [335 – 337].

Таким чином, фітохімічні речовини можуть мати потенціал пригнічувати нейродегенерацію, запускаючи NT і посилюючи функцію кількох складових антиоксидантної системи, наприклад, каталази та СОД [338]. Крім того, вони можуть перешкоджати утворенню кількох медіаторів запалення та активних форм кисню, таких як NO, ядерний фактор каппа В, внутрішня синтаза оксиду азоту, фактор некрозу пухлини- α , простагландин E2 та інтерлейкін-1. NGF індукує сигнальний каскад тропоміозинової рецепторної кінази А шляхом запобігання шляху експресії білка та через розпад амілоїдних β -пептидів у мозку [339 – 342].

NTF контролюють розвиток, прогресування, пластичність і функцію нейронів, захищають нейронні клітини від апоптозу [343]. NTF поділяються на нейротрофічні цитокіни (нейрокіни), нейротрофіни, ліганди нейротрофічного фактора, отриманого з лінії гліальних клітин; нові члени фактор некрозу

пухлини, такі як нейротрофічний фактор, отриманий з мезенцефальних астроцитів, церебральний нейротрофічний фактор дофаміну, основний фактор росту фібробластів і циліарний нейротрофічний фактор [344].

Активація NT запускає олігомеризацію та трансавтофосфорилювання тирозинової частини у внутрішньоклітинному домені. Ця подія згодом призводить до ініціації передачі сигналу всередині клітини шляхом стимуляції шляху протеїнкінази, що призводить до секреції NT і експресії Bcl-2, що, нарешті, покращує виживання, розвиток клітини і проліферація [345].

Окрім аналізів, які повідомляють про функції самого NGF, зараз розробляються аналізи міметиків NGF разом із індукторами NGF. NGF може покращити швидкість клітинного росту, диференціювання та розвиток нейритів, що може позитивно покращити пам'ять та навчання у пацієнтів з ХА [346]. Суттєвою проблемою є те, що у мозку нейротрофічні фактори не можуть проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр, і для збільшення їх доставки використовуються різні підходи [347 – 349].

У наукових роботах описано дані про використання протипухлинних засобів для лікування ХА. Основою такої гіпотези є те, що рак і нейродегенерація можуть мати спільні сигнальні шляхи, такі як мітохондріальна дисфункція, окиснювальний стрес, порушений метаболізм клітин і розвиток неправильно згорнутих білків. Описано, що пацієнти, які пережили рак молочної залози і отримували хіміотерапію демонструють менший ризик розвитку ХА у літньому віці порівняно з контрольною групою [350 – 359].

Протимікробні засоби також вивчалися на предмет їх потенційної придатності для лікування ХА та її симптомів. Як азитроміцин, так і еритроміцин, макролідні антибіотики, показали пригнічення білка-попередника амілоїду, що призводить до зниження мозкових рівнів β -амілоїду. Також доведено, що тетрацикліни зменшують утворення β -амілоїду, а також його стійкість до перетравлення трипсину та збільшують розбирання

попередньо сформованих фібрил. Вони зменшували окиснювальний стрес, що свідчить про різноманітний механізм дії [360 – 364].

Противірусні препарати ацикловір, пенцикловір і фоскарнет успішно знижують фосфорильований тау-білок і β -амілоїд в моделях клітин ХА, що означає їхню ефективність при лікуванні даного захворювання [365]. Амфотерицин В, протигрибковий засіб, як показано, викликає затримку утворення β -амілоїду [366]. Однак більш пізні дослідження не дали таких результатів [367], а токсичність, пов'язана з амфотерицином В, не зробила б його придатним кандидатом для лікування ХА. Кліохінол є протигрибковим і протипаразитарним препаратом, який, як показано, спричиняє зменшення β -амілоїдних бляшок у мозку з хорошою переносимістю у трансгенних мишей [368].

Привертає увагу зонісамід — сульфаніламідний протиепілептичний препарат зі змішаним механізмом дії, що робить його придатним для застосування при різних захворюваннях. Ці механізми дії включають блокування натрієвих і кальцієвих каналів, модуляцію рецептора ГАМК А, пригнічення карбоангідраза та інгібування вивільнення глутамату. Дослідження на щурах показали підвищення рівня дофаміну в смугастому тілі при застосуванні терапевтичних доз. З іншого боку, при застосуванні більш високих доз спостерігалось зниження внутрішньоклітинного дофаміну. Що стосується ХА, цей препарат продемонстрував хорошу активність як щодо моторних, так і немоторних симптомів, але механізм дії все ще нез'ясований [369, 370]. Зонісамід також є інгібітором моноаміноксидази-В. Цей фермент, переважно присутній в астроцитах, відповідає за деградацію дофаміну в нервових і гліальних клітинах, що в кінцевому підсумку призводить до утворення вільних радикалів, які відіграють визначальну роль у патогенезі захворювання [371, 372].

На теперішній час не існує препарату, що запобігає руйнуванню нервової тканини, проте накопичуються дані про лікарські засоби, які здатні якщо не зупиняти, то, принаймні, модифікувати перебіг захворювання,

уповільнюючи процес наростання структурних і функціональних змін в ЦНС, і характерною особливістю яких є високий профіль безпеки, підтверджений дослідженнями і спостереженнями.

Безперечним є те, що екзогенна фармакологічна модуляція ГАМК-рецепторів призводить до реалізації потужних механізмів, практичну значимість яких можна зміцнити внаслідок хімічної перебудови та збільшення селективності препаратів. Відомо, що ГАМК активує енергетичні процеси мозку, підвищує дихальну активність тканин, збільшує утилізацію мозком глюкози, посилює кровопостачання у головному мозку [102, 103]. Ряд похідних сполук даної амінокислоти (пірацетам, аміналон, оксипутират натрію) стимулюють дозрівання структур мозку і утворенню стійких зв'язків між популяціями нейронів. Це сприяє формуванню пам'яті, що є підґрунтям до їх використання у клінічній практиці для прискорення відновних процесів після пошкодження мозку.

Фармакологія ГАМК–рецепторів має широке застосування в дослідженнях і клінічній практиці. Численні препарати діють на ортостеричні й алостеричні ділянки по всьому рецептору. Анальгетики, анестетики, бензодіазепіни, барбітурати й нейростероїди, як відомо, модулюють рецептор ГАМК–А алостерично (як позитивні (активуючі) модулятори). Барбітурати є одними з перших антиконвульсантів і діють як позитивні алостеричні модулятори [373]. Зв'язування барбітурату з рецептором ГАМК–А викликає збільшення середнього часу відкриття активованого рецептора, що призводить до збільшення макроскопічного струму. При високих концентраціях ці сполуки можуть безпосередньо полегшувати активацію рецептора й ставати все більш неселективними [374].

На противагу цьому бікукулін і β -карболіни, як і пікротоксин і деякі інсектициди, діють як конкурентні антагоністи й зворотні агоністи ГАМК–А–рецепторів, як і блокатори рецептор–асоційованих хлорних каналів відповідно [374].

Слід зазначити, що ГАМК–рецептори можуть бути розташовані як на активуючих, так і на гальмівних нейронах, що, відповідно, дає протилежні ефекти. З найбільшою ймовірністю пригнічення ГАМК нейротрансмісії на супраспінальному рівні призводить до збільшення гальмівного впливу на базисний тонус скелетних м'язів на рівні сегментарного апарату спинного мозку [375].

Цей факт стимулював розробку вітчизняних, більш специфічних та менш токсичних модуляторів бензодіазепінового рецептора, похідного 3,4-тетраметилен-1-метил- β -карбонілу, карбацетама [376]. Препарат синтезовано в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л. М. Литвиненка НАН України під керівництвом доктора хімічних наук С. Л. Богзи.

Вітчизняними науковцями доведено низьку токсичність препарату. Так карбацетам відноситься до сполук IV класу токсичності, ЛД₅₀ для мишей та щурів (в шлунок) становить 346,51-1250,211 мг/кг. При тривалому (4-6 міс.) введенні у дозах 5 і 10 мг /кг /добу не викликає пошкоджуючого впливу на серцево-судинну, дихальну системи, функції печінки, крові та кровотворних органів, однак у дозі 30 мг /кг /добу володіє нефротоксичною дією [377–380].

Субстанція препарату являє собою гідрохлорид 3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагідроіндоло-[2,3-с]хінолін-1- показано на рис 6. Препарат вперше отриманий науковцями при вивченні можливостей моделювання природніх сполук, зокрема, алкалоїдів ряду гарману (рис. 7), через проміжне виділення солей пірилю.

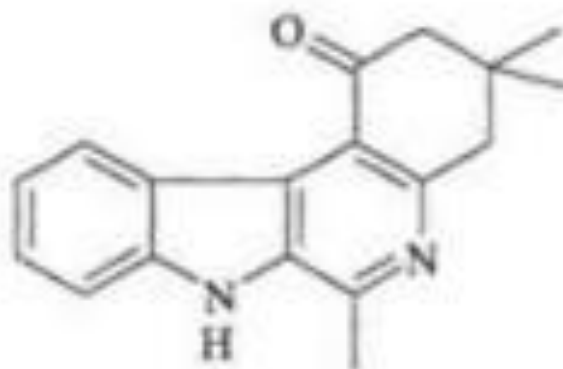


Рис. 5. Гідрохлорид 3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагідроіндоло-[2,3-с]хінолін-1.



Рис. 6. Гамала звичайна (*reganum harmala*).

Вітчизняними науковцями встановлений корегувальний вплив карбацетаму на когнітивні функції за умов експериментальної черепно-мозкової травми [381]. Переважна кількість експериментальних робіт переконливо свідчать про ефективність застосування карбацетаму як системного антиоксиданта [382]. Разом з тим, широкий спектр фармакологічної активності дозволяє окреслити достатньо значущі властивості для можливої цитопротекції у вітчизняного модулятора ГАМК-рецепторів.

Беручи до уваги те, що ГАМК-ергічні механізми відіграють важливу роль у патогенезі дефіциту пам'яті [383, 384], що з метаболізмом глюкози пов'язаний функціональний цикл ГАМК [385], зміна функціональної активності, актуальним є дослідження ефективності нового модулятора ГАМК – карбацетаму, за умов розвитку нейродегенеративних змін при індукуванні скополаміном та ЦД.

Також, карбацетам відповідає ряду вимог щодо лікарських засобів. Зокрема швидкий розвиток дії, оптимальний діапазон терапевтичних доз, що може бути перспективою подальшого вивчення препарату. Належність до класу малотоксичних сполук зумовлює зменшення ризику побічної дії при монотерапії та при комбінованому застосуванні в різноманітних схемах лікування нейродегенерацій. Нарешті, переконливі експериментальні дані про

виражені ноотропні та антигіпоксанти властивості карбацетаму, які за величиною співставлялись з ефектами загальноновизнаних церебропротекторів, наприклад пірацетамом, дозволять розширити передумови для клінічної апробації та подальшого вивчення в якості лікарського цитопротективного засобу.

Згідно наукових даних у патогенезі когнітивних порушень бере участь циркулююча (системна) і тканинна (мозкова) РАС. Відомо, що блокатори РАС, при ішемії головного мозку знижують апоптоз у гіпокампі, значно покращують просторове навчання і пам'ять [386]. Клінічні дослідження показали, що інгібітори АПФ, які широко використовуються як антигіпертензивні засоби, знижують захворюваність на деменцію або уповільнюють швидкість зниження когнітивних функцій у пацієнтів із гіпертензією [387, 388]. Окрім того є дані, які засвідчують покращення неврологічної рухової активності та супутнє зменшення набряку мозку при лікуванні нормотензивних щурів негіпотензивною дозою еналаприлу [389]. Однак, вплив антигіпертензивних препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, на ХА залишається спірним питанням [390].

Інгібітори АПФ — це клас ліків, які зазвичай призначають для лікування серцевої недостатності, гіпертонії та хронічної хвороби нирок. Однак попередні обсерваційні дослідження показали суперечливі напрямки зв'язку між інгібіторами АПФ і ризиком ХА.

Як було розглянуто в попередньому підрозділі, функції РАС у мозку обмежуються гіпертензією. Порушення регуляції цих функцій може мати шкідливий вплив на мозок: різні нейропсихіатричні розлади, включаючи тривогу, депресивний розлад [391]. Перш за все може розвиватися хронічне нейродегенеративне захворювання, в якому ключову роль відіграє окислювальний стрес та нейрозапалення [391].

З відкриттям мозкової РАС та її багатовимірного впливу на нервову систему, окрім добре відомого гіпертензивного ефекту, препарати, що діють на РАС, почали розглядати як потенційне профілактичне та терапевтичне

втручання при нейродегенеративних процесах. На сьогоднішній день існує три види препаратів, що діють на РАС: блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) (лозартан, валсартан, телмісартан, кардесартан), інгібітори РАС (еналаприл, каптоприл, лізиноприл, периндоприл) та прямі інгібітори реніну (аліскірен).

В той час як БРА блокують зв'язування А II з рецепторами до нього, інгібітори РАС блокують гідроліз А I до А II. На основі вивчення їхнього впливу існує припущення про зменшення відкладення β -амілоїду під впливом інгібіторів РАС. Як наслідок пригнічення запалення, окислювального стресу, судинного пошкодження та збільшення вивільнення ацетилхоліну та поглинання глутамату [392, 393].

За даними експериментальних досліджень на щурах показано покращення базової ефективності навчання та протидії дефіциту навчання при застосуванні інгібіторів РАС [394]. Існують також багато досліджень на людях, які демонструють позитивні ефекти від використання даної групи препаратів. Наприклад, сліпе дослідження у пацієнтів у анамнезі з інсультом або транзиторною ішемічною атакою, показало зменшення когнітивних порушень при застосуванні інгібіторів АПФ [393, 394]. Також відомо, що інгібування АПФ може покращити функцію ендотелію. Механізм може полягати в тому, що еналаприл обмежує індуковане А II виробництво супероксидних радикалів, які зазвичай інактивують оксид азоту, або в тому, що він може збільшити опосередковане брадикініном вивільнення оксиду азоту [395]. Водночас досліджуваний препарат пригнічує індукцію апоптозу, що можна запропонувати як терапевтичний підхід для пацієнтів з ХА [387, 388].

Враховуючи значущу роль даної системи у розвитку нейродегенеративних процесів нас зацікавило питання щодо впливу еналаприлу на патогенетичні зміни у корі ГМ та гіпокампі при експериментальних нейродегенераціях

Переплетення патофізіологічних механізмів нейродегенерації, безпосередньої участі у ній ГАМК та ренін-ангіотензинової системи, може

служувати експериментальним підґрунтям для клінічних досліджень перспективного нейропротектора – нового модулятора ГАМК-рецепторів, похідного β -карболінів, карбацетаму, сприятимуть розширенню фармакодинаміки та доповненню органопротективних спектрів новими ефектами еналаприлу, визначають актуальність дослідження зазначених питань. Така постановка проблеми є науковим обґрунтуванням пошуку нових шляхів ефективності фармакотерапії НДЗ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика лабораторних тварин, залучених до експериментальних досліджень.

Вибір і характеристика піддослідних тварин

Для досягнення поставленої мети та реалізації передбачених завдань нами проведені експериментальні дослідження на 350 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,18-0,20 кг. Для експериментальних досліджень нами обрані самці-щури, оскільки згідно літературних даних [396, 397], саме тварини чоловічої статі більш чутливі до різних видів стресу. У період статевого дозрівання естральний цикл самок нівелює та ускладнює оцінку реакції організму на введення лікарських засобів за умов моделювання нейродегенерації, індукованої скополаміном та ЦД 2 типу. Тому для отримання більш чітких критеріїв оцінки патологічного стану, кількісного і якісного аналізу отриманих даних в експеримент взяті щури-самці.

Лабораторних тварин утримували в умовах природного освітлення, на стандартному збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води та в стабільних мікрокліматичних показниках віварію Буковинського державного медичного університету (температура повітря 18-20°C, відносна вологість – 40-60 %, швидкість руху повітря – 0,1-0,3 м/с).

Експериментальні втручання та забій тварин здійснювали з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. [398]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Протоколи експериментальних досліджень та їх результати затверджені рішенням комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 16.03.2023р.).

2.2. Формування груп експериментального дослідження

У дослідженні використано білі нелінійні щури-самці із яких було сформовано наступні експериментальні групи:

1. Контрольні – здорові щури, яким внутрішньочеревинно вводили фізіологічний розчин.

2. Щури, яким моделювали нейродегенерацію внутрішньочеревинним введенням скополаміну гідрохлориду.

3. Щури, яким моделювали нейродегенерацію ЦД 2 типу.

4. Щури, яким після моделювання нейродегенерацій вводили карбацетам.

5. Щури, яким після моделювання нейродегенерацій вводили еналаприл.

Кількість щурів-самців у кожній статистичній групі становила 7-9.

Визначення рівня глюкози в периферичній крові проводили у кожній експериментальній групі тварин, яким моделювати ЦД 2 типу, глюкозооксидазним методом. У лабораторних щурів, в яких підтверджувався ЦД (рівень глікемії більше 10 Мм / л) формували групи тварин із діабетом. Для підтвердження глюкозотолерантності та інсулінорезистентності у групі дослідних тварин використовували пероральний тест на толерантність до глюкози та розраховували Індекс інсулінорезистентності [399].

2.3. Моделювання нейродегенерації індукованої скополаміном гідрохлоридом та цукровим діабетом 2 типу

Модель скополамін-індукованої нейродегенерації.

Станом на сьогоднішній день існує велика кількість методик та моделей, які відтворюють ХА [400 – 402]. Їх можна поділити на дві основні категорії: на клітинних культурах і на тваринах. Відповідно, моделі на тваринах можна здійснювати за допомогою стереотаксичного методу і шляхом хронічної блокади центральних М-холінорецепторів скополаміном [403]. Скополамін є оптимальним для моделювання нейродегенерації, оскільки добре проникає

через гематоенцефалічний бар'єр і блокує усі типи М-холінорецепторів.

Для відтворення когнітивного дефіциту щурам щоденно протягом 27 днів внутрішньоочеревинно вводили скополамін (Sigma-Aldrich, США) у дозі 1,0 мг/кг у вигляді водного розчину 1 раз на день.

Особливості відтворення цукрового діабету 2 типу

З метою експериментального відтворення ЦД 2 типу ми обрали антибіотик стрептозотоцин ($C_8H_{15}N_3O_7$, N-ацетилглюкозамін (2-дезоксид-2-(3-метил-3-нітрососечовина)-1-D-глюкопіраноза). Даний антибіотик продукується актиноміцетами (*Streptomyces achromogenes*) [404, 405]. Цей препарат володіє вибірковою тропною дією до β -клітин острівців Лангенгарса підшлункової залози. Механізм його впливу на дані клітини пояснюється біохімічною схожістю будови до молекули глюкози, завдяки чому він проникає до β -клітин, де здійснюється його зв'язування з переносником глюкози GLUT-2. Останній в переважній більшості лабораторних тварин експресується лише β -клітинами [406].

Дія антибіотика зумовлена його токсичним метаболітом – оксидом азоту та наявністю залишку нітрососечовини. Неферментативне вивільнення останнього під впливом стрептозотоцину призводить до пероксинітриду з наступною активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, білків, ДНК і пригнічення окисного фосфорилування в мітохондріях [407].

Для моделювання ЦД 2 типу двомісячним щурам-самцям внутрішньоочеревинно вводили стрептозотоцин (Sigma-Aldrich, США) у дозі 30 мг/кг маси тіла [405, 406]. Тварини перед введенням антибіотику знаходились на високожировій дієті протягом 4 тижнів [407, 408]. Даний антибіотик розчиняли *ex tempore* в 0,5 мл 0,1 М цитратного буферного розчину (рН 4,5) безпосередньо перед уведенням. Інтерпретація ЦД розпочиналася з моменту введення стрептозотоцину і тривалість діабету складала 3 міс.

2.4. Виведення лабораторних щурів з експерименту та спосіб забору матеріалу для досліджень

Тварин виводили з експерименту під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Оперативно на холоді розкривали черепну коробку, виймали головний мозок. Для морфологічного дослідження негайно занурювали його у 10% розчині нейтрального формаліну. Для біохімічних досліджень на льоді виділяли фрагменти кори та гіпокампа. В подальшому виділені фрагменти на холоді ($t+4^{\circ}\text{C}$) гомогенізувалися за допомогою скляного гомогенізатора.

2.5. Підтвердження виникнення нейродегенерації, індукованої скополаміном

Одним із основних підтверджень розвитку ХА є розвиток когнітивних порушень у тварин [409], які визначають за допомогою тесту «Відкритого поля», «Умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ)». Гістологічним підтвердженням є [410] численні бляшки в паренхімі мозку, які містять патологічний білок β -амілоїд, і тау-позитивні нейрофібрилярні клубки в дегенеруючих нейронах [411 – 413].

2.6. Підтвердження виникнення нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу

На сьогоднішній день цукровий діабет є достатньо вивченою патологією, існує безліч лікарських препаратів і сучасних схем терапії даного захворювання, проте, хвороба продовжує прогресувати особливо в розвинених країнах. Слід зазначити, що діабет є соціально значущим захворюванням, оскільки судинні ускладнення призводять до ранньої інвалідизації пацієнтів і летальності. У зв'язку з чим, розробка заходів, зокрема фармакологічної терапії, спрямованих на зниження виникнень ускладнень при діабеті є актуальним завданням. Попри значні успіхи у розробці препаратів для лікування ЦД 2 типу, рано говорити про зменшення розповсюдженості важких судинних ускладнень: полінейропатій, мікроангіопатій, нефропатій, ретинопатій та енцефалопатій. Вивчення патогенезу розвитку ускладнень і дослідження в галузі фармакологічної протекції зумовлюють необхідність

вибору найбільш адекватної експериментальної моделі, яка б максимально точно відтворювала морфофункціональні та біохімічні зміни, що спостерігаються у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Для дослідження ефективності антидіабетичних препаратів, засобів превентивної терапії чи корекції ускладнень ЦД використовують різні генетичні і негенетичні експериментальні моделі дисфункції β -клітин підшлункової залози. У багатьох випадках для доклінічних досліджень нових препаратів із антидіабетичною активністю моделюють ЦД з використанням стрептозотоцину, токсичного антибіотика для β -клітин підшлункової залози, який вводять у високих і середніх дозах. Механізм його впливу на клітини пояснюється біохімічною схожістю будови до молекули глюкози, завдяки чому він проникає до клітин Лангенгарса, де здійснюється його зв'язування з переносником глюкози GLUT-2. Останній в переважній більшості лабораторних тварин експресується лише β -клітинами [414]. Токсична дія антибіотика зумовлена його метаболітом – NO та наявністю залишку нітрососечовини. Неферментативне вивільнення NO під впливом стрептозотоцину призводить до утворення пероксинітриту з наступною активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, білків, ДНК, пригнічення окисного фосфорилювання в мітохондріях [415].

Моделі ЦД, в яких використовуються високі дози стрептозотоцину (55-85 мг/кг), характеризуються розвитком вираженої інсулінопенії внаслідок масивного розрушення інсулін-секреторного апарату підшлункової залози [416]. Такі моделі за своїми характеристиками відповідають ЦД 1 типу: супроводжуються стійкою гіперглікемією, розвитком швидкої декомпенсації захворювання, що не дозволяє проведенню тривалих експериментів через високу летальність тварин. Крім того, використання таких моделей унеможлиблює адекватну оцінку патогенезу ЦД 2 типу, зокрема, інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії та обмежує можливість інтерпретації результатів в клініку.

Відтворення ЦД 2-го типу можливе за допомогою одноразового введення стрептозотоцину у дозах від 35 до 65 мг/кг маси тіла тварини з попереднім застосуванням нікотинаміду (за 15 хв) для зниження діабетогенної дії антибіотика [417]. Дослідження останніх десятиліть показують, що утримання тварин на раціоні з високим вмістом жирів призводить до розвитку у них стійкості до інсуліну [418]. Водночас відомо, що низькі дози стрептозотоцину сприяють помірному погіршенню секреції інсуліну, що відображає ЦД 2 типу. Тому у світі почали активно розробляти моделі інсулін незалежного діабету, шляхом комбінації високожирової дієти і низьких доз стрептозотоцину. Це ще раз підтверджує важливість аліментарного фактора для розвитку ЦД 2 типу, зокрема суттєве посилення панкреатотоксичності стрептозотоцину дієтою з високим вмістом жирів [419].

Цей спосіб становить інтерес для фармакологічних досліджень, оскільки дозволяє відтворити такі характерні для людини метаболічні особливості ЦД, як інсулінорезистентність та ожиріння. Отже, з огляду на дані про мультифакторність патогенезу, актуальним є питання вибору експериментальних моделей ЦД із урахуванням впливу етіологічного чинника, доз і режиму введення діабетогенних токсикантів для відтворення ступеня інсулінової недостатності. Тому, залежно від завдання, яке ставить перед собою експериментатор, є надто важливим патогенетично обґрунтований вибір моделі. На нашу думку, для моделювання ЦД 2-типу адекватним є використання комбінації високожирової дієти у поєднанні з низькими дозами стрептозотоцину та споживанням фруктози. Введення в раціон розчину фруктози є додатковим навантаженням на вуглеводний обмін, що дезінтегрує нормальний метаболічний процес [420].

Верифікацію цукрового діабету в лабораторних щурів досліджуваних експериментальних груп після введення стрептозотоцину підтверджували шляхом трьохразового визначення концентрацію глюкози в крові. Рівень глікемії досліджували на 10-ту та 80-ту добу після уведення антибіотика, третій раз безпосередньо перед виведенням з експерименту.

З метою визначення рівня глікемії вранці натще за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy (Life Scan, Deutschland) забирали венозну кров з хвостової вени щура-самця. В основі визначення концентрацію глюкози в крові лежить глюкозооксидазна реакція.

Оскільки підтвердженням розвитку стрептозотоцит-індукованого ЦД 2 типу є встановлення глюкозотолерантності та інсулінорезистентності, тому дослідним тваринам проводили пероральний тест толерантності до глюкози [407]. Глюкозу (3,0 г/кг маси тіла) вводили за допомогою зонду перорально. Проби крові для аналізу глюкози відбирали до введення глюкози та через 30, 60 та 120 хв. після навантаження [408, 421]. У плазмі крові визначали рівень інсуліну та біохімічні показники (загальні ліпіди, холестерин, холестерин ЛПВЩ). Уміст інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою імунолюмінісцентного аналізу на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі (SnibeCo., Ltd, КНР) з використанням тест-набору «Maglumi». Біохімічні показники – фотоколориметрично за загальноприйнятими методиками з використанням діагностичних наборів «Реагент» та НВП «Філісіт-діагностика» (м. Дніпро). Також використовували математичну модель інсулін-глюкозного зв'язку Homeostasis Model Assessment [422]. Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою:

$$\text{Індекс інсулінорезистентності} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мкОД/мл)}}{22,5 \text{ (константа)}}$$

Зразки підшлункової залози для гістологічного дослідження фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в батареї висхідних спиртів та заливали в парафін. Парафінові зрізи (5 мкм завтовшки) після депаранізації фарбували гематоксиліном і еозином загальновизнаним способом. Препарати вивчали у світлооптичному мікроскопі ЛЮМАМ-Р8. Цифрові фотокопії зображення отримували за допомогою мікроскопа та цифрового апарата Olympus C 740UZ.

Після закінчення експерименту в контрольних щурів вміст глюкози в крові становив $4,87 \pm 0,714$ ммоль/л. Спостереження за ними показало, що

шерсть є гладкою, чистою, очі ясні, апетит присутній. Споживання води становить 9-13 мл на добу. У крові щурів з введенням стрептозотоцину рівень глюкози становив $11,99 \pm 1,562$ ммоль/л, що вище, ніж у групі контролю. Спостереження за цими ж щурами, показали, що шерсть є тьмяною, має недоглянутий вигляд, очі мутнуваті. Щури відчували спрагу і споживали від 27 до 33 мл рідини на одну тварину. Апетит звичайний, поведінка млява, рухливість знижена.

У щурів з навантаженням стрептозотоцином уміст інсуліну в сироватці крові підвищився в 2,2 раза (табл. 3.5), а інсулін-глюкозний зв'язок (індекс інсулінорезистентності) зріс у 5,3 раза, що є наслідком низької чутливості периферичних тканин до дії інсуліну [421].

Таблиця 2.1

Уміст інсуліну в плазмі крові щурів та індекс інсулінорезистентності на тлі комбінації високожирової дієти та фруктози з введенням стрептозотоцину

($M \pm m$, $n=7$)

Умова дослідження	Контроль	Стрептозотозин+високожирова дієта з фруктозою
Інсулін, мкОД/мл	$1,94 \pm 0,073$	$4,17 \pm 0,147^*$
НОМА-IR	$0,42 \pm 0,064$	$2,22 \pm 0,336^*$

Примітка. * Різниця показників достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Формування інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози ОТТГ (рис. 3.2). Від початку проведення ОТТГ у групі щурів введенням стрептозотоцину на відміну від групи контролю відбулося різке зростання концентрації глюкози крові, що підтверджує наявність зниженої чутливості β -клітин підшлункової залози до глюкози.

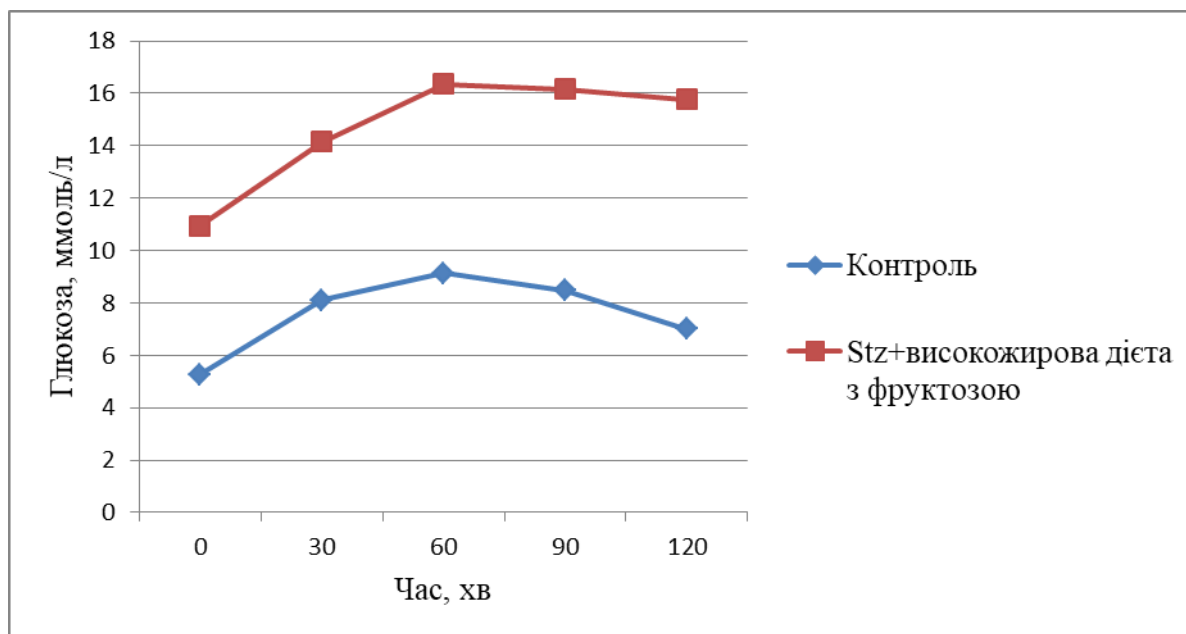


Рис. 2.1. Результати проведеного глюкозо толерантного тесту в експериментальних групах

Оцінку глікемічної реакції при проведенні тесту толерантності до вуглеводів здійснювали порівнянням площі під кривими. Встановлено, що площа під глікемічною кривою в групі щурів з навантаженням стрептозотоцином була значно більшою за аналогічну площу контролю. Це підтверджує формування інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози в групі щурів яким комбінували високожирову дієту з фруктозою та введення стрептозотоцину.

Проведеними біохімічними дослідженнями встановлено, що в сироватці крові щурів з стрептозотоцином на 37,4 % вищий вміст загальних ліпідів, на 97,1 % – загального холестерину і на 41,1 % нижчий вміст холестерину ЛПВЩ порівняно з контрольною групою щурів (табл. 3.6). Отримані нами результати не протиріччять результатам інших дослідників [423]. Такі зміни показників ліпідного обміну можуть бути наслідком гіперглікемії та інсулінорезистентності периферичних тканин і підтверджують відтворення ЦД 2-го типу.

Біохімічні показники плазми крові щурів за умов комбінації високожирової дієти та фруктози з введенням стрептозотоцину ($M \pm m$, $n=7$)

Умова досліджу	Контроль	Stz+високожирова дієта з фруктозою
Загальні ліпіди, г/л	4,09±0,104	5,62±0,206*
Холестерин загальний, ммоль/л	2,42±0,411	4,77±0,274*
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,90±0,047	0,53±0,040*

Примітка. * – Різниця показників вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,05$).

За дослідження гістоструктури підшлункової залози, як основного продуцента інсуліну встановлено, що в контрольних щурів (рис. 2.2) підшлункова залоза мала типову будову. Острівці Лангенгарса зустрічаються майже у кожному полі зору. Середня кількість клітин на зріз одного острівця Лангерганса ($84 \pm 1,8$), без ознак альтерації.

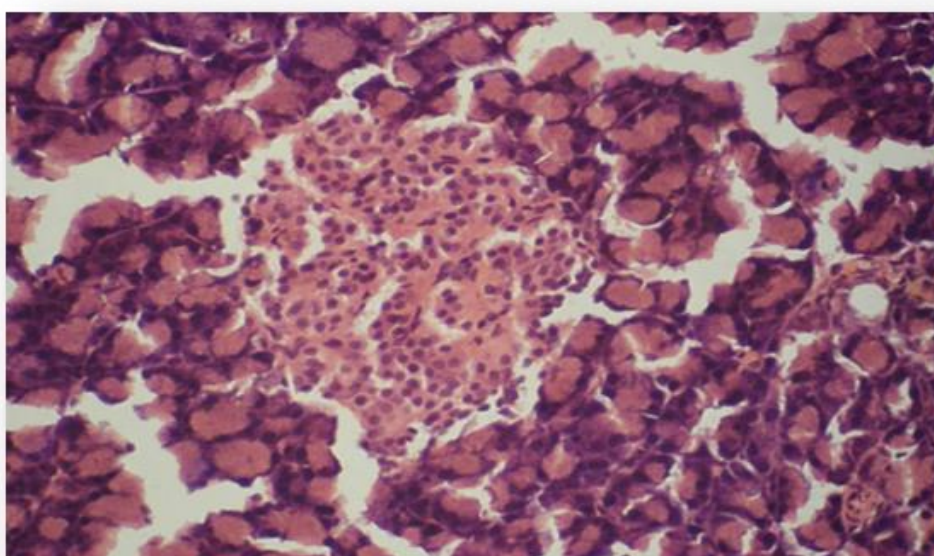


Рис. 2.2. Підшлункова залоза щурів контрольної групи (*200)

У щурів, яким вводили стрептозоточин в комбінації з високожировою дієтою та фруктозою (рис. 2.3) менша загальна кількість острівців, форма змінена до неправильної. Середня кількість клітин на зріз одного острівця Лангерганса ($9\pm 1,1$). У підшлунковій залозі спостерігався виражений міжчасточковий набряк, міжчасточковий і периваскулярний ліпоматоз. Виявлені ділянки з лімфоїдно-клітинною інфільтрацією та з вогнищевим некрозом паренхіми.

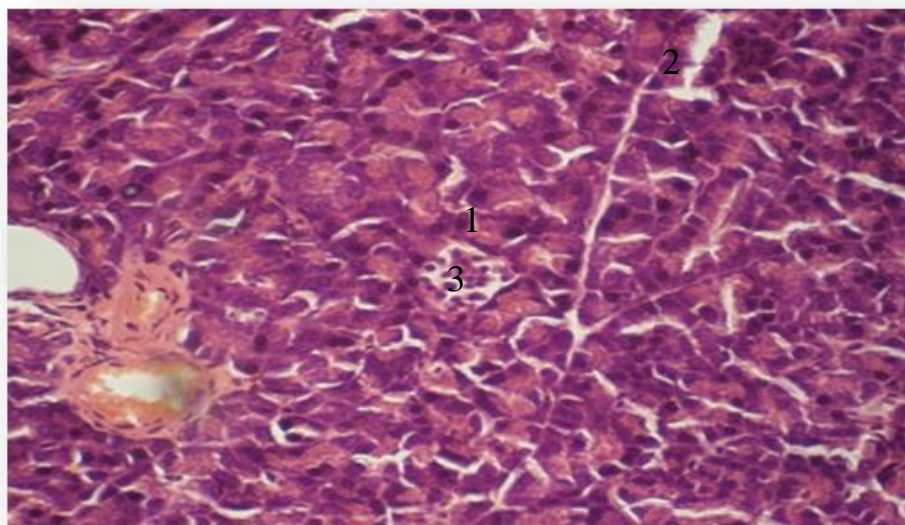


Рис. 2.3. Підшлункова залоза щурів з цукровим діабетом 2 типу ($\times 200$): 1- міжчасточковий набряк; 2- міжчасточковий і периваскулярний ліпоматоз; 3 – некроз паренхіми.

Встановлені зміни біохімічних показників крові, морфологічних ознак за умов змодельованого ЦД 2 типу вказують на суттєві порушення функціонування різних органів та систем, що узгоджується з особливостями клінічного перебігу ЦД 2 типу у піддослідних щурів.

Отже, за допомогою малих доз стрептозоточину в комбінації з високожировою дієтою та фруктозою відтворено модель ЦД 2 типу, яка супроводжується зміною основних показників вуглеводного та ліпідного обміну, появою глюкозотолерантності та морфологічними змінами. Отримані результати дозволяють стверджувати, що стрептозоточин-індукована модель

ЦД в комбінації з високожировою дієтою та фруктозою є адекватною та близькою до ЦД 2 типу у людини і може бути використана в дослідженнях на щурах.

2.7. Вибір часток головного мозку для дослідження

Критерієм вибору структур, в першу чергу, були дані літератури стосовно того, які відділи головного мозку страждають в першу чергу при нейродегенерації і відіграють основну роль для розвитку амнезії.

Для проведення експериментальних досліджень нами обрано кору головного мозку та гіпокамп, які є відповідальними за реалізацію когнітивної функції [424, 425].

Дані частки півкуль нової кори характеризуються біохімічними, гістологічними, морфологічними особливостями та мають різнонаправлені адаптаційно-приспосувальні можливості щодо екстримальних ситуацій. Враховуючи вище викладене, перспективним і цікавим було вивчити динамічні особливості дії досліджуваних препаратів на нейродегенеративні зміни при ХА та ЦД 2 типу в різних частках кори головного мозку та гіпокампі.

2.8. Методика введення та дози модулятора ГАМК-рецепторів та інгібітора PАС

Дослідження проводили після багаторазового (14 днів) внутрішньоочеревинного введення субстанції карбацетаму та препарату еналаприлу (Здоров'я, Україна). Групам порівняння – інтактним щурам і експериментальним тваринам з моделями нейродегенерації внутрішньоочеревинно вводили аналогічний об'єм розчинника. Карбацетам вводили дозою 5,0 мг/кг маси тіла. За літературними даними діапазон доз досліджуваного препарату коливається від 3,0 до 20,0 мг/кг [426]. Обрана нами доза застосовувалась іншими науковцями для дослідження

антигіпоксичних, антиішемічних ефектів карбацетаму за інших експериментальних умов [427].

Еналаприл вводили внутрішньоочеревинно дозою 1,0 мг/кг маси тварини [428].

2.9. Дослідження функціонального стану центральної нервової системи

Необхідно підкреслити, що не дивлячись на відсутність вербального контакту, прості неврологічні тести можуть дати інформацію про функції всіх рівнів ЦНС [429]. Для вивчення довготривалої пам'яті використовували УРПУ [430, 431]. Формування даного рефлексу проводили в експериментальній установці, що складається з 2 камер: великої освітленої (42×24 см) і малої затемненої (18×24 см), з'єднаних отвором. Підлогу затемненого відсіку електрифіковано [431]. Щура поміщали в освітлену камеру. Після короткочасного (3-10 с) періоду непорушності тварина знаходила прохід (природній безумовно-рефлекторний процес «сховані в нірку») і входила в темну камеру установки. Через 15 с. після появи ніркового рефлексу на електрифіковану підлогу подавали змінний струм (50 Гц, 3 порога, 2-3 с). При електрошоковому роздратуванні щур перебігав в освітлену половину експериментальної установки.

Про збереження навички судили за зміною латентного часу (с) заходу щура в темний відсік. Також відмічали кількість тварин, які повністю не зайшли в темну камеру.

Короткочасну і довготривалу пам'ять вивчали за допомогою тесту «Відкритого поля» [409]. Для проведення тесту використовували камеру з пластиковими стінками висотою 40 см та спостерігали за його поведінкою протягом 3 хв. Біла підлога, розділена на 25 (5×5) рівних квадратів з отворами, що імітують нірку на перетині ліній. Перехід тварини на новий квадрат обома передніми лапами вважається за горизонтальний рух. На 14 добу після введення карбацетаму щурів усіх груп розміщували в центрі камери і

реєстрували час адаптаційного періоду «нерухомості» – латентного періоду (ЛП). Реєстрували показники (кількість): рухової активності – перетнуті квадрати; орієнтовно-дослідницької активності – вертикальні стійки, обстеження отворів; емоційні реакції – грумінг (умивання), фекальні болюси (дефекація), уринації (сечовиділення).

Антиамнестичну активність (АА) розраховували за формулою Батлера [34]:

$$AA = (\Delta LPP - \Delta LPS) / (\Delta LPI - \Delta LPS) \times 100(\%),$$

де ΔLPP – різниця ЛП входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ у щурів модельної патології;

ΔLPS – різниця ЛП входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ у щурів з нейродегенерацією при введенні досліджуваного лікарського засобу;

ΔLPI – різниця ЛП входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ у щурів групи контролю.

2.10. Біохімічні дослідження

Цитоплазматичну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування гомогенату кори головного мозку та гіпокампа на рефрижераторній центрифугі при 1000 g 10 хв, потім 1400 g 10 хв при температурі 4 °С.

Мітохондріальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування гомогенатів досліджуваних структур. Для цього кору головного мозку та гіпокамп промивали охолодженим (2-4°C) 0,9 % розчином КСl, подрібнювали і гомогенізували в 10-ти кратному об'ємі буфера рН 7,4: сахароза 250 мМ, ЕДТА 1 мМ, трис-НСl 10 мМ [432]. Гомогенат центрифугували при 700 g протягом 10 хв (4°C), супернатант – при 11 000 g протягом 20 хв (4°C). Осад ресуспендували в 5 мл буфера рН 7,4 (без ЕДТА) і повторно центрифугували за аналогічних умов. Отриманий осад

(мітохондріальна фракція) ресуспендували в тому ж буфері і негайно використовували для досліджень.

Вивчення пероксидного окиснення ендогенних ліпідів за реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

При високій температурі і кислому значенні рН реакція відбувається з утворенням триметинового комплексу, що містить одну молекулу малонового альдегіду і дві молекули тіобарбітурової кислоти [433]. Його вміст визначали за реакцією з 2- тіобарбітуровою кислотою (ТБКАП), яка за високої температури і кислого середовища реагує з карбонільними сполуками з утворенням забарвленого комплексу, що містить 1 молекулу малонового альдегіду і 2 молекули 2-тіобарбітурової кислоти.

У центрифужну пробірку відмірювали 3 мл 10 мМ К,Na-фосфатного буферного розчину (рН=7,4), приготовленого на 125 мМ розчині КСІ, додавали 0,1 мл гомогенату, 0,5 мл 1 мМ розчину КМnO₄, вміст пробірки перемішували і через 10 хв додавали 0,5 мл 10 мМ розчину FeSO₄. Через 10 хв повторно додавали 0,5 мл 10 мМ розчину FeSO₄, вміст пробірки перемішували і через 5 хв додавали 1 мл 20% розчину ТХО. Реакційну суміш центрифугують при 3000 об/хв. Потім до 2 мл надосадової рідини додавали 1 мл 0,5% розчину ТБК та 0,5 мл 1 М розчину НСІ та ставили на водяну баню протягом 20 хв. Після охолодження проводили визначення оптичної густини ТБК-активних продуктів при довжині хвилі 534 нм. Вміст ТБК-активних продуктів розраховували за формулою:

$$\text{СТБК} = (D \times V1) / (\varepsilon \times V2 \times V3)$$

де, D – оптична густина проби;

V1 – кінцевий об'єм реакційної суміші;

V2 – об'єм взятої надосадової рідини;

V3 – об'єм гомогенату;

ε – коефіцієнт молярної екстинкції комплексу з ТБК, рівний 1,56•10⁵/М•см

Кількість ТБКАП розраховували в мкмоль/г тканини.

Визначення продуктів окиснювальної модифікації білків.

Продукти білкової пероксидації визначали за реакцією з 2,4 – динітрофенілгідразаном за методикою І.Ф. Мещишена [434]. Вміст окислювальної модифікації білків (ОМБ) у гомогенетах визначали за кількістю продуктів їх окиснювальних модифікацій за методом спектрофотометрії при довжині хвилі 370 і 430 нм. Методика ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків із 2,4-динітрофенілгідразаном з утворенням його похідних, оптичну щільність яких визначали спектрофотометрично. Відомо, що в результаті окиснення білків, залежно від переважання в їх молекулах амінокислот нейтрального (валін, лейцин, ізолейцин та ін.) або основного (лізин, аргінін тощо) характеру, утворюються альдегідо- чи кетонпохідні нейтрального або основного характеру, які мають різні діапазони спектра поглинання. При $\lambda=370$ нм визначають кетондинітрофенілгідразони нейтрального характеру, при $\lambda=430$ нм – альдегіддинітрофенілгідразони основного характеру [434].

Дослідні проби вміщують по 0,8 мл 0,9% натрію хлориду, по 0,2 мл зразка сироватки крові та по 1 мл 0,1 М розчину 2,4 динітрофенілгідразину (2,4 г/100мл 2н НСІ); контрольні – по 0,8 мл 0,9% натрію хлориду, по 0,2 мл сироватки крові та по 1 мл 2М НСІ. У дослідні та контрольні проби додають по 1 мл 20% трихлороцтової кислоти. Проби перемішують скляною паличкою та інкубують упродовж 1 год при 37С. Після інкубації проби центрифугують упродовж 30 хв при 3000 об/хв і двічі поспіль відмивають осад 5% трихлороцтовою кислотою (по 5 мл). Потім до осаду додають по 2,5 мл 8М сечовини і витримують на киплячій водяній бані до повного розчинення осаду. Дослідні проби спектрофотометрують проти контрольних при 370 та 430 нм. Вміст ОМБ виражали в од/г тканини.

Вміст *відновленого глутатіону (G-SH)* визначали спектрофотометрично за реакцією G-SH з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою (реактив Елмана). Вміст глутатіону виражали в мкмоль/г тканини [433].

Принцип методу заснований на взаємодії GSH із 5,5'-дитіобіс 2-нітробензойною кислотою (реактив Елмана) з утворенням забарвленого в жовтий колір аніону 2-нітро-5-тіобензоату. Збільшення концентрації жовтого аніону в ході даної реакції реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 412 нм.

Концентрацію GSH в печінці визначали з використанням 5,5'-дитіобіс 2-нітробензойної кислоти за модифікованим методом. Для визначення відновленого глутатіону тканину печінки гомогенізували в 50 мМ калій-фосфатному буфері (рН 6,8) у співвідношенні 1:4 (маса/об'єм).

У пробірку вносили 0,6 мл гомогенатів тканин печінки, до якого додавали 0,2 мл 20% розчину сульфосаліцилової кислоти. Проби центрифугували протягом 10 хв при 3000 об/хв, після чого 0,2 мл супернатанту переносили в пробірки, що містили 2,25 мл 0,1М трис-НСІ-буфера (рН 8,5) з 0,01 ЕДТА. До отриманої суміші додавали 25 мкл розчину реактиву Елмана. Після забарвлення розчин спектрофотометрували при довжині хвилі 412 нм. Вміст GSH виражали в нмоль/мг тканини печінки.

Вміст *сульфгідрильних груп (SH-групи)* визначали спектрофотометрично за реакцією 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойної кислоти з вільними SH-групами (Мещишен І.Ф., 2002). Для визначення концентрації сульфгідрильних SH- та дисульфідних -S-S-груп у червонокривцях використовували колориметричний метод, заснований на реакції взаємодії 5,5'-дитіобіс-(2-нітробензойної) кислоти із сульфгідрильними та дисульфідними групами. За рН = 8,0 5,5'-дитіобіс-(2-нітробензойна) кислота взаємодіє з вільними SH-групами протеїнів. У ході цієї реакції відбувається вивільнення тіонітрофенільного аніона, кількість якого прямо пропорційна кількості вільних SH-груп протеїнів, що прореагували з 5,5'-дитіобіс-(2-нітробензойною) кислотою. При

pH = 10,5 реакція може продовжуватися за умови, що в протеїнах, окрім SH-груп, присутні -S-S-групи. Кількість дисульфідних груп розраховували, порівнюючи вміст вільного тіонітрофенільного аніона, який визначали при pH = 8,0 і після доведення pH до 10,5. Розрахований тіол-дисульфідний коефіцієнт є відношенням кількості відновлених SH-груп до кількості -S-S- зв'язків. Вміст виражали в нмоль/мг протеїну [433].

Визначення активності ферментів:

Глутатіонпероксидаза (ГП) [КФ 1.11.1.9: H₂O₂ - оксидоредуктаза]. Про активність даного ферменту судили за кількістю окисненого глутатіону, що утворився із відновленого глутатіону при знешкодженні H₂O₂ в глутатіонпероксидазній реакції [433]. Активність ферменту виражали в нмоль окисненого глутатіону за хв, на мг білка. Активність Se-залежної глутатіонпероксидази в гомогенатах визначали спектрофотометрично при 37 °C в середовищі, що містив 0,05 М трисHCl буфера з 0,34 мМ ЕДТА (pH 8,5), 1 мМ GSH (відновлений глутатіон), 0,38 мМ H₂O₂, 10 мМ NaN₃ (для інгібування каталази). Після осадження протеїнів у TXO GSH, що залишився, визначали за допомогою реактиву Еллмана

Реакційна суміш включала: 2,7мл трис-HCl буферу (50мМ, pH 7,4; азид натрію 12мМ; ЕДТА 6мМ), 0,1мл 2,5мМ GSH, 0,1мл центрифугату 5 % гомогенату печінки або 0,2мл гемолізату крові (розведеного дистильованою водою у співвідношенні 1:40). Реакцію запускали додаванням у проби 0,1мл 0,5мМ пероксиду водню і зупиняли через 5хв додаванням 1мл 10 % трихлороцтової кислоти. В контрольні проби трихлороцтову кислоту вносили одразу ж після преінкубації. Після центрифугування при 3000 об/хв протягом 15хв у супернатанті визначали оптичну густина GSH при 262 нм на спектрофотометрі СФ-46. Активність фермента в головному мозку виражали в нмолях утвореного GSH /мг білка за 1хв.

Глутатіонредуктаза (ГР) [КФ 1.6.4.2, НАДФН₂: глутатіон-оксидоредуктаза]. Активність ГР визначали за зменшенням кількості НАДФН у інкубаційному середовищі. Активність ГР виражали у нмоль НАДФН, використаного в реакції на 1 мг білка за 1 хв [433]. Активність ГР визначали у центрифугаті (1500об/хв, 10 хв) за зменшенням кількості НАДФН у інкубаційному середовищі (3мл) такого складу: 2,6 мл 50мМ трис-НСІ-буфер (рН 7,5), 0,1 мл 1М сульфату магнію, 0,1 мл 1мМ ЕДТА, 0,1 мл НАДФН (15 мг/2,5 мл), 0,1 мл окисленого глутатіону (44 мг/2 мл буферу) і 0,1мл 5%-ного центрифугату кори або гіпокампа розведеного дистильованою водою у співвідношенні 1:20. Контрольна проба не містить глюкозо-6-фосфату. В контрольну пробу гідроксид натрію вносять відразу після преінкубації. Дослідні проби інкубують при 37С упродовж 15 хв. Потім у дослідні проби додають по 1 мл 1н гідроксиду натрію, залишають на 10 хв і центрифугують упродовж 10 хв при 3000 об/хв. Центрифугати спектрофотометрують при 340 нм проти буферу.

Каталаза [КФ 1.11.1.6, Н₂О₂: Н₂О₂-оксидоредуктаза]. Принцип методу полягає в тому, що каталаза каталізує розщеплення Н₂О₂, а решту, незруйновану частину пероксиду водню вимірювали за допомогою молібдату амонію, який з Н₂О₂ утворює стійкий забарвлений комплекс [435].

У дві пробірки (контрольну та дослідну) вносили 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. В контрольну пробірку пробірку додавали 1 мл 4 % розчину молібдату амонію приготовленого на 0,025 н розчині сульфатної кислоти. У дослідну пробірку додавали 0,1 мл гомогенату. Вміст пробірок перемішували та інкубували 10 хв при кімнатній температурі. Після реакції у контрольну пробірку вносили 0,1 мл гомогенату, а в дослідбу пробірку – 1 мл 4% розчину молібдату амонію приготовленого на 0,025 н розчині сульфатної кислоти. Для осадження білка, в обидві пробірки додавали по 1 мл 0,25 н сульфатної кислоти та центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Оптичну густину

контрольної та дослідної пробірки визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 410 нм. Активність каталази визначали за формулою:

$$A = (D_{\text{контр.}} - D_{\text{досл.}}) \times 4,1 \times n / 22,2 \times C \times t \times V,$$

де $D_{\text{контр.}}$ – оптична густина поглинання контрольної проби;

$D_{\text{досл.}}$ – оптична густина поглинання дослідної проби;

5 – розведення гомогенату (1:5);

C – концентрація білка (мг);

t – час інкубації (10 хв);

V – об'єм гомогенату (0,1 мл)

Активність ферменту виражали в мкмоль H_2O_2 / хв на мг білка.

Супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1] визначали за ступенем інгібування процесу відновлення нітротетразолію синього в системі феназінметасульфат – NAD^+H^+ – нітротетразолій синій. Активність ферменту виражали в одиницях активності, розрахованих на 1 мг протеїну. Одна одиниця активності ензиму відповідає 50 % гальмуванню реакції відновлення нітротетразолію за 10 хв. [436].

В інкубаційне середовище (4 мл) додавали 3,35 мл 16,5 мМ пірофосфатного буферу (рН 8,4), 0,2 мл нітротетразолію синього (1мг/мл), 0,2 мл феназінметасульфату (40 мкг/мл) і 0,05 мл досліджуваного матеріалу. Реакцію запускали 0,2 мл NADH (1,4 мг/мл). Оптичну густина розчину вимірювали через 10 хв на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм. Паралельно проводили реакцію з холостою пробою (не містить супернатанту) і з пробою на реактиви (не містить NADH).

Активність ензиму у постмітохондріальному супернатанті гомогенатів досліджуваних структур виражали в одиницях активності, розрахованих на 1 мг протеїну. Одна одиниця активності ензиму відповідає 50% гальмуванню реакції відновлення нітротетразолію за 10 хв.

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г-6-ФДГ) [КФ 1.1.1.49, НАДФ-оксидоредуктаза]. Активність визначали за методом Kornberg A., Norecker V.L. в модифікації Захар'їна Ю.Л. [433] за зростання кількості НАДФН у інкубаційному середовищі (3мл) такого складу: 2,6 мл 50мМ трис-НСІ-буферу (рН 7,5), 0,1 мл 1 М сульфату магнію, 0,1 мл НАДФ (15 мг/2,5 мл буферу), 0,1 мл глюкозо-6 фосфату і після 10 хвилинної преінкубації 0,1мл 5 %-ного центрифугату кори і гіпокампа розведеного дистильованою водою у співвідношенні 1:20. Контрольна проба не містить глюкозо-6-фосфату. В контрольну пробу гідроксид натрію вносять відразу після преінкубації. Дослідні проби інкубують при 37С упродовж 15 хв. Потім у дослідні проби додають по 1 мл 1н гідроксиду натрію, залишають на 10 хв і центрифугують упродовж 10 хв при 3000 об/хв. Центрифугати спектрофотометрують при 340 нм проти буферу. Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в тканинах виражали в нмолях утвореного НАДФН/ 1мг білка за 1хв.

Сукцинатдегідрогеназа (СДГ) [КФ 1.3.5.1, сукцинат-убіхінон-оксидоредуктаза] визначали за методикою Єщенко [436]. Принцип методу полягає у відновленні ферицианіду калію, розчин якого має жовте забарвлення, до безбарвного фероцианіду калію сукцинатом під дією сукцинатдегідрогенази. Активність ензиму пропорційна кількості ферицианіду. Активність виражали в нмоль сукцинату/хв на 1 мг білка [4361].

Для виготовлення гомогенату кори ГМ та гіпокампа до 100 мг тканини додавали 2 мл трис-буферу та розтирали в скляному гомогенізаторі. Активність ферменту є пропорційною прирощенню оптичної щільності розчину і розраховується за формулою:

$$SDG = \Delta E / 0,663 \times 83$$

SDG – активність лужної фосфатази в дослідному зразку, од;

ΔE – зміна оптичної щільності дослідного зразка (екстинкція);

0,663 і 83 – теоретичні чинники перерахунку.

Для визначення активності сукцинатдегідрогенази в центрифужні пробірки вносили по 0,1 мл 0,1М фосфатного буферу, 0,1 мл бурштинової кислоти, 0,1 мл етилендіамінтетраоцтової кислоти, 0,1 мл NaN_3 , 0,1 мл дистильованої H_2O , 0,5 мл гомогенату (до 100 мг тканини кори чи гіпокампа додавали 1,5 мл фосфатного буферу). В контрольних пробах замість гомогенату додавали 0,5 мл трихлороцтової кислоти (ТХО).

Після інкубації впродовж 5 хв у проби додавали по 0,1 мл фериціаніду калію та інкубували 10 хв при 30°C . Реакцію зупиняли додаванням по 2 мл 20% ТХО і поміщали на лід до охолодження. Після центрифугування (15 хв, 2000 об/хв) відбирали надосадову рідину та фотометрували при довжині хвилі 420 нм на КФК-2. Оптичним контролем слугували розчини з 2 мл 20% ТХО та з 2 мл 0,1М фосфатного буферу. Вміст білка в пробі визначали за методом Лоурі.

Активність сукцинатдегідрогенази розраховували за формулою:

$$A = 100 \times m / 2M \times b \times t$$

A – активність ферменту;

m – кількість відновленого фериціаніду в пробі (різниця між екстинкціями контролю і проби), мкг;

b – вміст білка в пробі, мг;

M – молекулярна маса фериціаніду (329,3);

t – час інкубації, хв (10 хв).

α -кетоглутаратдегідрогеназа (α -КГДГ) [КФ 1.2.4.2] визначали за методом Gupta and Dekker [437, 438]. Активність дегідрогенази виражали у нМоль відновленого $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ на 1 г протеїну за одиницю часу (нМоль/(хв·г)).

Ферментативну реакцію проводять в кюветі спектрофотометра шириною 1 см. В кювету наливають 2,9 мл інкубаційного середовища, реакцію розпочинають з внесення 0,1 мл лізату мітохондрій. Зміна величини оптичної

щільності проби реєструють при довжині хвилі 340 нм через 15-30 с протягом 2 хв.

Активність α -КГДГ розраховували за формулою

$$X = \Delta E V / 6,22a$$

де ΔE – зміна оптичної щільності дослідного зразка за 1 хв;

V – кінцевий об'єм проби в кюветі (3,0 мл);

a – кількість білка в пробі (в мг), який необхідно визначити.

Концентрацію протеїну визначали за методом Лоурі [439]. Принцип методу ґрунтується на утворенні біуретового комплексу, який у присутності реактиву Фоліна дає синє забарвлення, інтенсивність якого прямопропорційна вмісту протеїну. Визначення проводили за набором для визначення вмісту протеїну за методом Лоурі фірми SIMKO Ltd, Україна.

Вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту (нітритів) (NO) визначали за методом Гріса [440]. *Активність NO-синтази (NOS)* [КФ 1.14.13.39] визначали спектрофотометричним методом [441]. Враховуючи короткий період існування NO, його вміст оцінювали за рівнем стабільних метаболітів. Вміст NO₂ та NO₃ визначали з використанням реактиву Гріса. До 0,2 мл цитозольної фракції мозку додавали 2,0 мл депротейнізатора (750 мг ZnSO₄ + 100 мг NaOH до 100 мл H₂O), ретельно перемішували та інкубували 15 хв при температурі 27–30 °С. Потім проби центрифугували при 1500 g тривалістю 20 хв (при температурі 15°С). Надосадок кількісно переносили в чисту пробірку і додавали 1 мл реактиву Гріса (10 г в 90 мл 12,5% оцтової кислоти). Проби залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після чого спектрофотометрували при 540 нм проти суміші 2 мл H₂O + 1 мл реактиву Гріса. Кількість стабільного метаболіту NO розраховували за калібрувальною кривою з перерахунком на загальний протеїн і виражали в мкМ/г протеїну.

Визначення активності NOS. Для визначення загальної активності NOS в гомогенаті головного мозку використовували спектрофотометричний метод. В

основу методу визначення загальної активності NOS лежить стехіометричне окислення NADPH в процесі реакції утворення NO з L-аргініну. Зменшення NADPH еквімолярно кількості NO, що утворюється, яку реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Інкубаційна суміш містила: 25 мМ трис-НСl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ NADPH, 1 мМ L-аргініна (рН=7,4), загальний об'єм доводили дистильованою водою до 1 л. NADPH готували extempore.

2,9 мл інкубаційної суміші (37°C) поміщали в кварцеву к'ювету (1 см), реакцію запускали додаванням 0,1 мл цитозольної фракції мозку і добре перемішували. Абсорбцію виміряли зразу, а потім через 4 хв при довжині хвилі 340 нм. Активність NOS виражали в нМ/хв·мг протеїну за формулою:

$$C = 4 \times \Delta e \times 1000 / 6,22 \times a$$

де C – активність NOS;

a – вміст протеїну в пробі, мг;

$6,22 \cdot 10^{-3}$ – коефіцієнт мікромольної екстинкції відновленої форми піридинових нуклеотидів при довжині хвилі 340 нм и ширині кювети 1 см;

Δe – вимірювання абсорбції розчину за 4 хв

Набухання мітохондрій реєстрували за їхньою здатністю до розширення-скорочення і зміни оптичної густини. Відносну швидкість набухання мітохондрій в інкубаційному розчині розраховували шляхом зміни значення E_{520} [442]. Мітохондріальну суспензію поміщали в інкубаційний буфер рН 7,4 (ммоль/л): сахароза – 150, КСl – 50, КН₂РО₄ – 2, сукцинат – 1, трис-НСl – 5 (кінцевий об'єм 3 мл) і реєстрували рівень оптичної густини мітохондріальної суспензії при λ 520 нм протягом 60 хв набухання за наявності індуктора Ca²⁺ (50 мкмоль/л). Концентрація протеїну в середовищі інкубації становила 0,4 мг/мл. Зміна рівня набухання мітохондрій визначали як різницю між швидкістю набухання органел на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 хв відносно початкового значення. Як контроль використовували суспензію

мітохондрій в інкубаційному середовищі за відсутності індуктора з подальшою реєстрацією оптичної густини протягом 60 хв. Зміну показників E_{520} в інкубаційному середовищі використовували для обчислення відносної швидкості набухання мітохондрій [442, 443], яка характеризує зміни проникності внутрішньої мембрани органел (масивне набухання та деполяризацію мітохондрій), внаслідок утворення мітохондріальної пори через перенавантаження клітини іонами кальцію.

Стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у мітохондрій оцінювали за рівнями ТБКАП [433]; карбонілювання мітохондріальних протеїнів – за кількістю похідних 2,4-динітрофенілгідрозону з утворенням карбоксилфенілгідрозону (КФГ) та виражали в нмоль карбонільних похідних на 1 мг протеїну [434]. Стан системи антиоксидантного захисту в мітохондріях оцінювали за активністю ензимів СОД та каталази [435, 436]. Для оцінки енергозабезпечення мітохондрій визначали активність ензимів α -КГДГ та СДГ спектрофотометричним методом [436, 437].

Дослідження тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу.

Дослідження біохімічних маркерів нейрональної патології передбачає визначення стану протеолізу/фібринолізу, яке проводили за методикою [444] із використанням набору реактивів Simko Ltd (м. Львів, Україна). Фібринолітичну активність (ФА) визначали на основі реакції з азофібрином (НВФ «Simko Ltd.», Львів), тобто фібрину, асоційованого з азобарвником оранжевого кольору, який дає в лужному середовищі яскраво-червоне забарвлення. Визначали також сумарну фібринолітичну активність (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну фібринолітичну активність (НФА). Протеолітичну активність оцінювали, як і фібриноліз у Е440/год/г.

Для цього наважки тканин (100 мг) відмивали від домішок крові в охолодженому буфері (рН 7,4). Гомогенізацію проводили у скляному гомогенізаторі під візуальним контролем. Для визначення СФА до гомогенату

додавали 5 мг азофібрину, 10 од плазміногену (НВФ «Simko Ltd.», Львів) та 1 мл боратного буферу (рН 7,4). У пробірки для визначення НФА, крім того, додавали 20 мг ϵ -мінокапронової кислоти, яка пригнічує ферментативний фібриноліз. Всі пробірки інкубували при температурі 37°C 15 хв у водяному термостаті ТПС. За цей час проходив розпад азофібрину і звільнявся азобарвник в інкубаційний розчин відповідно до фібінолітичної активності тканин. Після інкубації пробірки охолоджували до 5°C для зупинки лізису азофібрину. В кожен пробірку додавали для залужування середовища по 20 мкл 5М розчину NaOH, фільтрували через шар вати 1 см у шприці. Вимірювали оптичну густину проб на спектрофотометрі СФ-46 в кюветах 1 см при довжині хвилі 440 нм проти розчину порівняння.

Розрахунки проводили за формулами:

$$\text{СФА(НФА)} = (E_{440} \times 4 \times 1000) / n = E_{440} / \text{год/г тканини},$$

де E_{440} – показник екстинкції для фібринолітичної активності;

n – маса наважки органа (мг).

Ферментативний фібриноліз (ФФА) визначали як різницю між сумарною та неферментативною активністю тканин за формулою:

$$\text{ФФА} = \text{СФА} - \text{НФА}$$

Для оцінки необмеженого протеолізу до 1 мг азоальбуміну (азоказеїну, азоколу) (НВФ «Simko Ltd.», Львів), додавали 0,25 мл гомогенату і 1,5 мл боратного буферу (рН 9,0). У контрольній пробі до 1 мг азоальбуміну (азоказеїну чи азоколу Simko Ltd., Львів) додавали 0,25 мл дистильованої води, 5 мг епсилон-амінокапронової кислоти і 1,5 мл боратного буферу (рН 9,0). Проби ретельно перемішували та поміщали на 30 хв у термостат при температурі 37°C. Після чого додавали по 0,02 мл 5N NaOH, перемішували і на апараті додавали по 2 мл дистильованої води, перемішували, фільтрували і визначали оптичну густину проб при довжині хвилі 440 нм на фотоколориметрі КФК-2. Протеолітичну активність оцінювали, як і фібриноліз у E_{440} /год/г.

2.11. Морфологічні дослідження структур головного мозку

Дослідження морфологічного стану головного мозку проводили в лабораторії кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України за консультативною допомогою професора І.С. Давиденка. Для морфологічного дослідження біоптати тканин головного мозку фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал зневоднювали в розчинах етилового спирту і ущільнювали парафіном при температурі 58°C. Парафінові гістологічні зрізи тканин досліджуваних структур товщиною 5 мкм виготовляли санним мікротомом МС-2, після депарафінізації одні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, інші – нейтральним червоним за методикою Нісля для виявлення тигроїдної субстанції (нейтральний червоний дає такі самі результати, як і тіонін, але тигроїдна субстанція забарвлюється не в синій, а червоний колір) [445]. Мікропрепарати вивчали в світловому мікроскопі. Цифрові копії оптичного зображення отримували за допомогою цифрового фотоапарата Olympus SP550UZ та аналізували за допомогою спеціалізованої для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) [446].

2.12. Методи статистичного аналізу

Цифрові результати експериментальних досліджень опрацьовані на персональному комп'ютері пакетом прикладних і статистичних програм EXCEL з пакету MS Office 2007 (Microsoft Corp., США), пакету STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень у дослідних і контрольних групах тварин визначали коефіцієнт Стьюдента (t), після чого визначали вірогідність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої.

Проведена попередня перевірка розподілу величин у вибірках для підтвердження адекватного методу статистичної оцінки середньої різниці між групами дослідження. Згідно критерію Shapiro-Wilk не отримано даних про відхилення розподілу у вибірках від нормального ($p > 0,05$). Враховуючи вищевказане, застосування критерію Стьюдента вважали достатнім для отримання валідних висновків. Для підтвердження надійності висновків паралельно використали непараметричний критерій порівняння Манні-Вітні, який показав подібні результати до обрахунків за допомогою критерію Стьюдента щодо величини p . Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КАРБАЦЕТАМУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ СКОПОЛАМІН-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

У розділі описані результати власних досліджень, які відображають аналіз впливу експериментальних патологій (скополамін-індукованої нейродегенерації та нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу) на функціональний стан ЦНС, мнестичні процеси та впливу призначення модулятора ГАМК-рецепторів, карбацетаму та інгібітора ренін-ангіотензинової системи, еналаприлу на дані механізми в експериментальних щурів.

Вивчення функціонального стану нервової системи пов'язано з тим, що групу нейродегенеративних захворювань об'єднують чисельні патогенетичні механізми, в основі яких лежать процеси руйнування клітин мозку і як наслідок розвиток деменції [447, 448]. Високі енергетичні потреби роблять головний мозок особливо чутливим до метаболізму глюкози. Дефіцит доступності глюкози і дисфункція мітохондрій є добре відомими ознаками старіння мозку і особливо посилюються при НДЗ, таких як ХА. Водночас при ХА виявлено більш низькі рівні метаболізму глюкози і патологічні процеси, що пов'язані зі зменшенням чутливості нейронів головного мозку до інсуліну. Інсулінорезистентність знижує метаболізм глюкози, що призводить до гіперфосфорилування тау-білка, який сприяє утворенню нейрофібрилярних клубочків (накопичення білка в зміненій формі) та прогресуванню НДЗ. Окрім того, нейродегенерація посилюється гіперглікемією [449].

Однією з основних причин погіршення пам'яті є не стільки гіперглікемія, але й недостатня кількість цукру в ГМ, де спостерігається його дефіцит при ЦД-2 [450]. Позитивно на пам'ять при ЦД впливає більшість протидіабетичних фармакологічних засобів, однак оптимальний рівень

глікемії досягається лише в меншості пацієнтів, що потребує приєднання додаткових лікарських препаратів. Крім того, існування «гіперглікемічної» пам'яті дає підстави припускати, що значуща кількість пацієнтів можуть втрачати чутливість до контролю оптимального рівня глюкози після тривалого періоду його некоригованого підвищення [451].

Сьогодні ведеться активний пошук ефективних патогенетичних напрямів превентивної терапії чи лікування НДЗ. Варто зауважити, що з метаболізмом глюкози пов'язаний функціональний цикл ГАМК [385]. Крім того, при дисглікемії змінюється функціональна активність ГАМК, універсального нейромедіатора ЦНС, від якого залежать процеси гальмування та збудження, енергозабезпечення, когнітивні функції [451].

У патогенезі когнітивних порушень бере участь циркулююча (системна) і тканинна (мозкова) РАС. Відомо, що блокатори РАС, а саме – інгібітори АПФ, при ішемії головного мозку знижують апоптоз у гіпокампі, значно покращують просторове навчання і пам'ять [381]. Хоча сьогодні ІАПФ розглядаються як засоби профілактики і лікування ускладнень ЦД, їх роль, як і модуляторів ГАМК, при розвитку нейродегенерації ще остаточно не визначена.

Оцінку впливу на когнітивні процеси препаратів, які досліджувалися, проводили шляхом вивчення результатів досліджень за тестами «Відкрите поле» та «Умовний рефлекс пасивного уникання» [452 – 464].

3.1. Вплив карбацетама на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.

Аналіз отриманих даних дозволяє оцінити спонтанну рухову та дослідницьку активність щурів за показниками тесту «відкрите поле» (талб. 3.1). За умов проведеного тесту у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією тривалість ЛП адаптації збільшувалась на 58,5 % порівняно з групою інтактного контролю. У щурів, яким 14 днів вводили

карбацетам, цей показник знижувався на 22,7 % і не відрізнявся від контрольного значення.

Таблиця 3.1

Вплив карбацетаму на рухову, орієнтовно-дослідницьку і емоційну активність щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією в тесті «відкрите поле», $M \pm m$

Показники	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=7	Модель нейродегенерації + карбацетам, n=7
<i>Період нерухомості</i>			
Латентний період (час адаптації), с	10,6±1,81	16,8±1,57 P<0,05	13,0±0,82 P ₁ =0,05
<i>Рухова активність</i>			
Кількість перетнутих квадратів	22,6±2,29	13,7±1,11 P<0,05	17,7±0,75 P ₁ <0,05
<i>Орієнтовно-дослідницька активність</i>			
Стійки	8,6±1,51	3,0±0,82 P<0,05	7,1±1,22 P ₁ <0,05
Отвори	11,7±1,11	6,4±0,98 P<0,01	9,9±0,90 P ₁ <0,05
<i>Емоційні реакції</i>			
Грумінг	7,1±0,90	2,7±0,75 P<0,01	4,3±0,69 P<0,05
Уринації	2,8±0,53	1,4±0,48	1,3±0,49
Фекальні болюси	1,3±0,48	0,7±0,48	1,4±0,53

Примітки: P – достовірність порівняно з контролем, P₁ – достовірність порівняно зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Особливостями даного тесту є освітлений відкритий простір і новизна середовища, що викликають певне напруження і зміни поведінки щурів. Збільшення ЛП адаптації у щурів із нейродегенерацією вказує на збільшення ступеня ризику: розгубленість, страх, дезорієнтацію в незнайомій обстановці. Водночас зменшення цього інтервалу нерухомості після введення карбацетаму

щурам із даною патологією свідчить про активацію природних пристосувальних реакцій до незвичних умов.

Рухова здатність у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією знижувалась: кількість перетнутих квадратів зменшувалась на 39,4 %. Після введення карбацетаму показник зростав на 29,2 %, що вказує на покращання горизонтальної рухової активності внаслідок пригнічення рівня психологічної напруги у щурів із патологією.

Різновидом орієнтовно-дослідницької поведінки щурів є частота вертикальних стійок (підйом на задні лапки) та обстежених отворів. Порівняно з інтактним контролем, у щурів із нейродегенерацією знизилась частота вертикальних стійок – на 65,1 %, а кількість обстежених щурами отворів – на 45,3 %. Після корекції значною мірою покращувалась вертикальна рухова активність щурів із модельною патологією. Під впливом карбацетаму вказані показники збільшувались на 136,7 і 54,7 % відповідно. Отримані результати інформують про здатність карбацетаму знижувати рівень тривожності та покращувати пізнавальну активність щурів із нейродегенеративним пошкодженням.

Важливою характеристикою поведінки тварин у «відкритому полі» є емоційні реакції (див. табл. 3.1). Грумінг – косметична поведінка – є показником як комфортності, так і стресованості ситуації, характеризувався зменшенням у щурів із нейродегенерацією кількості умивань на 62 %. Під впливом карбацетаму показник грумінгу лишався нижчим за контроль, хоча різниця з інтактними щурами зменшувалась і становила 39,5 %. Подальший аналіз вегетативної поведінки не виявив змін кількості уринацій і фекальних болюсів, що в цілому дозволяє судження про відсутність значущого впливу карбацетаму на рівень емоційності щурів із ХА за даних умов експерименту.

Оцінка когнітивної здатності за тестом УРПУ показала, що у контрольних щурів сформувався стійкий рефлекс на больове подразнення електричним струмом (табл. 3.2). Так, при порівнянні тривалості ЛП I та II серії встановлено збільшення інтервалу часу в 2,8 раза через 24 год після

першого входу щурів у темний відсік. На 14-ту добу різниця з показником I серії була меншою – у 1,7 раза. Варто зазначити, що, порівняно зі значенням II серії ЛП через 14 діб також достовірно зменшувався (у 1,7 раза).

Таблиця 3.2

Вплив карбацетаму на латентний період входу в темний відсік щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією в тесті УРПУ, $M \pm m$

Латентний період входу в темний відсік, с	<i>До введення карбацетаму, I серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=14	
	60,6±4,72	58,3±3,95	
	<i>Через 24 год після введення карбацетаму, II серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=7	Модель нейродегенерації + карбацетам, n=7
	169,4±1,14 P<0,0001	69,9±1,35 P ₁ <0,05 P ₂ <0,0001	85,3±1,50 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001
	<i>На 14 добу після введення карбацетаму, III серія</i>		
	99,9±1,41 P<0,001	34,4±1,62 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001	130,3±1,11 P ₂ <0,001 P ₃ <0,0001

Примітки: достовірність відмінностей: P – з контролем I серії, P₁ – зі скополамін-індукованою нейродегенерацією I серії; P₂ – з контролем, P₃ – зі скополамін-індукованою нейродегенерацією в серіях II, III.

Однак статистично значуща відмінність із показником I серії засвідчувала збереження УРПУ в групі контролю протягом всіх періодів експерименту.

Подальший аналіз результатів тесту засвідчив формування УРПУ після електробольового подразнення у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією (див. табл. 3.2). Через 24 год із моменту стимуляції електричним струмом ЛП збільшувався на 19,9 %. Однак, на зниження пам'яті щурів і пригнічення УРПУ на 14 добу після моделювання нейродегенерації вказувало зменшення інтервалу часу входу в темний відсік на 41,0 і 50,8 % відповідно до показників I і II серії. Водночас динаміка змін у II і III серіях характеризувалась зменшенням ЛП на 58,7 і 65,6 % порівняно з відповідними

контрольними показниками, тим самим підтверджувала факт прогресивного зниження пам'яті у щурів із модельною патологією.

Через 24 год після введення карбацетаму інтервал часу входу в темний відсік лишався нижчим, ніж значення контролю II серії і різниця становила 49,7 %. Водночас підвищення у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією тривалості ЛП на 22 % вказує на потенційну здатність карбацетаму покращувати когнітивну здатність за умов нашого експерименту. Результати III серії засвідчили ймовірність цього припущення.

Після введення 14 днів карбацетаму динаміка змін характеризувалась підвищенням ЛП у 3,8 та 1,3 раза порівняно з нелікованими та контрольними щурами відповідно. Покращення пам'яті під впливом карбацетаму проявляється відновленням у щурів із модельною патологією здатності пригнічувати вроджену поведінку для уникнення повторного болювого подразнення.

Отже, поведінка щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією в тесті «відкрите поле» після введення карбацетаму дозою 5,0 мг/кг (14 днів) характеризується зменшенням латентного періоду «нерухомості», підвищенням рухової, орієнтовно-дослідницької активності та вказує на пониження ступеня тривожності, покращення адаптаційних і пізнавальних реакцій. При цьому не відновлюється знижений показник грумінгу та не змінюється частота вегетативних реакцій – фекальних болюсів і дефекацій, що свідчить про відсутність впливу карбацетаму на рівень емоційності щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Водночас підвищення латентного періоду входу в темний відсік на 1-шу і 14-ту добу введення карбацетаму відображає ефективне збереження умовної реакції пасивного уникання на електроболюву стимуляцію, відповідно – на покращення когнітивної здатності щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією під впливом нового ендогенного модулятора ГАМК-ергічної системи.

3.2. Дослідження впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації.

Результати тесту «відкрите поле», що наведені в таблиці 3.3, дозволяють оцінити спонтанну рухову та дослідницьку активність щурів. У групі з моделлю нейродегенерації тривалість ЛП збільшувалась на 66,2 % порівняно з групою контролю. Подовження ЛП адаптації у щурів із

Таблиця 3.3.

Вплив еналаприлу на показники тесту «відкрите поле» у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Тривалість латентного періоду, с	13,3±0,76	22,1±1,34 P<0,05	19,0±0,82 P≤0,05
<i>Рухова активність</i>			
Кількість перетнутих квадратів	25,7±1,11	16,6±1,27 P<0,05	22,1±4,03
<i>Орієнтовно-дослідницька активність</i>			
Стійки	13,0±1,41	6,1±0,90 P<0,05	8,3±1,11 P<0,05
Отвори	13,4±1,29	6,4±0,98 P<0,05	9,0±0,82 P<0,05
<i>Емоційні реакції</i>			
Грумінг	7,9±1,07	2,7±0,76 P<0,05	5,6±0,98 P ₁ <0,05
Уринації	2,9±0,76	0,9±0,38 P<0,05	2,6±0,53 P ₁ <0,05
Фекальні болюси	3,0±0,82	0,6±0,13 P<0,05	2,4±0,53 P ₁ <0,05

Примітки: P – достовірність порівняно з контролем, P₁ – достовірність порівняно з скополамін-індукованою нейродегенерацією.

скополамін-індукованою нейродегенерацією вказує на збільшення ступеня ризику: дезорієнтацію в незнайомій обстановці та свідчить про активацію пристосувальних реакцій до незвичних умов. У щурів, яким 14 днів вводили

еналаприл, час ЛП лишався вищим за контрольне значення, хоча мала місце тенденція до зниження даного показника.

Рухова здатність (горизонтальна рухова активність) у щурів із моделлю нейродегенерації пригнічувалась: кількість перетнутих квадратів була меншою на 35,4 %. Після застосування еналаприлу відзначалась активація рухової активності щурів, показник якої практично досягав контрольного рівня.

Здатність щурів досліджувати відкритий простір та, відповідно, пізнавальну активність оцінювали за показниками орієнтовно-дослідницької поведінки. У групі щурів із нейродегенерацією знизилась кількість вертикальних стійок на 53,1 % та обстежених отворів на 52,2 %. Після введення 14 днів еналаприлу не спостерігалось статистично значущих змін показників вертикальної рухової та пізнавальної активності.

Однією з важливих характеристик поведінки тварин у «відкритому полі» є емоційні реакції, які супроводжуються різноманітними вегетативними явищами (прискорення серцевого ритму, гальванічна шкірна реакція, розширення зіниць тощо). Вегетативні функції у щурів із модельною патологією, які оцінювались разом із пізнавальною активністю, характеризувались зниженням грумінгу, уринацій, дефекацій відповідно на 65,8, 69,0 та 80 %. Зміни після застосування еналаприлу дозволяють судження про ефективний вплив препарату на рівень емоційності щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Так, під впливом еналаприлу показники грумінгу, уринацій та дефекацій збільшувались у 2,1, 2,9 і 4 рази.

Аналіз результатів тесту УРПУ показав, що у щурів контрольної групи сформувався стійкий рефлекс на електробольове подразнення (табл. 3.4.). При порівнянні тривалості ЛП у щурів I та II серії встановлено збільшення інтервалу часу на 132,6 % через 24 год після першого входу щурів у темний відсік. На 14-ту добу різниця з показником I серії була меншою – 38,5 %. Необхідно відзначити, що, порівняно зі значенням II серії ЛП через 14 діб також достовірно зменшувався (в 1,8 рази). Однак статистично значуща

відмінність із показником I серії засвідчувала збереження УРПУ в групі контролю протягом всіх періодів експерименту.

Таблиця 3.4.

Вплив еналаприлу на латентний період входу в темний відсік щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією в тесті УРПУ, $M \pm m$

Латентний період входу в темний відсік, с	<i>До введення еналаприлу, I серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=14	
	72,4±3,51	62,6±4,74	
	<i>Через 24 год після введення еналаприлу, II серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=7	Модель нейродегенерації + еналаприл, n=7
	168,4±2,37 P<0,0001	70,4±4,93 P ₂ <0,0001	81,4±4,04 P ₂ <0,0001
	<i>На 14 добу після введення еналаприлу, III серія</i>		
	100,3±4,86 P<0,001	38,6±3,46 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₃ <0,01	91,1±4,34 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001

Примітки: достовірність відмінностей: P – з контролем I серії, P₁ – зі скополамін-індукованою нейродегенерацією I серії; P₂ – з контролем, P₃ – зі скополамін-індукованою нейродегенерацією в серіях II, III.

Подальший аналіз результатів тесту засвідчив формування УРПУ після електробольового подразнення у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Через 24 год із моменту стимуляції електричним струмом ЛП збільшувався на 12,5 %.

Однак на зниження пам'яті щурів і пригнічення УРПУ на 14-ту добу після моделювання нейродегенерації вказувало зменшення інтервалу часу входу в темний відсік на 38,3 і 45,2 % відповідно до показників I і II серії. Водночас динаміка змін у II і III серіях характеризувалась зменшенням ЛП на 58,2 і 61,5 % порівняно з відповідними контрольними показниками, тим самим підтверджувала факт прогресивного зниження пам'яті у щурів із модельною патологією.

Через 24 год після введення еналаприлу інтервал часу входу в темний відсік лишався нижчим, ніж значення контролю II серії і різниця становила 51,7 %. Водночас у щурів з нейродегенерацією тривалість ЛП потенційно зростала після застосування еналаприлу, що вказувало на здатність препарату покращувати функціональний стан центральної нервової системи за умов даного експерименту. Результати III серії засвідчили ймовірність цього припущення. Після введення 14 днів еналаприлу динаміка змін характеризувалась підвищенням ЛП у 2,4 раза порівняно з нелікованими щурами. Покращання пам'яті під впливом еналаприлу проявлялось відновленням у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією здатності пригнічувати природжену поведінку для уникнення повторного больового подразнення.

Отже, поведінка щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією в тесті «відкрите поле» після введення еналаприлу дозою 1 мг/кг (14 днів) характеризується зменшенням латентного періоду «нерухомості», що вказує на покращання адаптаційних реакцій. Після введення упродовж 14 днів еналаприлу відновлюється знижений показник грумінгу, діурезу та дефекацій, що свідчить про позитивний вплив еналаприлу на емоційні реакції щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Підвищення латентного періоду входу в темний відсік на 1-шу і 14-ту добу введення еналаприлу відображає більш ефективне збереження умовної реакції пасивного уникання на електробольову стимуляцію, відповідно – на покращання формування та збереження пам'яті щурів із процесами нейродегенерації.

Аналізуючи АА у щурів за формулою Баттлера виявлено (рис. 3.1), що відсоток під впливом карбацетаму є вищим, ніж після введення еналаприлу як у першому випадку так і на 14-шу добу. При уьому більш виражений вплив спостерігається при тривалому введенні модулятора ГАМК, де показник майже у 2 рази вищий за дані інгібітора РАС.

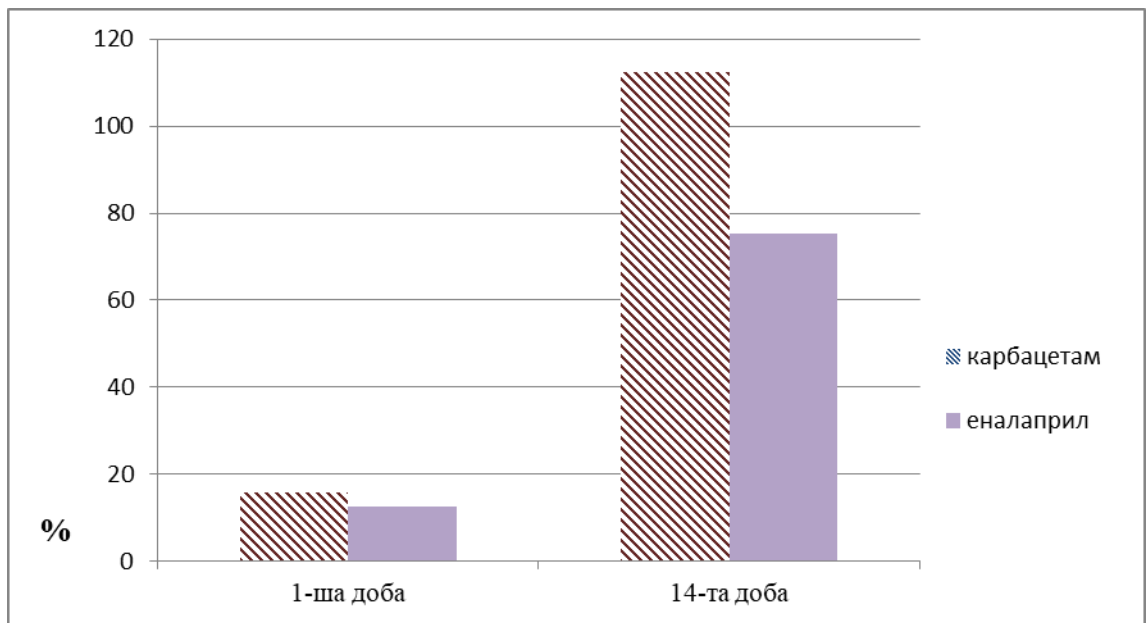


Рис. 3.1. Антиамнестична активність (%) щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією в тесті умовного рефлексу пасивного уникання на 1-шу та 14-ту добу після введення карбацетаму та еналаприлу.

3.3. Вплив карбацетаму на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу

На основі аналізу мнестичних функцій виявлено, що в тесті «відкрите поле» у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу ЛП адаптації збільшувався на 53,4 % порівняно з групою контролю (табл. 3.5). У щурів, яким вводили карбацетам, цей показник знижувався на 24,1 %. Оскільки особливостями даного тесту є освітлений відкритий простір і новизна середовища, то певне напруження і зміни поведінки щурів, які проявляються збільшенням ЛП адаптації у щурів із ЦД 2 типу, вказують на підвищення ступеня ризику: розгубленість, страх, дезорієнтацію в незнайомій обстановці. Водночас зменшення ЛП (інтервалу нерухомості) характерним було для щурів із ЦД 2 типу після введення карбацетаму, що свідчить про активацію природних пристосувальних реакцій до незвичних умов.

Таблиця 3.5.

Вплив карбацетама на рухову, орієнтовно-дослідницьку і емоційну активність щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу в тесті «відкрите поле», $M \pm m$

Показники	Контроль (n=7)	Модель нейродегенерації (n=7)	Модель нейродегенерації + карбацетам (n=7)
<i>Період нерухомості</i>			
Латентний період (час адаптації), с	10,43±1,51	16,00±1,00*	12,14±0,90**
<i>Рухова активність</i>			
Кількість перетнутих квадратів	23,00±1,83	14,29±1,11*	19,14±1,22**
<i>Орієнтовно-дослідницька активність</i>			
Стійки	9,29±1,11	3,57±0,79*	8,29±1,11**
Отвори	12,57±0,98	7,00±0,82*	10,29±1,11**
<i>Емоційні реакції</i>			
Грумінг	7,86±0,69	3,14±0,69*	5,57±0,82*,**
Уринації	4,14±0,69	2,00±0,58*	1,71±0,76
Фекальні болюси	3,71±0,76	1,14±0,38**	1,86±0,69

Примітки: достовірність: * – порівняно із контрольною групою; ** – порівняно з групою щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Рухова активність у щурів із ЦД 2 типу знижувалась: кількість перетнутих квадратів зменшувалась на 37,9 %. Після введення карбацетама цей показник зростав на 33,9 %, що вказує на покращення горизонтальної рухової активності завдяки пригніченню рівня психологічної напруги у щурів із нейродегенерацією діабетичного генезу.

Різновидом орієнтовно-дослідницької поведінки щурів є частота вертикальних стійок (підйом на задні лапки) та обстежених отворів. Порівняно з контролем, у щурів із ЦД 2 типу знизилась частота вертикальних стійок на

65,6 % та кількість обстежених щурами отворів – на 44,3 %. Отримані результати свідчать про активацію гальмівних процесів у ЦНС щурів із ЦД 2 типу. Під впливом карбацетама вказані показники збільшувались у 2,3 і 1,5 рази відповідно.

Отримані результати інформують про здатність препарату знижувати рівень тривожності та покращувати пізнавальну активність щурів із ЦД 2 типу. Водночас карбацетам покращує як горизонтальну так і вертикальну рухову активність.

До важливих характеристик поведінки експериментальних тварин у «відкритому полі» належать емоційні реакції (див. табл. 3.5). Грумінг – косметична поведінка – показник як комфортності, так і стресованості ситуації, характеризувався зменшенням у щурів із ЦД 2 типу кількості умивань на 60 %. Під впливом карбацетама показник грумінгу зростав на 77 % порівняно зі значенням у щурів із ЦД 2 типу. Подальший аналіз вегетативної поведінки не виявив змін кількості уринацій і фекальних болюсів при застосуванні карбацетама, що в цілому дозволяє судження про відсутність його значущого впливу на рівень емоційності щурів із ЦД за даних умов експерименту.

Оцінка когнітивної здатності за тестом УРПУ показала, що у контрольних щурів сформувався стійкий рефлекс на больове подразнення електричним струмом (табл. 3.6). Так, при порівнянні тривалості ЛП I та II серії встановлено збільшення інтервалу часу в 2,8 рази через 1 добу після першого входу щурів у темний відсік. На 14-ту добу цей інтервал зростав порівняно з показником I групи у 2,5 рази. Необхідно відмітити, що, порівняно зі значенням II групи, ЛП через 14 діб також зменшувався. Однак відмінність із показником I серії засвідчувала збереження УРПУ в групі контролю протягом всіх періодів експерименту.

Таблиця 3.6

Вплив карбацетама на латентний період входу в темний відсік щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу в тесті УРПУ,

M±m

Латентний період входу в темний відсік, с	<i>До введення препаратів, I серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=14	
	61,14±3,98	62,47±2,59	
	<i>Через 1 добу після введення препаратів, II серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=7	Модель нейродегенерації + карбацетам, n=7
	170,71±1,80*	98,57±6,08 [#]	123,14±6,91 ^{#**}
	<i>Через 14 діб після введення препаратів, III серія</i>		
154,14±6,52*	64,00±6,25 [#]	118,29±7,39 ^{#**}	

Примітки: достовірність: * – порівняно з контролем I серії; # – порівняно з контролем серій II, III; ** – порівняно з моделлю нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу серій II, III.

Подальший аналіз результатів тесту засвідчив формування УРПУ після електробольового подразнення у щурів із ЦД 2 типу (див. табл. 3.8). Через 1 добу з моменту стимуляції електричним струмом ЛП збільшувався на 57,8 %. Однак, на зниження пам'яті у щурів і пригнічення УРПУ на 14-ту добу після моделювання ЦД 2 типу, вказувало зменшення ЛП входу в темний відсік порівняно з показниками II серії на 35,1 %. Водночас динаміка змін у II і III серіях характеризувалась зменшенням ЛП на 42,3 і 58,5 % порівняно з відповідними контрольними показниками, тим самим підтверджувався факт прогресивного зниження пам'яті у щурів із ЦД 2 типу.

Через 1 добу після введення карбацетама ЛП входу в темний відсік лишався вищим, ніж у щурів із ЦД 2 типу в II серії і різниця становила 25 %. Отримані результати вказують на здатність досліджуваного лікарського засобу покращувати когнітивну активність за даних умов експерименту. Результати III серії засвідчили ймовірність цього припущення. Після введення 14 днів

карбацетаму динаміка ЛП характеризувалась підвищенням значення в 1,8 раза порівняно з нелікованими щурами.

Отже, поведінка щурів із цукровий діабетом 2 типу в тесті «відкрите поле» після введення 14 днів карбацетаму (5,0 мг/кг) характеризується зменшенням латентного періоду «нерухомості», підвищенням рухової, орієнтовно-дослідницької активності та засвідчує вплив карбацетаму на пониження ступеня тривожності, покращення адаптаційних і пізнавальних реакцій. Після введення 14 днів карбацетаму не відновлюється знижений показник грумінгу та не змінюється частота вегетативних реакцій – фекальних болюсів і дефекацій, що свідчить про відсутність впливу карбацетаму на рівень емоційності щурів із цукровим діабетом. Водночас, підвищення латентного періоду входу в темний відсік на 1-шу і 14-ту добу корекції відображає збереження умовної реакції пасивного уникання на електробольову стимуляцію, відповідно – на покращення когнітивної здатності щурів із цукровим діабетом при застосуванні карбацетаму.

3.4. Дослідження впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи у щурів за умов нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.

Аналізуючи мнестичні функції в тесті «відкрите поле» у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу виявлено збільшення ЛП адаптації у 1,5 раза порівняно з групою контролю (табл. 3.7). Водночас при введенні еналаприлу цей показник не відрізнявся від значення модельної патології.

Отримані дані, збільшенням ЛП адаптації у щурів із ЦД 2 типу, вказують на підвищення ступеня ризику, яке проявляється розгубленістю, страхом та дезорієнтацією у незнайомій обстановці.

При вивченні рухової активності у щурів із ЦД 2 типу виявлено її зниження: кількість перетнутих квадратів зменшувалась у 1,6 раза. Після введення еналаприлу досліджуваний показник зростав у 1,3 раза, що вказує на

покращання горизонтальної рухової активності завдяки пригніченню рівня психологічної напруги у щурів із нейродегенерацією діабетичного генезу.

Таблиця 3.7

Вплив еналаприлу на рухову, орієнтовно-дослідницьку і емоційну активність щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу в тесті «відкрите поле», $M \pm m$

Показники	Контроль (n=7)	Модель нейродегенерації (n=7)	Модель нейродегенерації + еналаприл (n=7)
<i>Період нерухомості</i>			
Латентний період (час адаптації), с	10,43±1,51	16,00±1,00*	14,71±1,11*
<i>Рухова активність</i>			
Кількість перетнутих квадратів	23,00±1,83	14,29±1,11*	18,86±1,22**
<i>Орієнтовно-дослідницька активність</i>			
Стійки	9,29±1,11	3,57±0,79*	9,00±1,16**
Отвори	12,57±0,98	7,00±0,82*	9,00±0,82*
<i>Емоційні реакції</i>			
Грумінг	7,86±0,69	3,14±0,69*	6,14±0,69**
Уринації	4,14±0,69	2,00±0,58*	4,00±0,58**
Фекальні болюси	3,71±0,76	1,14±0,38**	3,43±0,54**

Примітки: достовірність: * – порівняно із контрольною групою; ** – порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу.

При аналізі орієнтовно-дослідницької поведінки щурів за показниками частоти вертикальних стійок та обстежених отворів, також виявлено певні зміни. Так, порівняно з контролем, у щурів із ЦД 2 типу знизилась частота вертикальних стійок у 2,6 раза та кількість обстежених щурами отворів – у 1,8 раза, що свідчить про активацію гальмівних процесів у ЦНС щурів із ЦД 2

типу. Водночас введення еналаприлу спричинило зростання в 2,5 рази тільки вертикальної рухової активності порівняно з щурами модельної патології.

На основі отриманих даних можна припустити, що еналаприл знижує рівень тривожності та покращує пізнавальну активність щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу. При цьому досліджуваний препарат покращує показники лише вертикальної рухової активності.

Емоційні реакції є однією з важливих характеристик поведінки експериментальних тварин у «відкритому полі». Показником комфортності, так і стресованості ситуації є грумінг, який характеризується зменшенням у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу кількості умивань у 2,5 рази. Під впливом еналаприлу даний показник підвищувався у 1,9 рази порівняно зі значенням у щурів із модельною патологією. Введення еналаприлу сприяло зростанню кількості уринацій та фекальних болосів відповідно в 2 та 3 рази порівняно зі щурами з нейродегенерацією.

Оцінюючи когнітивну здатність за тестом УРПУ виявлено, що у контрольних щурів сформувався стійкий рефлекс на больове подразнення електричним струмом (табл. 3.8). Порівнюючи тривалості ЛП I та II серії, встановлено збільшення ЛП в 2,8 рази через 1 добу після першого входу щурів у темний відсік. При цьому на 14-ту добу цей інтервал зростав порівняно з показником I групи у 2,5 рази. Водночас, порівняно зі значенням II групи, ЛП через 14 діб також зменшувався. Виявлена відмінність із показником I серії підтверджувала збереження УРПУ в групі контролю протягом всіх періодів експерименту.

Аналізуючи результати тесту, можна стверджувати про формування УРПУ після електробольового подразнення у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу. ЛП збільшувався у 1,4 рази через 1 добу з моменту стимуляції електричним струмом. При цьому на 14-ту добу після моделювання нейродегенерації зменшувався ЛП входу в темний відсік порівняно з показниками II серії у 1,2 рази, що демонструє зниження пам'яті у щурів. Водночас динаміка змін у II і III серіях характеризувалась зменшенням

ЛП у 1,2 та 1,6 раза порівняно з відповідними контрольними показниками, тим самим підтверджувався факт прогресивного зниження пам'яті у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу.

Таблиця 3.8

Вплив еналаприлу на латентний період входу в темний відсік щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу в тесті УРПУ,

$M \pm m$

Латентний період входу в темний відсік, с	<i>До введення препаратів, I серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=14	
	61,14±3,98	62,47±2,59	
	<i>Через 1 добу після введення препаратів, II серія</i>		
	Контроль, n=7	Модель нейродегенерації, n=7	Модель нейродегенерації + еналаприл, n=7
	170,71±1,80*	98,57±6,08 [#]	119,14±4,98 ^{# **}
	<i>Через 14 днів після введення препаратів, III серія</i>		
	154,14±6,52*	64,00±6,25 [#]	107,00±7,98 ^{# **}

Примітки: достовірність: * – порівняно з контролем I серії; # – порівняно з контролем серій II, III; ** – порівняно з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу серій II, III.

ЛП входу в темний відсік через 1 добу після введення еналаприлу лишався вищим, ніж у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, в II серії і різниця становила 21 % відповідно. На основі отриманих даних можна стверджувати про здатність еналаприлу покращувати когнітивну активність за даних умов експерименту. Результати III серії засвідчили ймовірність цього припущення. Після введення 14 днів еналаприлу динаміка ЛП характеризувалась підвищенням значення в 1,7 раза порівняно з нелікованими щурами.

АА активність у щурів за формулою Баттлера виявлено (рис. 3.2), що показник під впливом карбацетаму є вищим, ніж після введення еналаприлу як

на 1-шу, так і більшою мірою – на 14-шу добу.

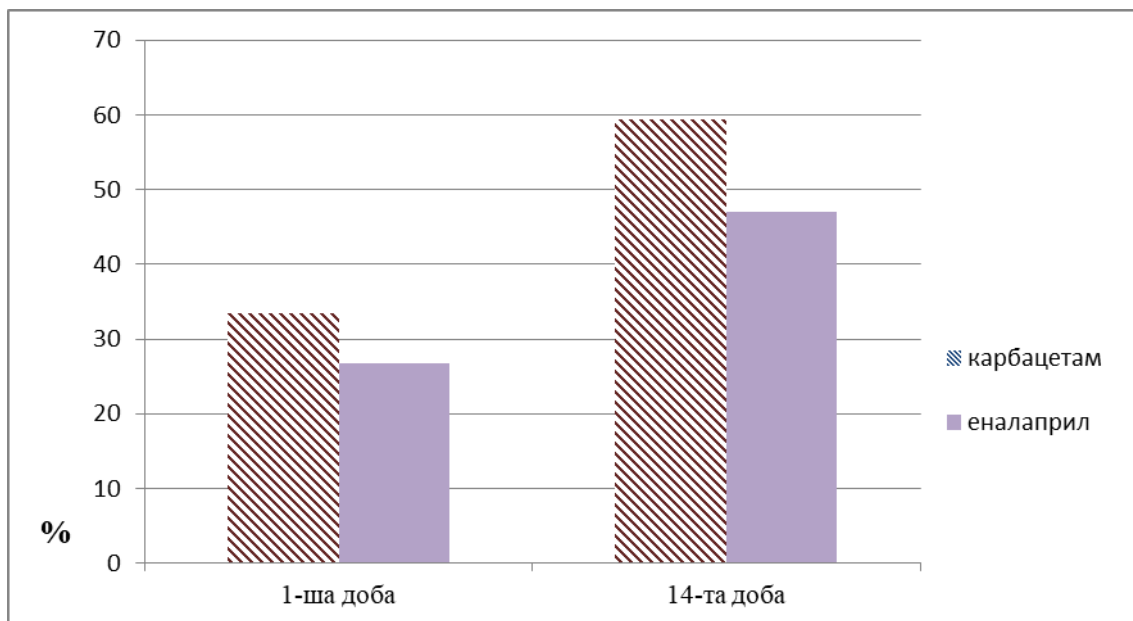


Рис. 3.2. Антиамнестична активність (%) щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу в тесті умовного рефлексу пасивного уникання на 1-шу та 14-ту добу після введення карбацетаму та еналаприлу.

Водночас суттєвіше підвищення АА в обох групах на 14-ту добу корекції свідчить про наростання ефекту після багаторазового (курсного) введення модулятора ГАМК і інгібітора ренін-ангіотензинової системи.

Отримані дані дозволяють зробити такі проміжні висновки:

1. Поведінка щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією та нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу в тесті «відкрите поле» після введення карбацетаму дозою 5,0 мг/кг та еналаприлу дозою 1,0 мг/кг (14 днів) характеризується зменшенням латентного періоду «нерухомості», підвищенням рухової, орієнтовно-дослідницької активності та вказує на пониження ступеня тривожності, покращення адаптаційних і пізнавальних реакцій.

2. Після введення упродовж 14 днів карбацетаму не відновлюється знижений показник грумінгу та не змінюється частота вегетативних реакцій – фекальних болюсів і дефекацій, що свідчить про відсутність впливу

карбацетаму на рівень емоційності щурів з досліджуваними моделями нейродегенерацій. Водночас введення еналаприлу даній групі експериментальних щурів відновлює знижений показник грумінгу, діурезу та дефекацій, що свідчить про його позитивний вплив на емоційні за даних умов експерименту.

3. Підвищення латентного періоду входу в темний відсік на 1-шу і 14-ту добу введення карбацетаму та еналаприлу відображає ефективне збереження умовної реакції пасивного уникання на електробольову стимуляцію, відповідно – на покращення когнітивної здатності щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та нейродегенерацією внаслідок цукрового діабету 2 типу, більшою мірою при застосуванні карбацетаму, ніж еналаприлу.

За результатами дослідження опубліковано наступні роботи:

[452] Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. Буковинський медичний вісник. 2018. № 4. С. 48–53.

[453] Kmet O.G., Ziablitsev S.V., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. Archives of the Balkan Medical Union. 2019. Vol. 54, № 1. P. 124–129.

[454] Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Кметь Т.І. Експериментальне моделювання цукрового діабету 2 типу. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. № 1. С. 59–64.

[455] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus. Problems of Endocrine Pathology. 2019. № 4. С. 52–59.

[456] Кметь О.Г. Коригувальний вплив карбацетаму на когнітивні розлади за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринні та неврологічні захворювання: проблеми коморбідності» (13-14 вересня 2018, Чернівці). С. 143–144.

[457] Skorobogach A.I., Kmet O.G. Pharmacological correction of carbacetam of cognitive disorders during experimental neurodegeneration. Матеріали 73-ї науково-практичної конференції студентів-медиків і молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні проблеми сучасної медицини". (16-17 травня 2019, Самарканд). С. 282.

[458] Кметь О.Г. Корегувальний вплив еналаприлу на когнітивні порушення при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (20-25 червня 2019, Чернівці). С. 60–62.

[459] Кметь О.Г. Експериментальне вивчення антиамнестичної дії карбацетама – потенційного нейропротектора. Матеріали п'ятої науково-практичної конференції "Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування", присвяченої пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова О.П. (22-23 жовтня 2019, Київ). С. 20–22.

[460] Кметь О.Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетама на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині" (27 листопада 2019, Чернівці). С. 79–80.

[461] Кметь О.Г. Оцінка впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали 101-ї підсумкової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (10, 12, 17 лютого 2020, Чернівці). С. 390–391.

[462] Кметь О.Г. Роль модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетама при когнітивних порушеннях у щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера. Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України (13-15 травня 2020, Одеса). С. 102–103.

[463] Кметь О.Г. Фармакологічна корекція карбацетамом когнітивних

порушень при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. Матеріали 102-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (8, 10, 15 лютого 2021, Чернівці). С. 379.

[464] Кметь О.Г. Терапевтична корекція карбацетамом когнітивних порушень у щурів з експериментальною скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XIII науково-практичної INTERNET-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (21 травня 2021, Харків). С. 144–146.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА ГІПОКАМПА ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ МОДУЛЯТОРА ГАМК-РЕЦЕПТОРІВ ТА ІНГІБІТОРА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЙ

У попередньому розділі нами вивчено зміни функціонального стану ЦНС за умов нейродегенеративних процесів різного генезу та під дією досліджуваних лікарських засобів. Для остаточної верифікації наявності даних змін проведено морфологічне дослідження кори головного мозку та гіпокампу щурів [414, 465 – 470]. Обрані структури найбільш вразливі при нейродегенеративних процесах, оскільки є центрами консолідації пам'яті та мнестичних процесів [471, 472]. З літературних джерел відомо [473], що типовою морфологічною ознакою нейродегенеративних змін головного мозку, зокрема індукованою скополаміном є накопичення в корі головного мозку і підкірковій сірій речовині патологічного білка β -амілоїду (сенільні бляшки), який має нейротоксичні властивості. Він запускає складний каскад патологічних реакцій на клітинному рівні, результатом якого стає фосфорилювання одного з білків внутрішньої нейрональної мембрани – тау-протеїну. Внутрішньоклітинні включення, які містять гіперфосфорильовані молекули тау-протеїну (нейрофібрилярні сплетення), є другим морфологічним маркером даної патології.

Водночас підвищений рівень цукру в крові сприяє неферментативному гліколізуванню білків, розвиток запальної реакції, як наслідок пошкоджувальний вплив на тканини власне головного мозку. Запалення, гліковані білки викликають нейродегенеративні зміни: наявність нейронів з ознаками каріопікнозу та зниження відсотку відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції. Тому на основі опрацьованої літератури нами здійснено морфологічне дослідження стану кори головного мозку та гіпокампа щурів, які висвітлені у цьому розділі.

4.1. Вивчення морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення карбацетаму за умов скополамін-індукованої нейродегенерації

Аналізуючи отримані результати бачимо, що у гістологічних препаратах контрольної групи щурів нейронів з ознаками каріопікнозу не виявлено: у корі (рис. 4.1.а, 4.1.б, 4.1.в) та гіпокампі (4.2.а, 4.2.б).

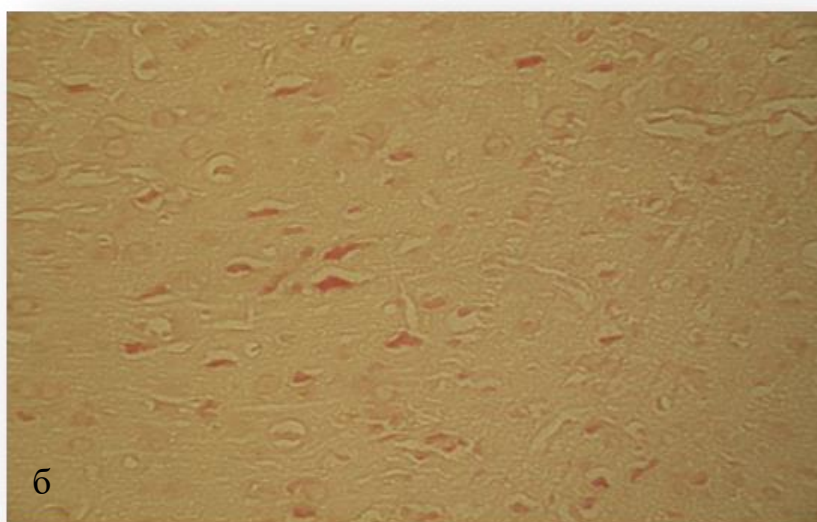
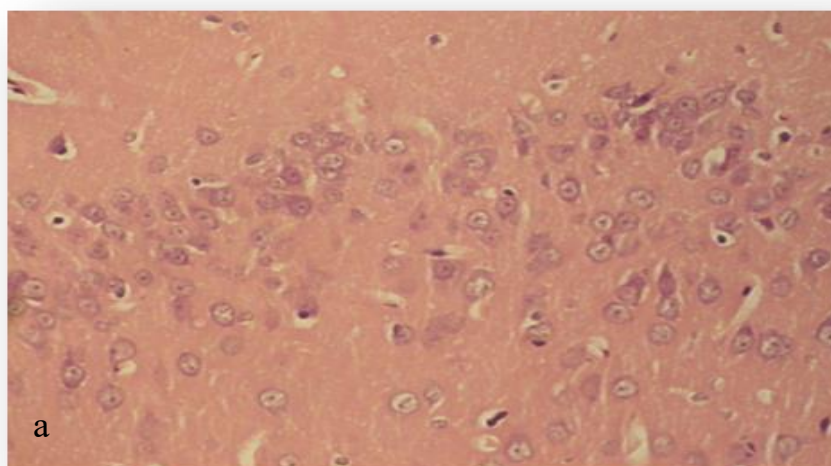


Рис.4.1. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$):
а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем.

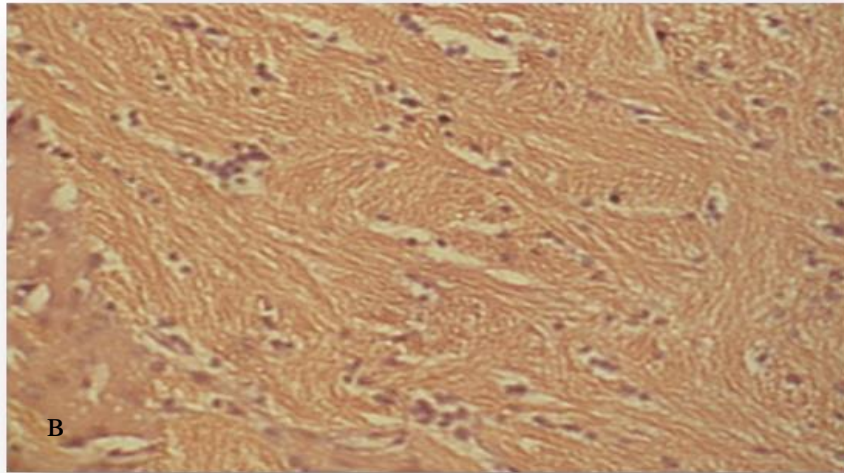


Рис.4.1.в. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$): конго червоний

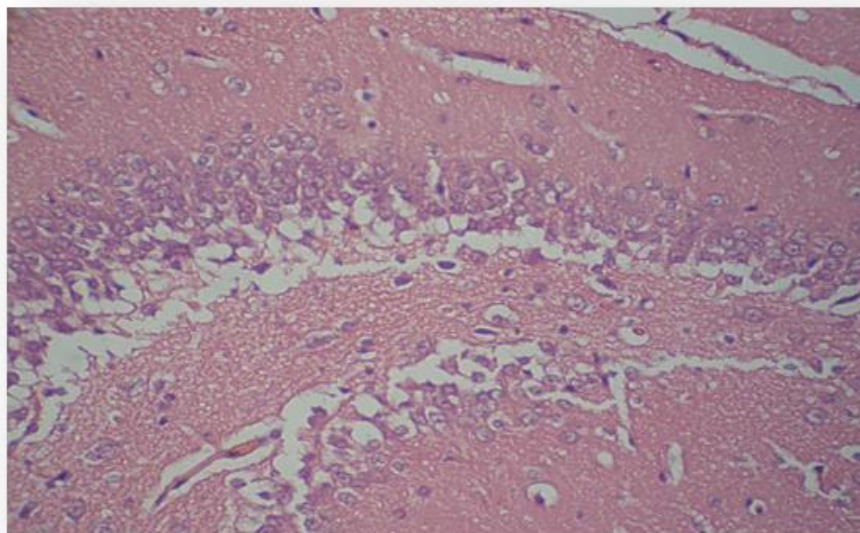


Рис.4.2.а. Гіпокамп контрольної групи щурів ($\times 400$): – гематоксилін-еозин.

На тлі скополамін-індукованої нейродегенерації порівняно з контрольними щурами відмічено нейрони з ознаками каріопікнозу (у $6,9 \pm 0,18\%$ - в корі головного мозку; у $7,2 \pm 0,19\%$ - в гіпокампі).

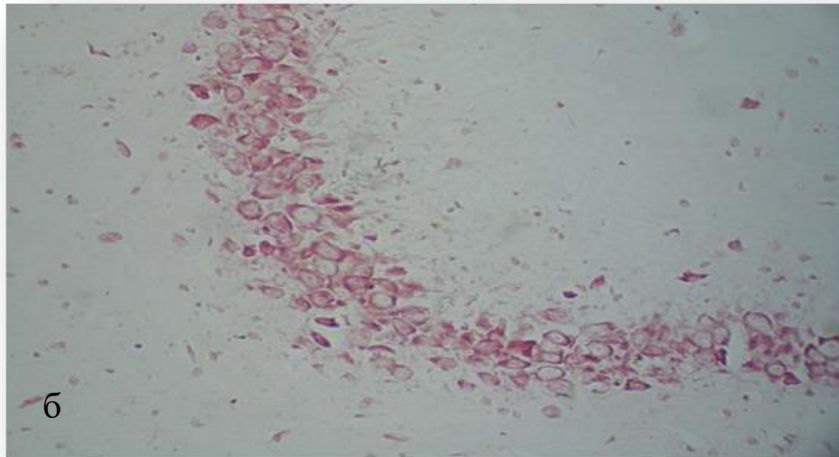


Рис.4.2.б. Гіпокамп контрольної групи щурів ($\times 400$): – нейтральний червоний за Ніслем.

Також мало місце зниження відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів у корі головного мозку та гіпокампі в 2 рази (4.3.б, 4.4.а, 4.4.б).

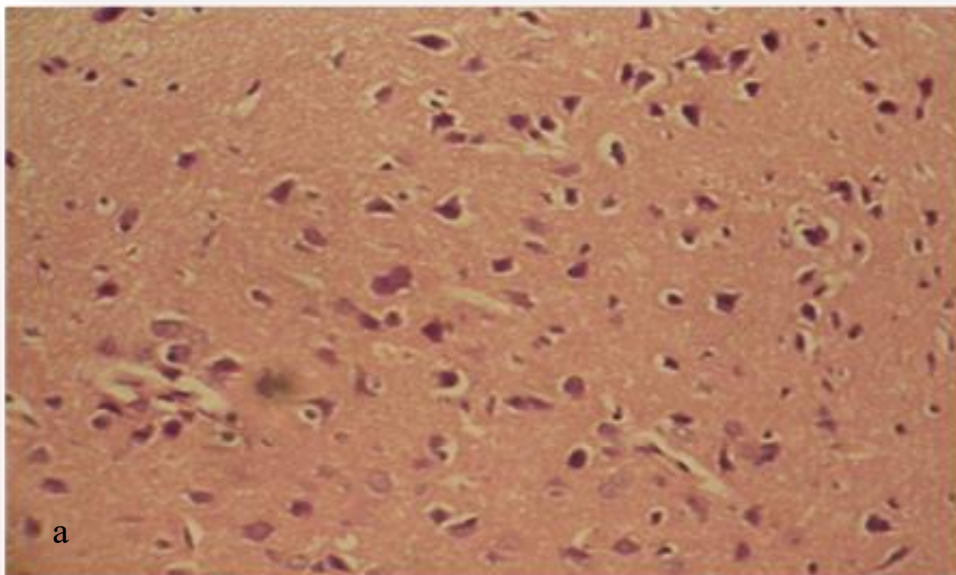


Рис.4.3.а. Кора головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($\times 400$): – гематоксилін-еозин.

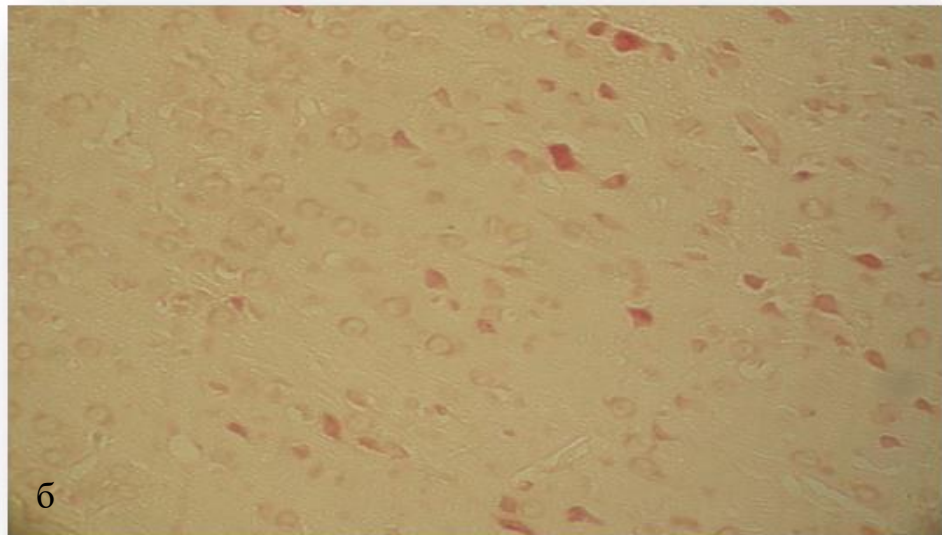


Рис.4.3.б. Кора головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($\times 400$): – нейтральний червоний за Ніслем.

Поряд – окремі дрібні кальцинати (рис. 4.4.). У білій речовині зустрічаються бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення гомогенної або волокнистої будови різних розмірів.

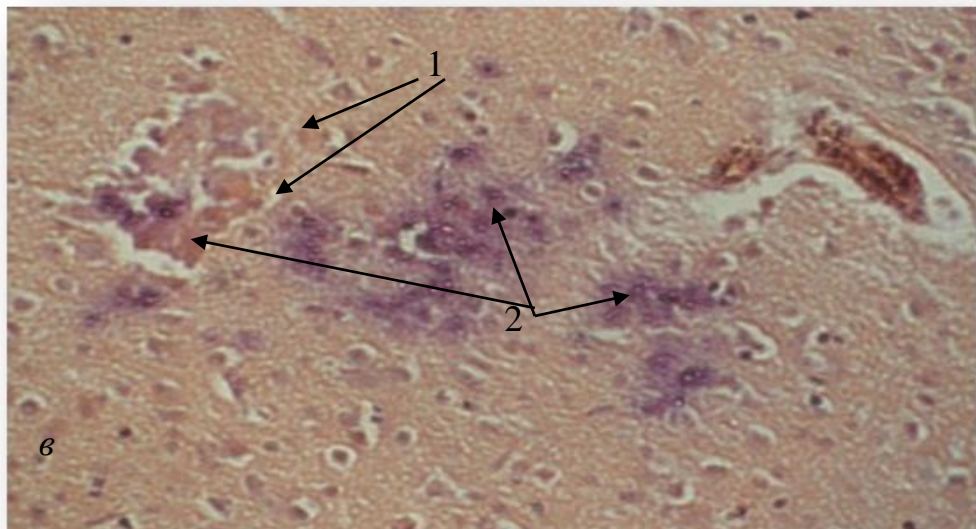


Рис.4.4. Кора головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($\times 400$): конго червоний.

1 - бляшкоподібні утворення; 2 - дрібні кальцинати.

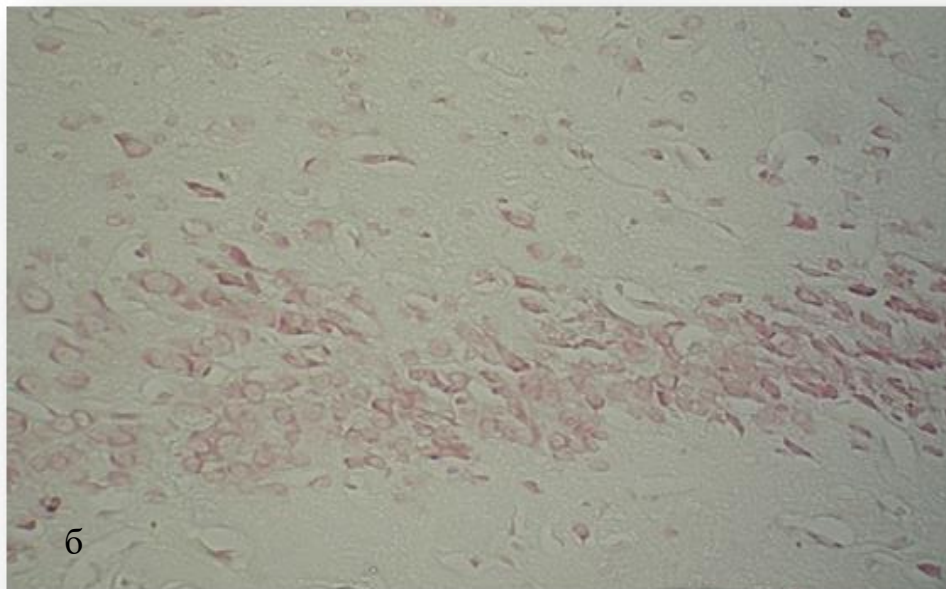
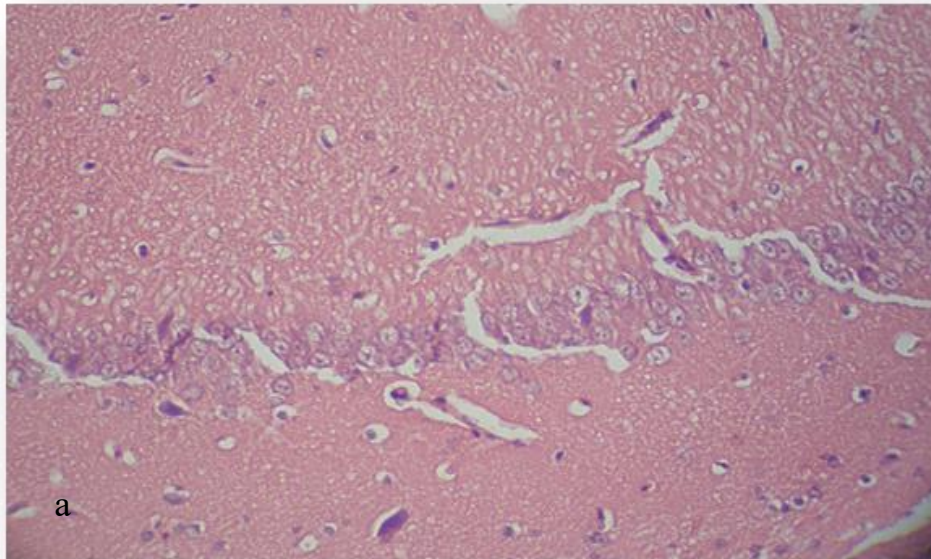


Рис. 4.5. Гіпокамп шурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем.

Після введення карбацетаму кількість клітин із каріопікнозом зменшилась приблизно в 2 рази у обох досліджуваних структурах, та

збільшилась відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів на 39,3 % у корі (рис. 4.6.а, 4.6.б) та на 40,7 % у гіпокампі (4.7.а, 4.7.б).

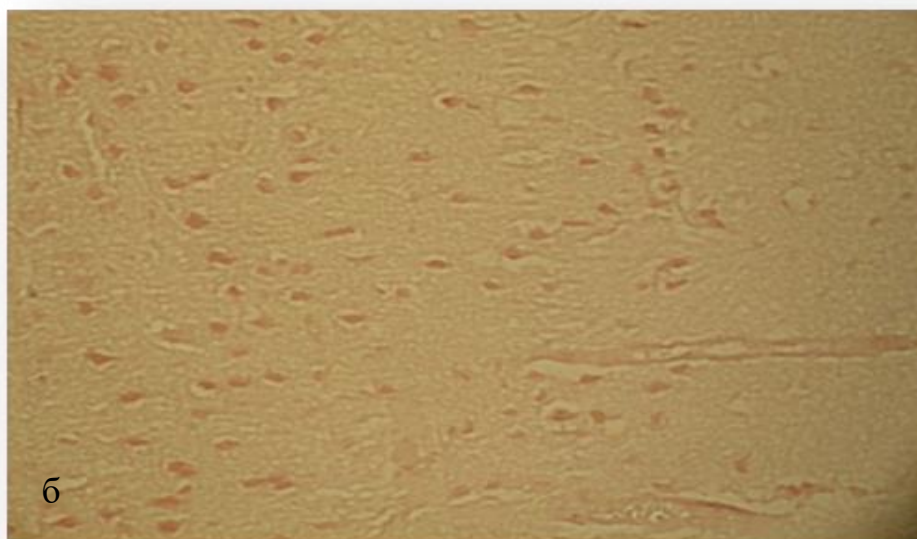
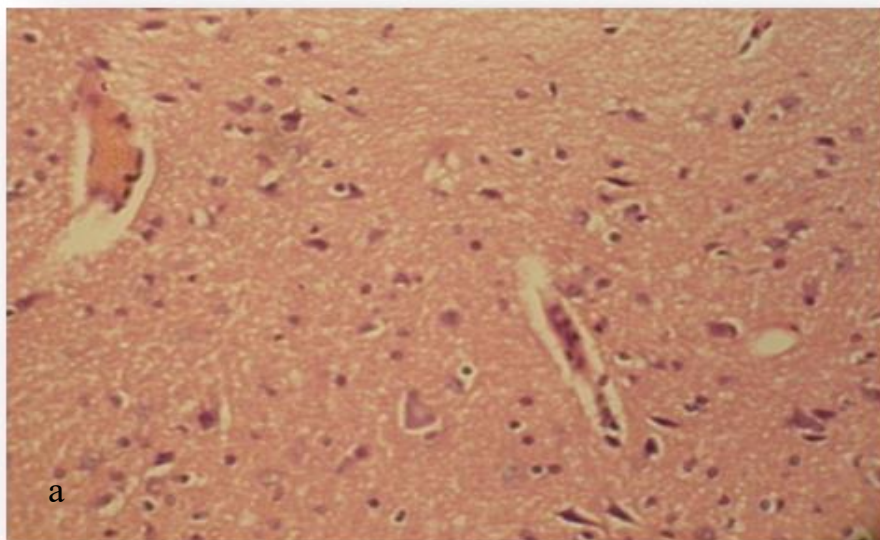


Рис.4.6. Кора головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією за умов введення карбацетама ($\times 400$):

а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем.

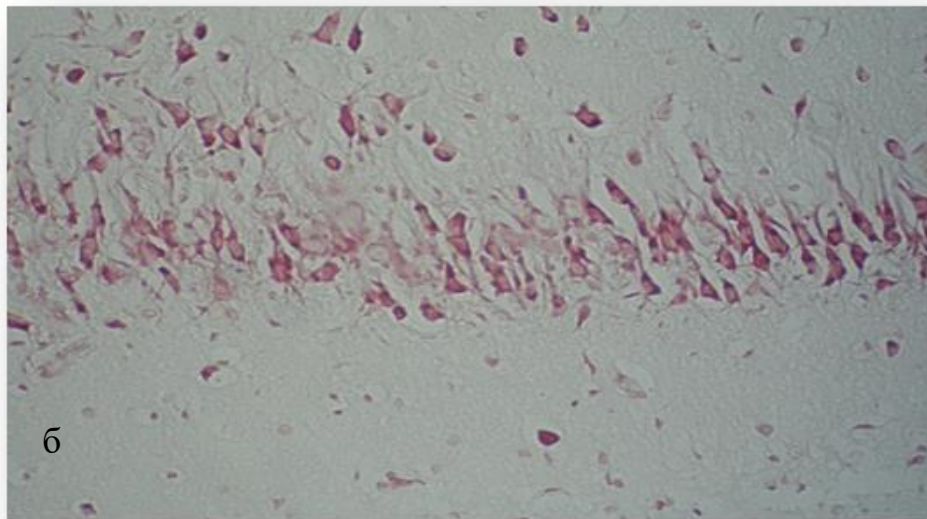
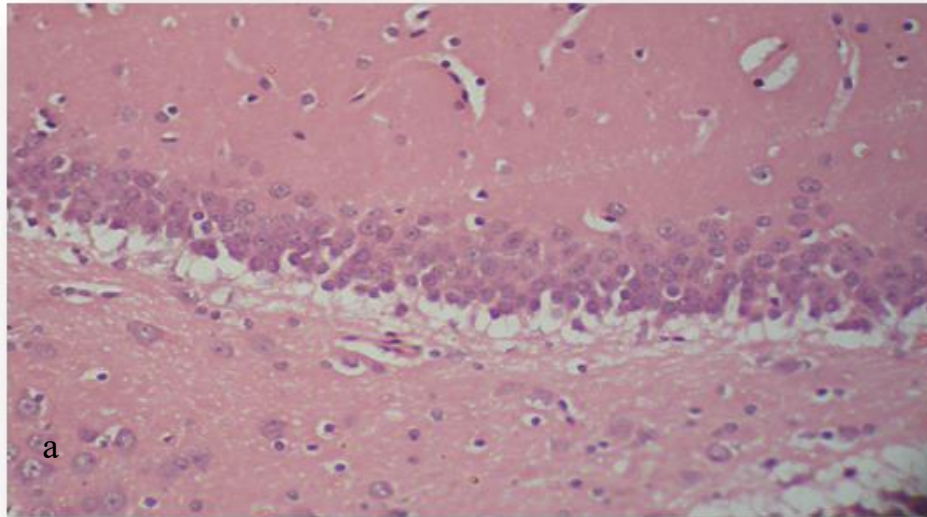


Рис. 4.7. Гіпокамп щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією за умов введення карбацетама ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем.

При цьому бляшкоподібні утворення залишалися (див. рис. 4.8.).

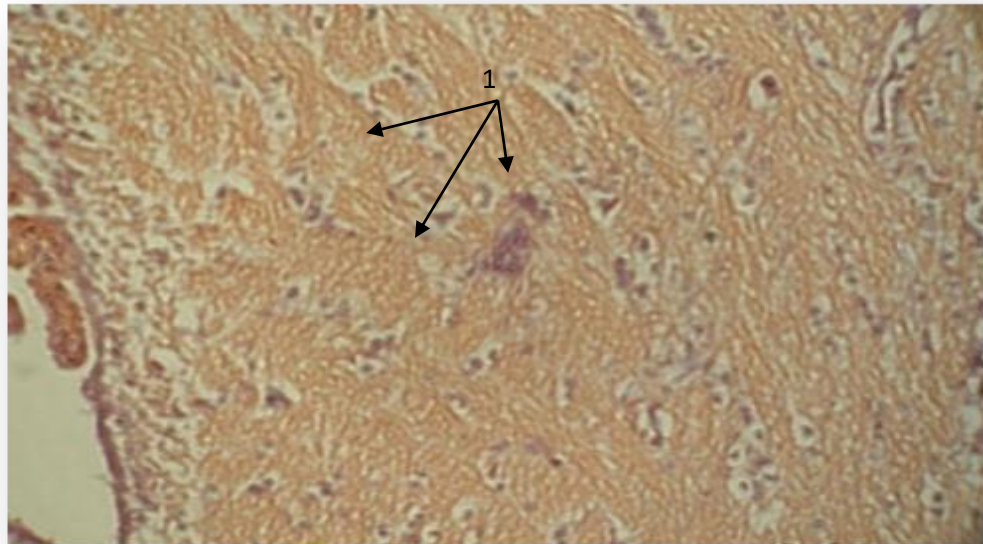


Рис.4.8. Кора головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією за умов введення карбацетама ($\times 400$): конго червоний.

1 - дрібні кальцинати.

Отже, результати дослідження морфологічного стану кори головного мозку та гіпокампу за умов пригнічення центральних холінергічних впливів скополаміном, засвідчують розвиток церебральної дегенерації. Під впливом карбацетаму зменшується вираженість структурних змін кори головного мозку та гіпокампу. Отримані результати вказують на здатність карбацетаму пригнічувати розвиток нейродегенерації при скополамін-індукованому пошкодженні головного мозку.

4.2. Вивчення морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення еналаприлу за умов скополамін-індукованої нейродегенерації

Результати морфологічного дослідження показали, що у гістологічних препаратах кори ГМ та гіпокампа контрольної групи щурів нейронів з ознаками каріопікнозу не виявлено. Показник відносної густини забарвлення

тигроїдної субстанції нейронів у корі ГМ становив $0,214 \pm 0,001$ (рис. 4.9.а, 4.9.б).

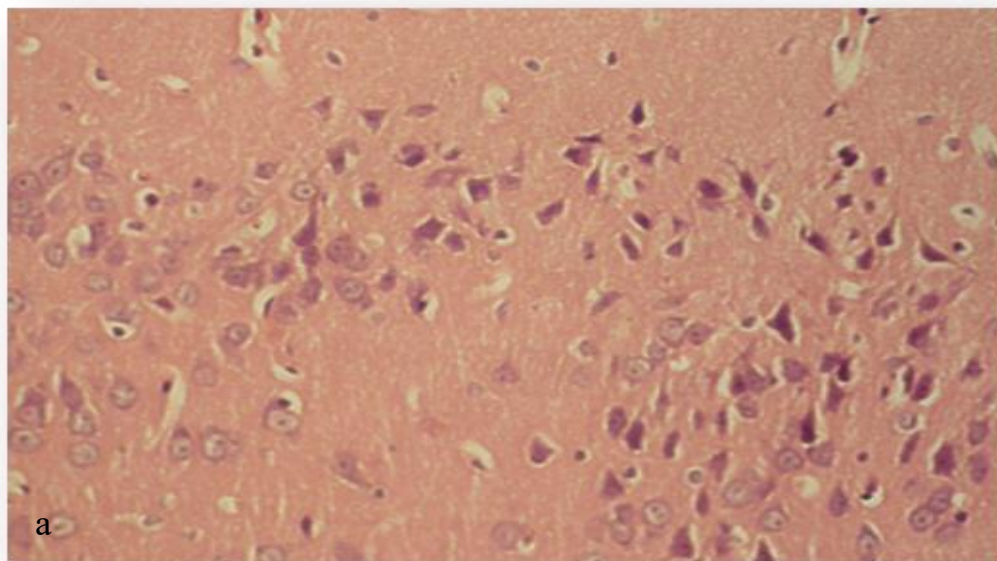


Рис.4.9.а. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$): гематоксилін-еозин.

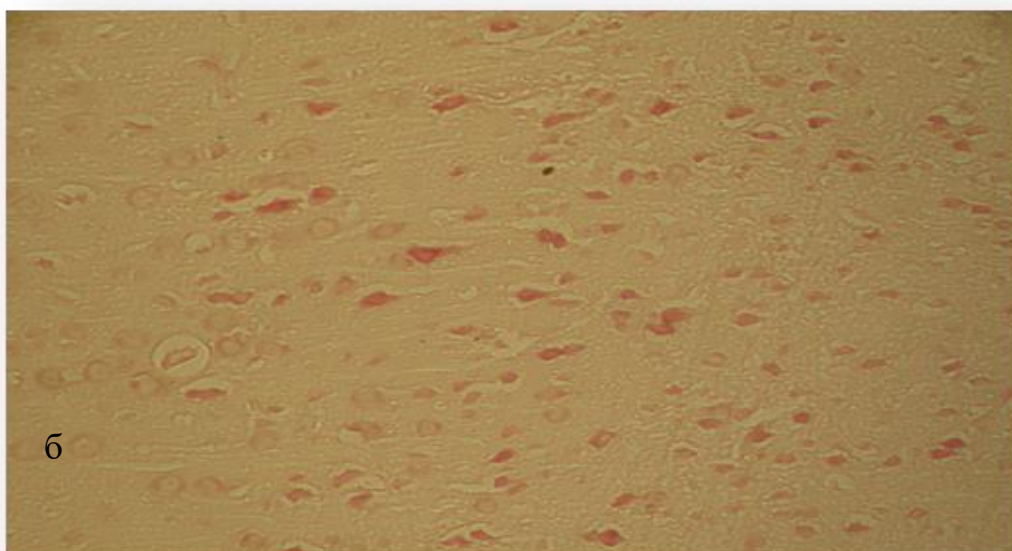


Рис.4.9.б. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$): нейтральний червоний за Ніслем.

При цьому показник відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів у гіпокампі становив $0,219 \pm 0,001$ (див рис. 4.2.a, 4.2.b).

На тлі нейродегенерації, індукованої скополаміном, виявлені нейрони з ознаками каріопікнозу порівняно з контрольними щурами ($6,9 \pm 0,18\%$ – в корі головного мозку; $7,2 \pm 0,19\%$ – в гіпокампі). Крім того, відносна густина забарвлення тироїдної субстанції нейрону в корі головного мозку та гіпокампі зменшилась удвічі (рис. 4.10.a, 4.10.b, 4.11.a, 4.11.b).

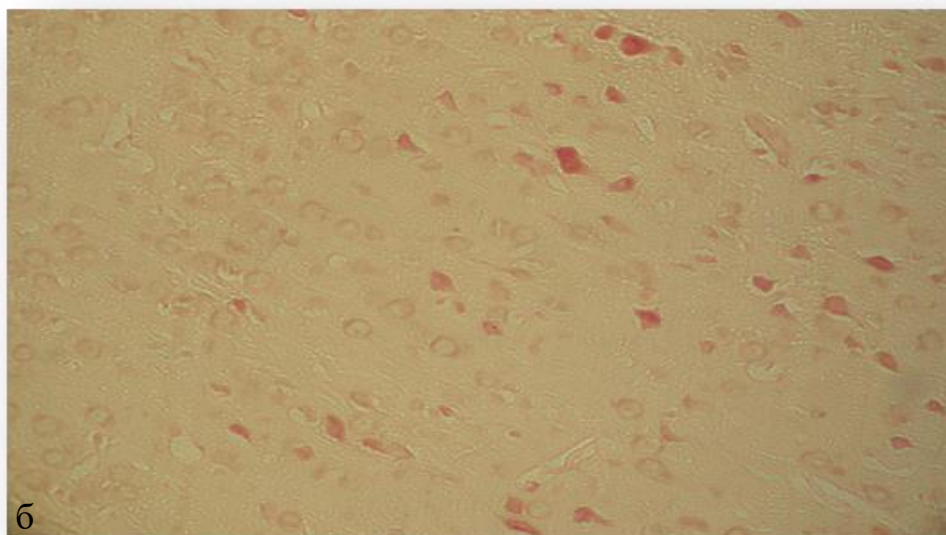
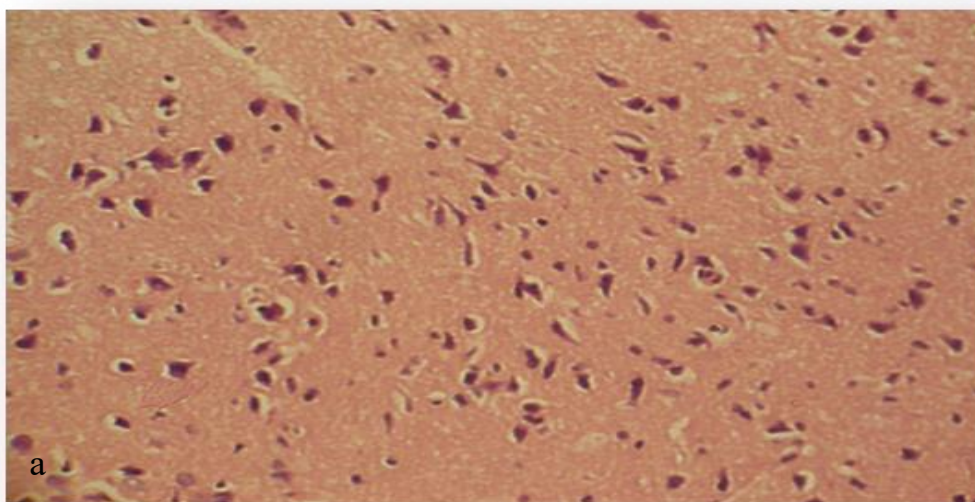


Рис.4.10. Кора головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем.

У білій речовині бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення гомогенної або волокнистої будови різних розмірів. Поряд – окремі дрібні кальцинати.

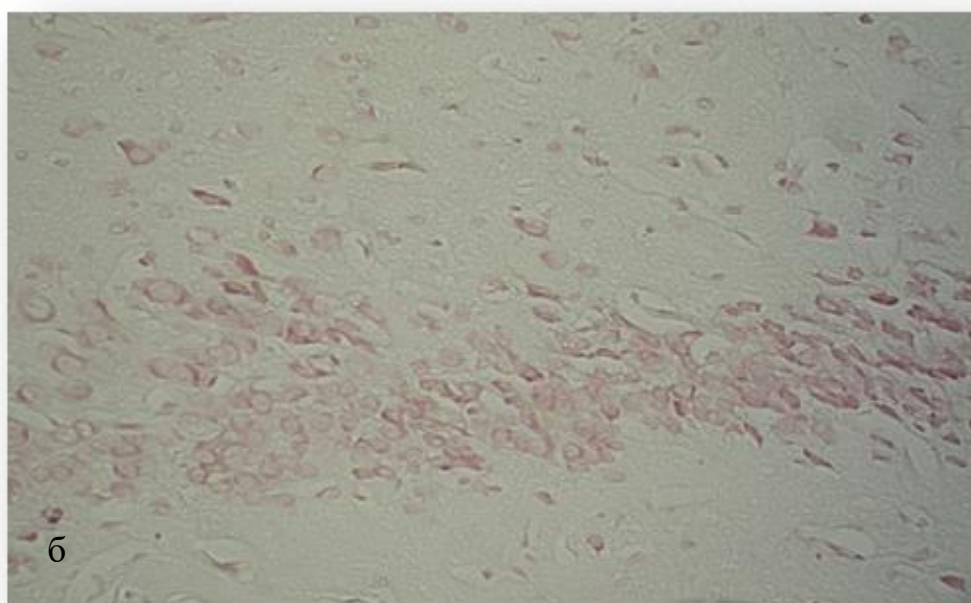
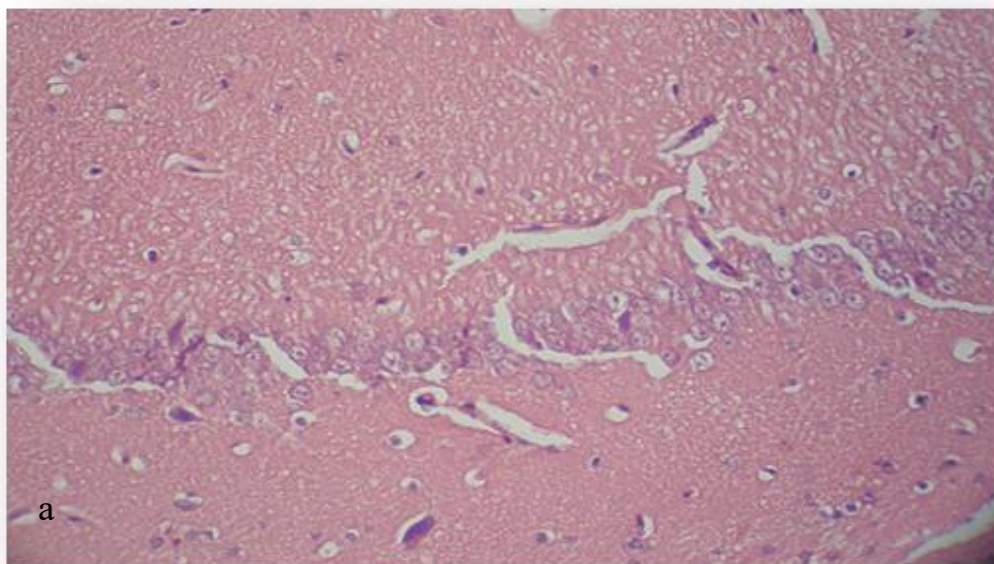


Рис.4.11. Гіпокамп щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем.

Після введення еналаприлу кількість клітин з каріопікнозом зменшилося у 1,8 раза в корі головного мозку та в 1,7 раза в гіпокампі, а відносна щільність нейрональної речовини зросла на 33,6% та 37% відповідно (рис. 4.12.а, 4.12.б, 4.13.а, 4.13.б). При цьому кількість бляшкоподібних утворень не зменшувалась.

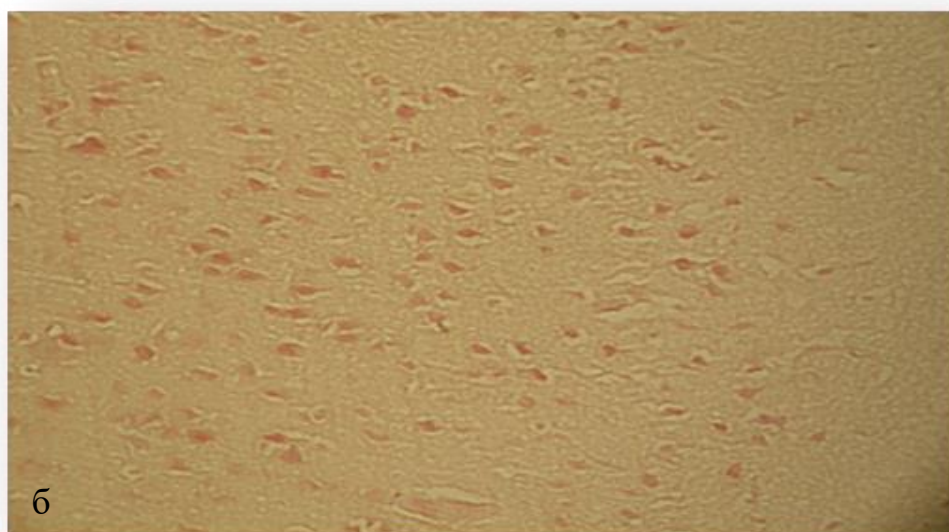
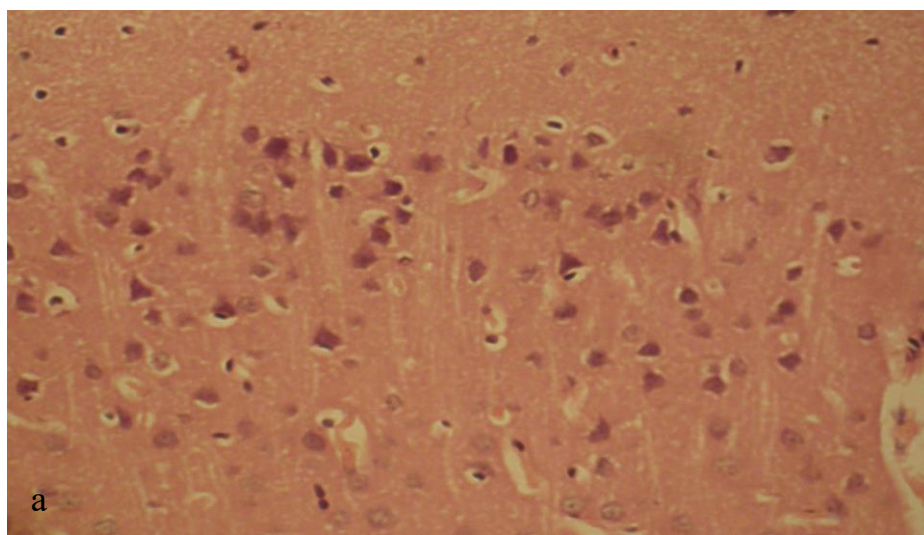


Рис.4.12. Кора головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією за умов введення еналаприлу ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем.

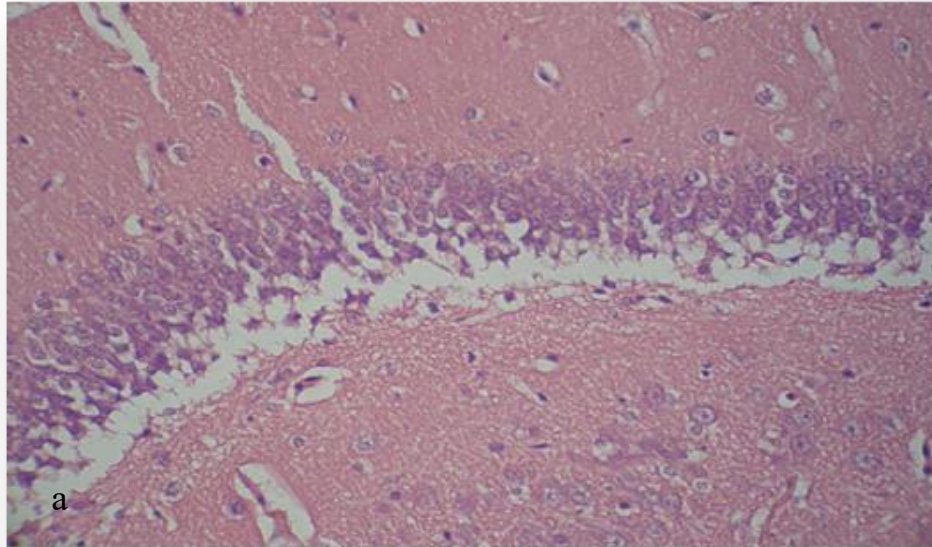


Рис. 4.13.а. Гіпокамп щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією за умов введення еналаприлу ($\times 400$): гематоксилін-еозин.

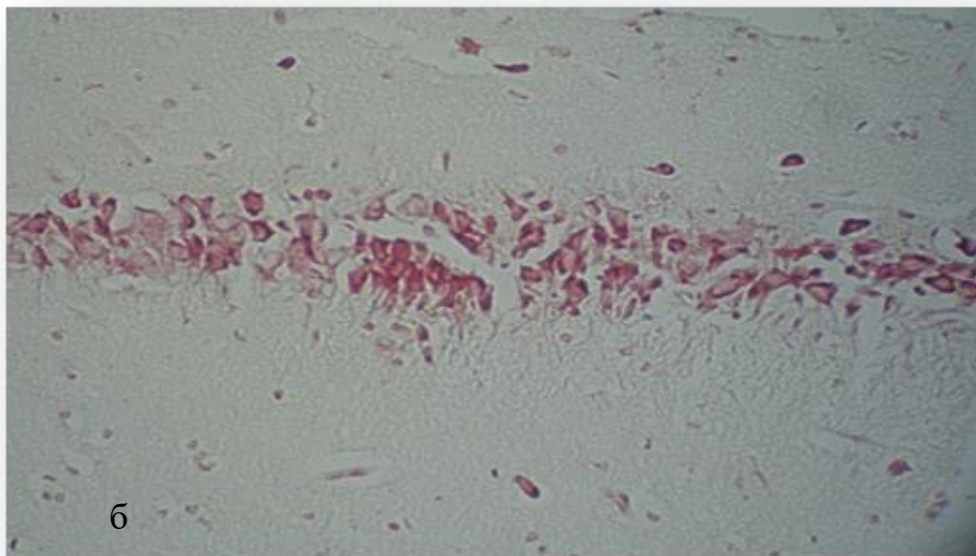


Рис. 4.13.б. Гіпокамп щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією за умов введення еналаприлу ($\times 400$): нейтральний червоний за Ніслем

Таким чином, результати морфологічного дослідження у корі головного мозку та гіпокампі в умовах інгібування центрального холінергічних

рецепторів, свідчать про розвиток церебральної дегенерації. Після введення еналаприлу зменшується вираженість структурних змін досліджуваних структур головного мозку.

Отримані морфологічні дані стосовно впливу терапії еналаприлу на динаміку деструктивних змін у мозку при експериментальній нейродегенерації свідчать, що еналаприл володіє нейропротекторними властивостями в умовах цього патологічного стану.

4.3. Вивчення морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення карбацетаму за умов нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

У гістологічних препаратах кори ГМ та гіпокампа контрольної групи щурів не виявлено нейронів з ознаками каріопікнозу. Відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів у корі ГМ становила $0,214 \pm 0,0013$ (рис. 4.14.а, 4.14.б).

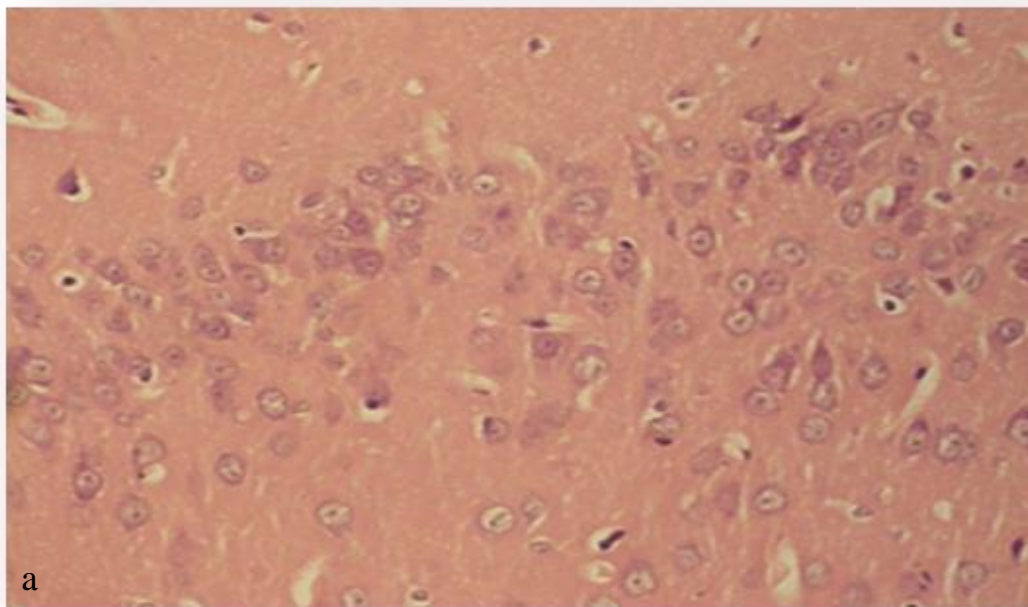


Рис.4.14.а. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$):
– гематоксилін-еозин.

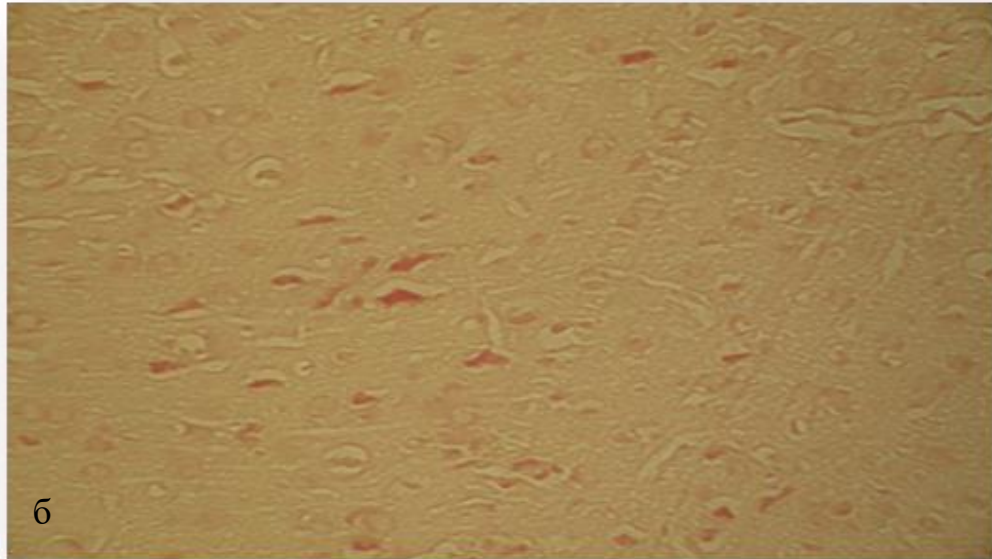


Рис.4.14.б. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$): – нейтральний червоний за Ніслем.

Відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів у гіпокампі становила $0,219 \pm 0,0014$ (див.рис. 4.2.а, 4.2.б).

Порівняно з контрольною групою щурів на тлі нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу у корі ГМ виявлено відсоток нейрони з ознаками каріопікнозу кількістю $4,2 \pm 0,15$ (рис. 4.15а),

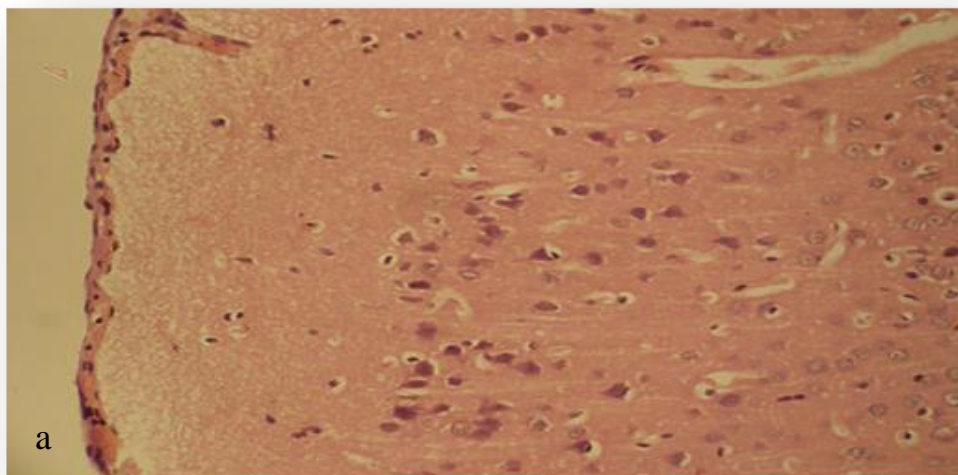


Рис.4.15.а. Кора головного мозку щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу ($\times 400$): гематоксилін-еозин.

відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів – $0,115 \pm 0,0010$ (рис. 4.15.б), що вказує на розвиток нейродегенеративних змін.

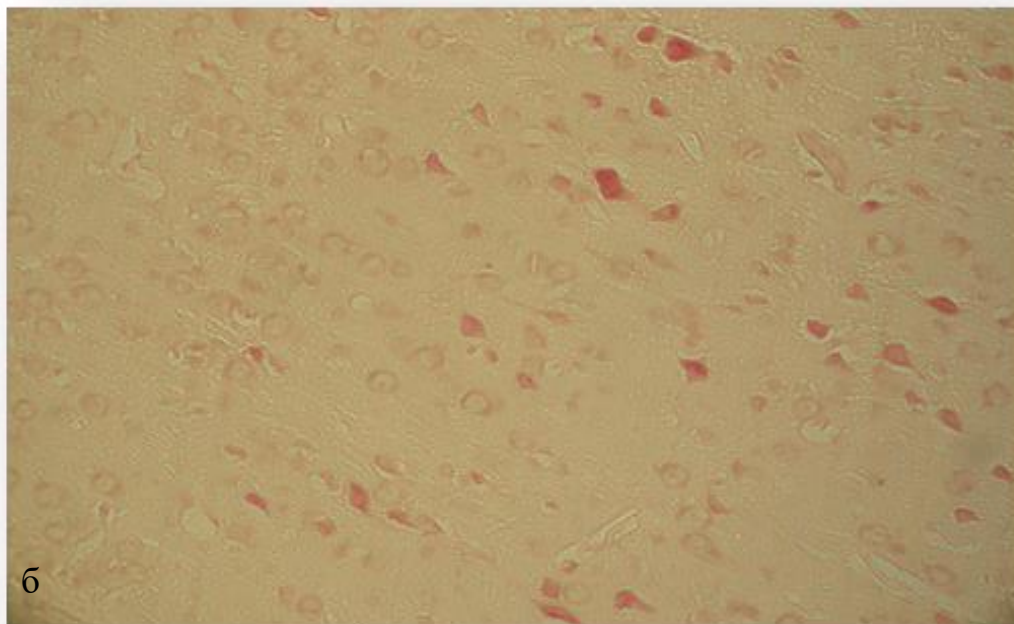


Рис.4.15.б. Кора головного мозку щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу ($\times 400$): нейтральний червоний за Ніслем.

Морфологічна картина гіпокампа щурів із модельною патологією подібна до структурних змін у корі ГМ. Так, відсоток нейронів з ознаками каріопікнозу становив $4,8 \pm 0,16$ (рис. 4.16.а), відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів – $0,119 \pm 0,0011$ (рис. 4.16.б).

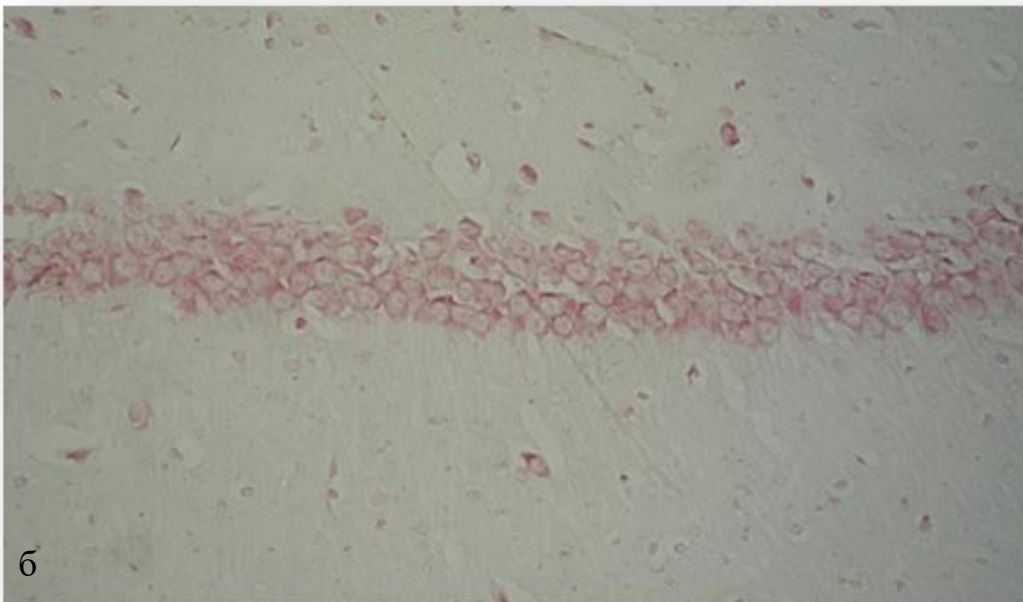
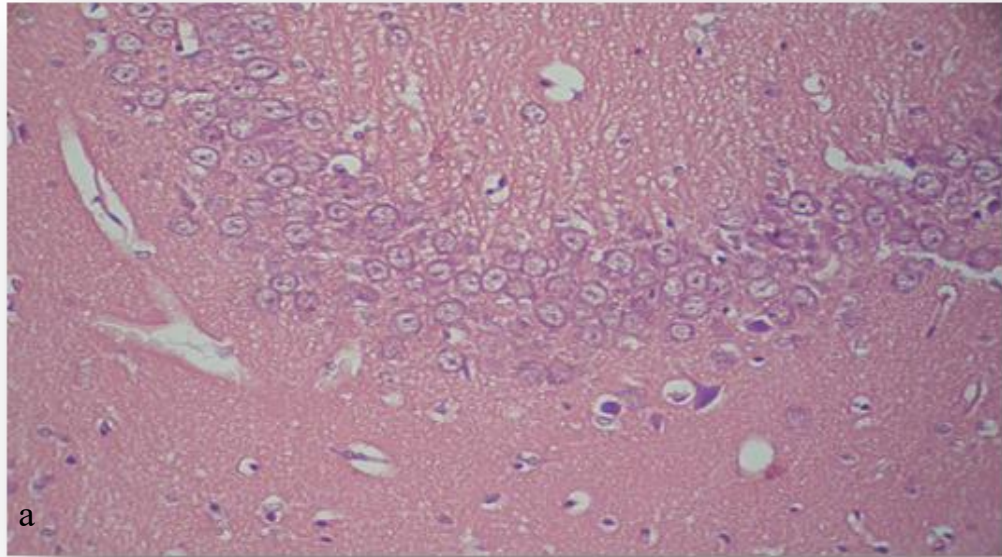


Рис.4.16.б. Гіпокамп щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин; б – нейтральний червоний за Ніслем.

Після введення карбацетаму в корі ГМ відсоток клітин із каріопікнозом зменшився до $3,4 \pm 0,15$ (рис. 4.17а), відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів збільшилась до $0,129 \pm 0,0016$ (рис. 4.17.б).

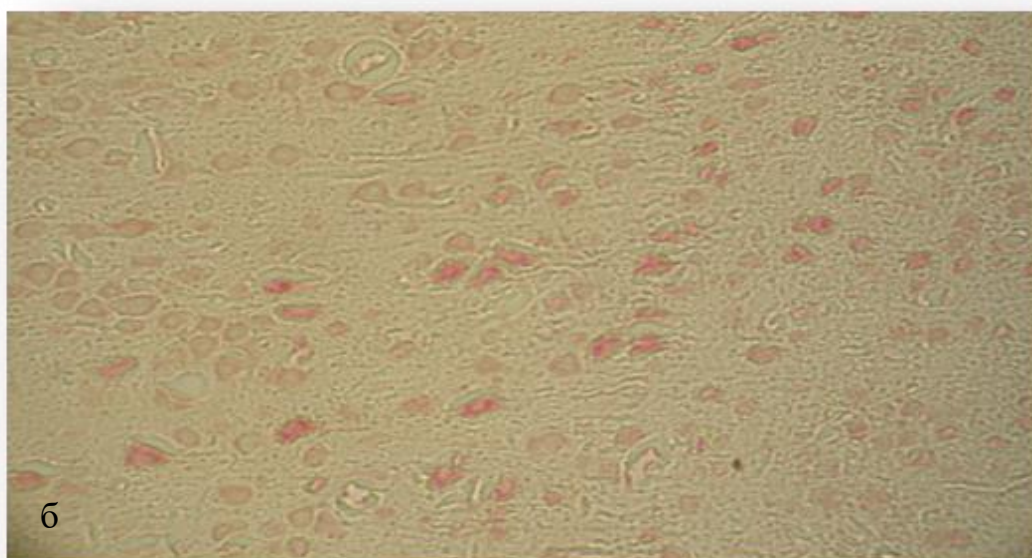
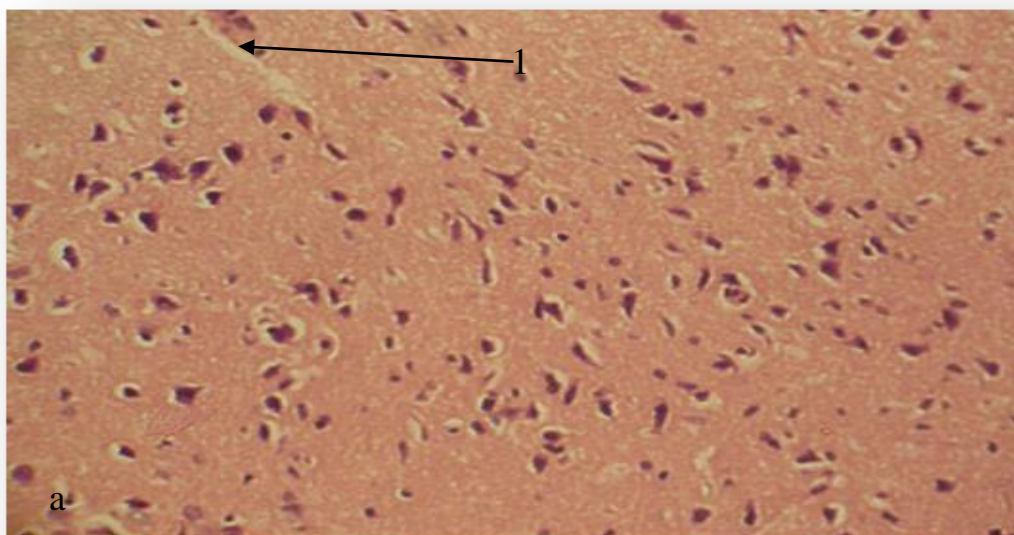


Рис.4.17. Кора головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення карбацетаму ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин; б – нейтральний червоний за Ніслем. 1 -денудація інтими.

Після курсового введення карбацетаму відсоток клітин із каріопікнозом зменшився до $3,6 \pm 0,14$ (рис. 4.18.а), та збільшилась відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів до $0,133 \pm 0,0017$ (рис. 4.18.б).

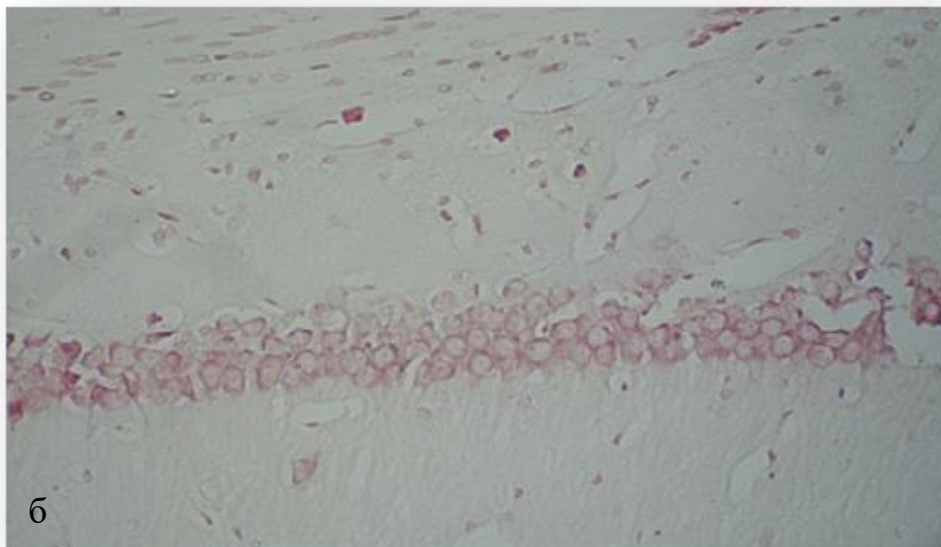


Рис.4.18. Гіпокамп шурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення карбацетаму ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин, б – нейтральний червоний за Ніслем. 1 -денудація судин.

У гістопрепаратах обох досліджуваних структур шурів із ЦД 2 типу виявлено ознаки часткової денудації судин (оголення інтими судин).

Отже, за умов нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу морфологічно виявлено зростання відсотка нейронів з ознаками каріопікнозу та зниження

відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів що є одним із ознак пошкодження нейронів.

Після 14-денного введення карбацетаму покращується морфологічна картина кори головного мозку та гіпокампа, що свідчить про протективний вплив ендogenous модулятора ГАМК-ергічних рецепторів карбацетаму за умов розвитку центральної нейродегенерації, індукованої ЦД 2 типу.

4.4. Вивчення морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі щурів після введення еналаприлу за умов нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

Результати морфологічного дослідження показали, що у гістологічних препаратах кори головного мозку та гіпокампа контрольної групи щурів нейронів з ознаками каріопікнозу не виявлено. Показник відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів у корі ГМ становив $0,21 \pm 0,001$, а у гіпокампі – $0,22 \pm 0,001$ (рис 4.19.а, 4.19.б, див рис. 4.2.а, 4.2.б).

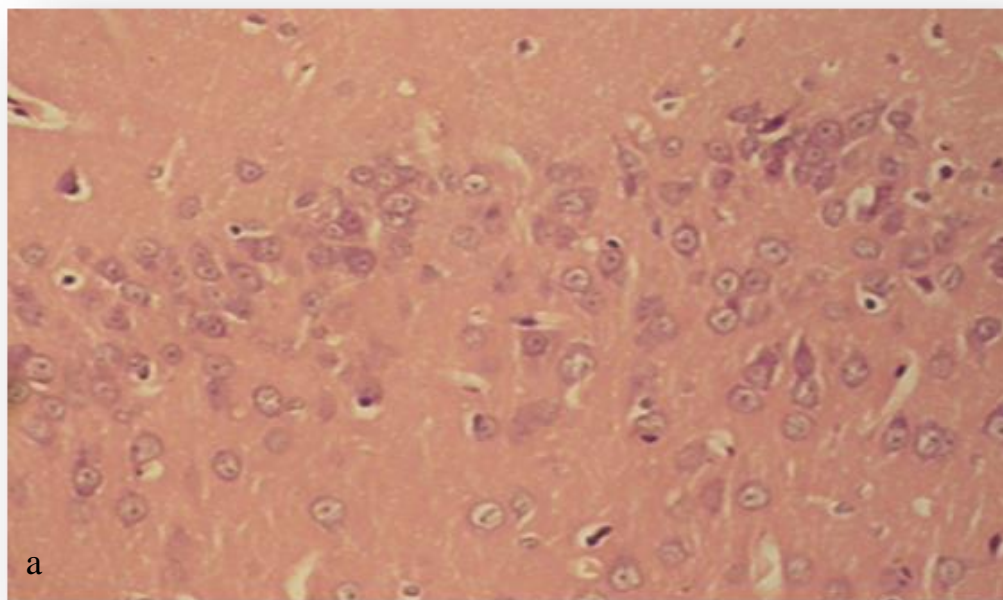


Рис.4.19.а. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$): гематоксилін-еозин.

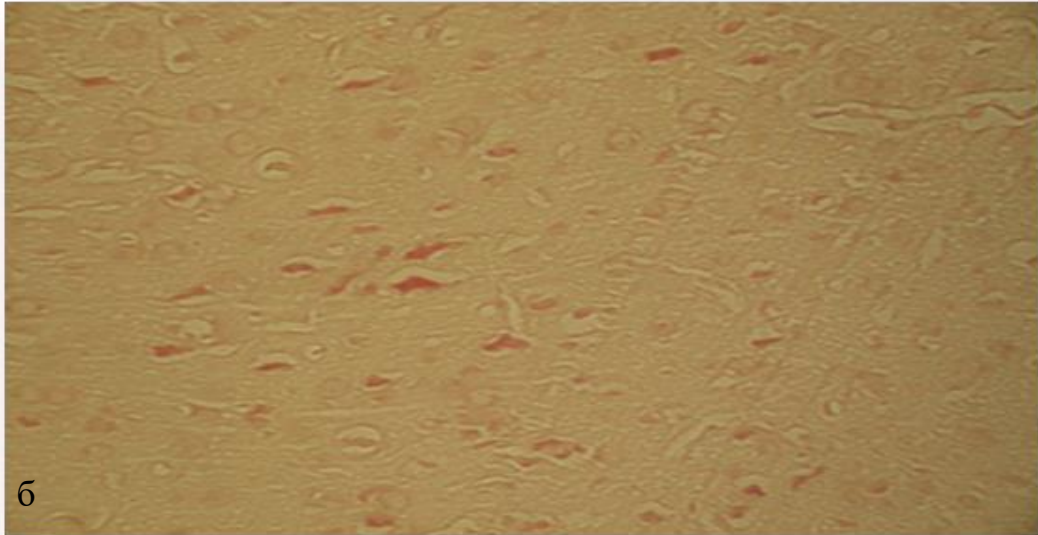


Рис.4.19.б. Кора головного мозку контрольної групи щурів ($\times 400$): нейтральний червоний за Ніслем.

Порівняно з контрольною групою на тлі нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу в корі головного мозку виявлено відсоток нейронів з ознаками каріопікнозу кількістю $4,2 \pm 0,15$ (рис. 4.20.а), відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів становила $0,12 \pm 0,001$ (рис. 4.20.б).

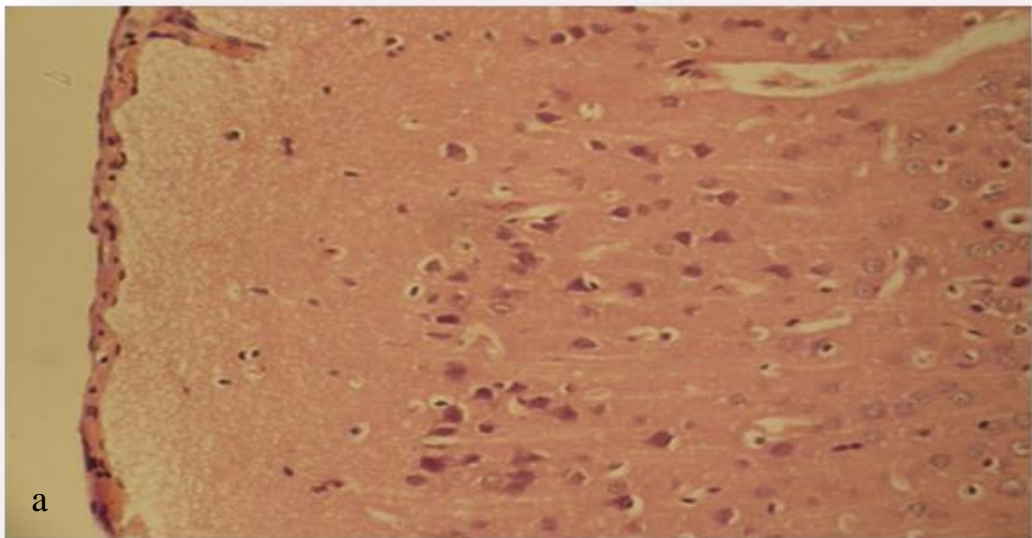


Рис.4.20.а. Кора головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу ($\times 400$): гематоксилін-еозин.

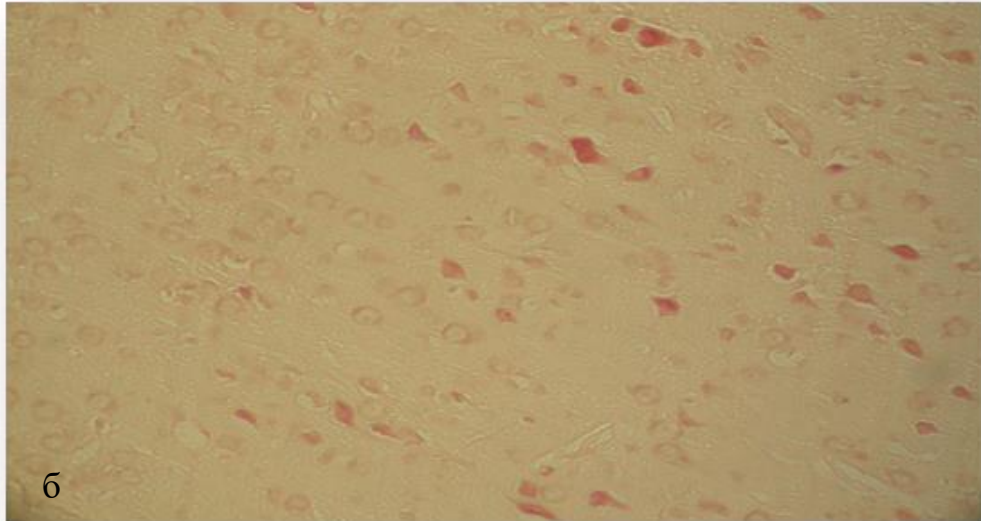


Рис.4.20.б. Кора головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу ($\times 400$): нейтральний червоний за Ніслем.

Морфологічна картина гіпокампа щурів із модельною патологією була подібна до структурних змін у корі головного мозку. Так, відсоток нейронів з ознаками каріопікнозу становив $4,8 \pm 0,16$ (рис. 4.21.а), відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів – $0,12 \pm 0,001$ (рис. 4.21.б).

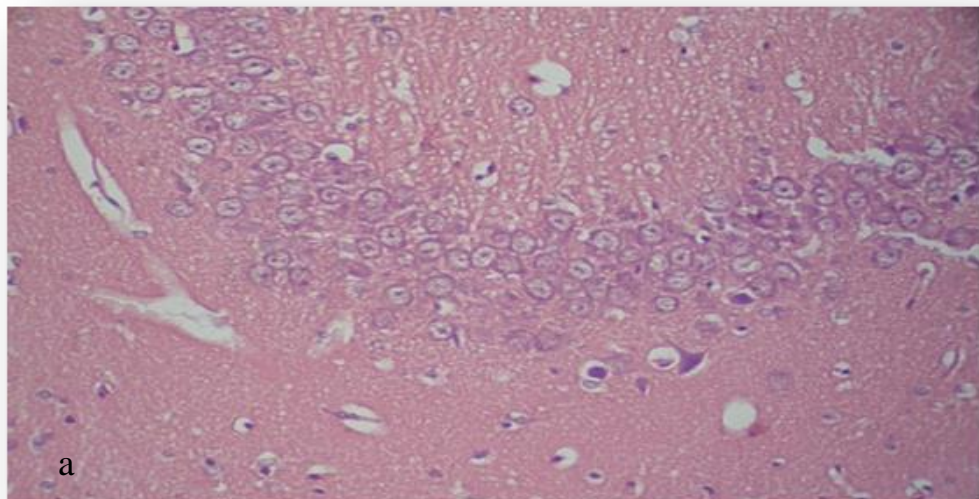


Рис.4.21.а. Гіпокамп щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу ($\times 400$): гематоксилін-еозин.

Отримані результати вказують на розвиток нейродегенеративних змін у досліджуваних структурах. Також у гістопрепаратах кори головного мозку і гіпокампа щурів з нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу виявлено ознаки часткової денудації судин.

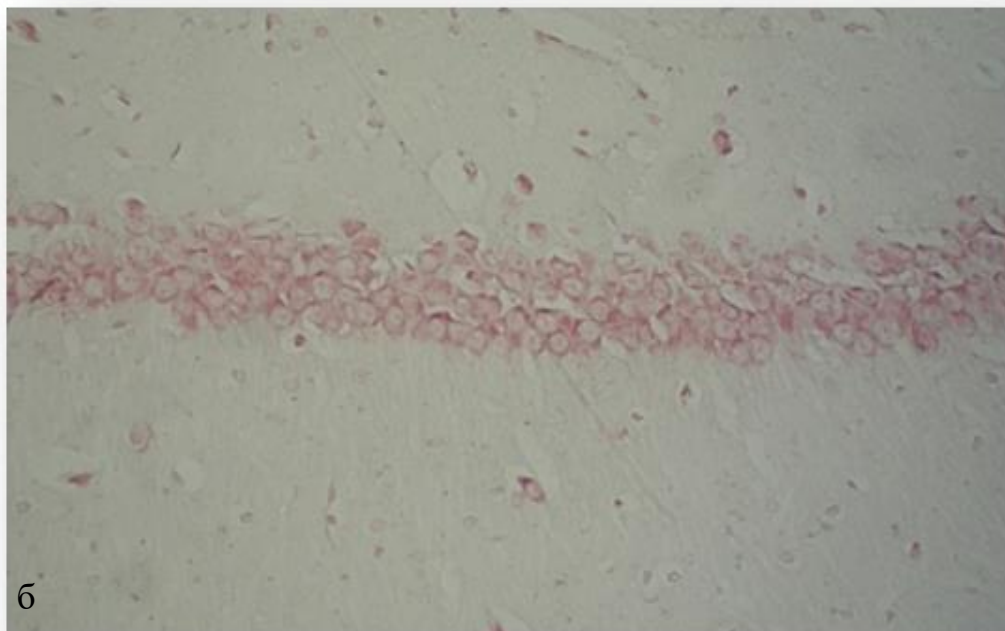


Рис.4.21.б. Гіпокамп щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу ($\times 400$): нейтральний червоний за Ніслем.

Після курсового введення еналаприлу в корі головного мозку та гіпокампі відсоток клітин із каріопікнозом зменшився до $3,5 \pm 0,16$ (рис. 4.22а) та $3,9 \pm 0,16$ (рис. 4.23.а), відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів збільшилась до $0,12 \pm 0,001$ (рис. 4.22.б) та $0,12 \pm 0,001$ (рис. 4.23.б) відповідно.

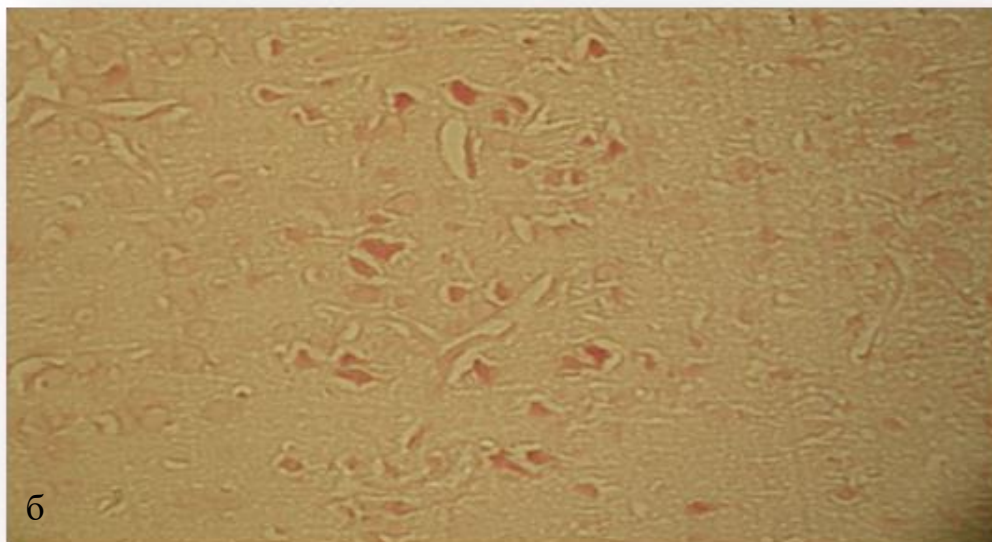
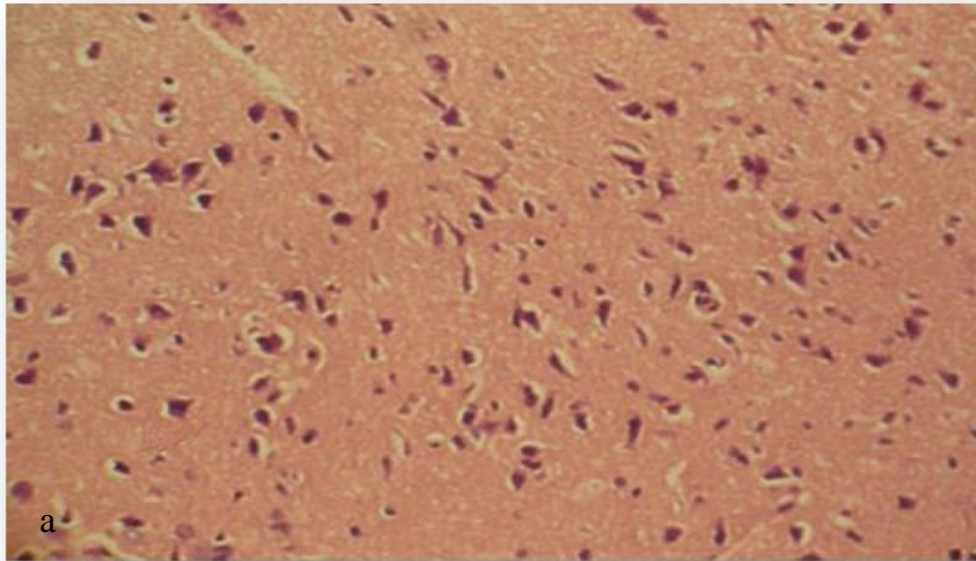


Рис.4.22. Кора головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення еналаприлу ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин; б – нейтральний червоний за Ніслем.

Під впливом еналаприлу у щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу морфологічна картина кори головного мозку та гіпокампа характеризується зменшенням клітин із каріопікнозом та

збільшенням відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, за відсутності ознак денудації судин, що свідчить про позитивну перебудову структури нейроцитів.

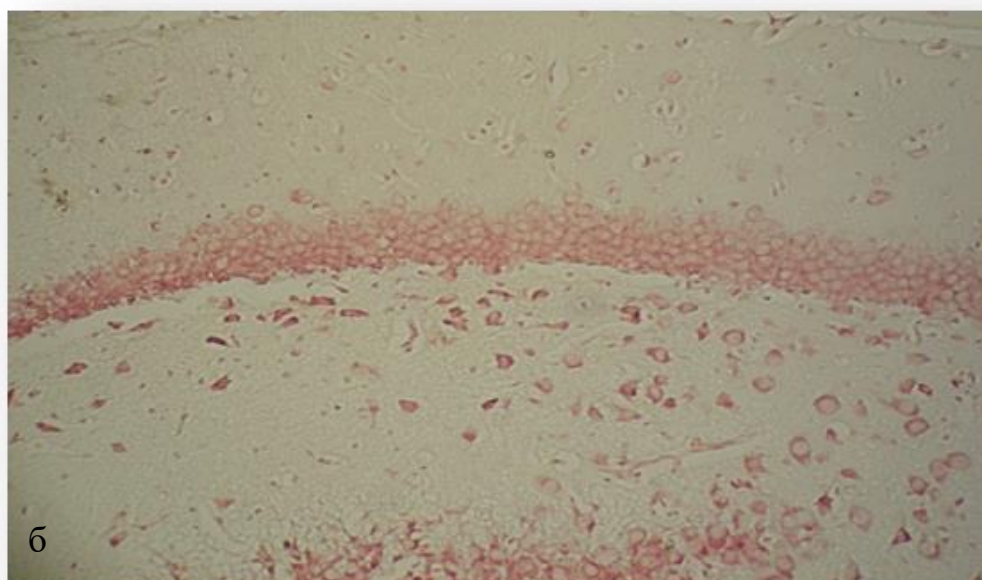
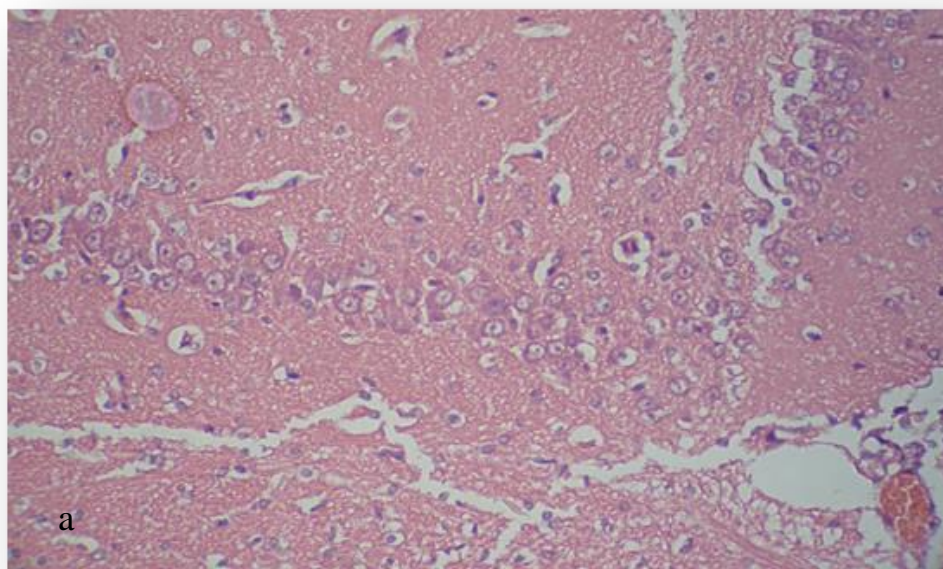


Рис.4.23. Гіпокамп щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення еналаприлу ($\times 400$): а – гематоксилін-еозин; б – нейтральний червоний за Ніслем.

Проведене дослідження демонструє протекторний вплив еналаприлу при центральній нейродегенерації, спричиненої цукровим діабетом 2 типу, одним із ймовірних механізмів якого є зменшення пероксидного окиснення білків у корі головного мозку та гіпокампі щурів, що пригнічує процеси деструктуризації нейроцитів.

Отримані дані дозволяють зробити такі проміжні висновки:

1. Морфологічна картина кори головного мозку та гіпокампа щурів із модельними патологіями характеризується збільшенням кількості клітин із каріопікнозом та зниженням відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів. Водночас, при скополамін-індукованій нейродегенерації у білій речовині бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення гомогенної або волокнистої будови різних розмірів, поряд окремі дрібні кальцинати; у щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу – часткова денудація судин.
2. Після 14-ти денного введення карбацетаму у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі зменшується кількість клітин із каріопікнозом та збільшується відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, при збереженні кількості бляшкоподібних утворень та за відсутності ознак денудації судин, що свідчить про пригнічення прогресування церебральних нейродеструктивних процесів.
3. Під впливом еналаприлу у щурів модельними нейродегенераціями морфологічна картина кори головного мозку та гіпокампа характеризується зменшенням клітин із каріопікнозом та збільшенням відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, при збереженні бляшкоподібних утворень, за відсутності ознак денудації, що свідчить про позитивну перебудову структури нейроцитів.

За результатами дослідження опубліковано наступні роботи:

[423] Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С. Стан глутатіонового ланцюга антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку після введення карбацетаму. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018. Т. 61, № 6. С. 20–27.

[465] Kmet O.G., Filipets N.D., Davydenko I.S., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vepriuk Y.M. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. Pharmacology on Line. 2019. Vol. 1. P. 36–42.

[414] Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Кметь Т.І. Експериментальне моделювання цукрового діабету 2 типу. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. № 1. С. 59–64.

[466] Kmet O.G., Filipets N.D., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Protein peroxide oxidation in the cerebral cortex and the hippocampus of rats with type 2 diabetes mellitus, under carbacetam effect. Archives of the Balkan Medical Union. 2019. Vol. 54, № 3. P. 431–437.

[467] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of Enalapril on them. Wiedemosti Lekarski. 2020. № 10. P. 2114–2119.

[468] Kmet O., Filipets N., Kmet T., Andriychuk N., Vlasova K., Tymkul D. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus. Pol. Merkur. Lekarski. 2021. XLIX (290). P. 138–143.

[469] Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на гістоморфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали II всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (11–12 жовтня 2018, Дніпро). С. 71-72.

[470] Кметь О.Г. Морфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу під

впливом карбацетаму. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині" (24-25 жовтня 2019, Чернівці). С. 55–56.

РОЗДІЛ 5

СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СКОПОЛАМІН-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА КОРЕКЦІЇ КАРБАЦЕТАМОМ

Незалежно від причин розвитку нейродегенерації, патогенетичним компонентом загибелі клітин головного мозку є оксидативний стрес, збільшення рівня ендогенних чинників запалення тощо.

Останнім часом багато дослідників розглядають метаболічні, оксидативні та енергетичні порушення не тільки як наслідок, але і як одну з базових причин розвитку нейродегенеративної патології ЦНС. Незважаючи на те, що за причинами виникнення нейродегенеративні зміни можуть бути поліетіологічними, у них є цілий спектр спільних молекулярних і клітинних патофізіологічних процесів. Це – агрегація білка, глутаматна токсичність, кальцієвий, протеолітичний та окиснювальний стрес, нейрозапалення й мітохондріальна дисфункція.

Дослідження останніх років показують, що оксидативний стрес часто супроводжує процеси нейродегенеративних розладів у тварин і людини [474]. Його розглядають як важливий чинник патогенезу ХА і Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу, епілепсії та розсіяного склерозу [475]. Встановлення складної взаємодії між оксидативним стресом, оксидативним пошкодженням білків та системою антиоксидантного захисту організму дає можливість уточнити метаболічні шляхи розвитку патогенезу виникнення захворювань, дію фармакологічних препаратів та на основі цього запропонувати адекватну, науково обгрунтовану антиоксидантну терапію.

Відомо, що мітохондрія в нейроні є ключовою клітинною органелою, яка забезпечує належний рівень якості життя й функціонування нервової клітини. Слід зазначити, що мітохондріальна дисфункція при нейродегенеративних станах може мати як загальні спільні риси: пошкодження різних ланок циклу Кребса, дихального ланцюга, β -окиснення

тощо, так і певні специфічні порушення, притаманні окремій нейродегенеративній нозології. Вивчення порушень цих процесів допомагає встановити терапевтичні мішені з метою корекції вищевказаних патологічних станів за допомогою вже відомих фармакологічних засобів і для розробки нових лікарських препаратів.

Тому у цьому розділі описані результати власних досліджень, які відображають вплив карбацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної, тіол-дисульфідної систем, системи оксиду азоту, фібринолізу-протеолізу та стан мітохондрій при моделюванні експериментальної скополамін-індукованої нейродегенерації [423, 476 – 485].

5.1. Вплив карбацетаму на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації

Встановлено, що порівняно з контрольною групою, у щурів із моделлю нейродегенерації збільшувався вміст білків нейтрального характеру у корі головного мозку та гіпокампі на 25,1 і 33,6 %, та основного характеру – на 16,3 і 22,5 % відповідно (табл. 5.1). Водночас пероксидного окиснення більшою мірою зазнавали білки нейтрального характеру. Підвищення ступеня ОМБ досліджуваних гомогенатів є свідченням пошкодження білків головного мозку за умов нейродегенерації.

Після застосування карбацетаму пероксидне окиснення білків у корі головного мозку та гіпокампі, яке було зареєстроване при $\lambda=370$ нм, перевищувало на 16,1 і 22,7 % дані контролю. Реєстрація ОМБ при $\lambda=430$ нм, виявила підвищення вмісту білків нейтрального та основного характеру в обох структурах головного мозку, у середньому на 15,4 %, під впливом карбацетаму. Варто відмітити, що у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення 14 днів карбацетаму ступінь пошкодження білків зменшувався.

Вплив карбацетама на показники оксидативного стресу у цитозольній фракції кори головного мозку та гіпокампу щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Досліджувані структури	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
ОМБ $\lambda=370$, од/г тканини	Кора	30,49 \pm 1,162	40,70 \pm 1,888*	36,36 \pm 0,925*
	Гіпокамп	20,36 \pm 1,649	30,64 \pm 1,860*	26,33 \pm 0,916*
ОМБ $\lambda=430$, од/г тканини	Кора	30,51 \pm 0,724	36,46 \pm 0,577*	34,84 \pm 0,648*
	Гіпокамп	20,51 \pm 0,724	26,46 \pm 0,577*	24,84 \pm 0,648*
ТБКАП, мкмоль/г тканини	Кора	43,00 \pm 2,367	82,05 \pm 1,662*	74,25 \pm 2,067*,**
	Гіпокамп	39,96 \pm 3,107	75,20 \pm 5,327*	59,12 \pm 3,273*,**
Активність СОД (од/мг протеїну)	Кора	0,22 \pm 0,015	0,14 \pm 0,024*	0,18 \pm 0,018
	Гіпокамп	0,31 \pm 0,010	0,23 \pm 0,021*	0,27 \pm 0,022
Активність каталази (мкмоль H_2O_2 /хв. мг протеїну)	Кора	183,92 \pm 9,640	108,81 \pm 17,878*	160,13 \pm 11,150**
	Гіпокамп	140,98 \pm 12,723	73,03 \pm 12,337*	115,46 \pm 11,364**

Примітки: * – достовірність порівняно з контролем, ** – достовірність порівняно з нейродегенерацією.

Однією з причин зростання концентрації ОМБ у гомогенатах головного мозку за умов НДЗ може бути зниження активності системи антиоксидантного захисту, особливо ферментів, які першочергово здатні знешкоджувати активні форми кисню, що і є основною причиною пероксидного окиснення білків.

Відомо, що вміст ТБКАП використовують як індикатор ступеня окиснення ліпідів біологічних систем, збільшення яких в організмі виникає внаслідок розкладання поліненасичених жирів високореакційноздатними формами кисню і слугує маркером пошкодження. При аналізі отриманих

результатів (див. табл. 5.1), у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією виявлено збільшення кількості ТБКАП у корі головного мозку та гіпокампі на 47,6 і 46,9 % порівняно з контрольною групою. У щурів, яким вводили карбацетам, вміст ТБКАП знижувався як у корі головного мозку на – 10,5 % так і в гіпокампі на – 27,2 %, щодо щурів із модельною патологією. Однак цей показник залишався вищим, ніж у контрольній групі.

Пусковим ферментом антиоксидантної системи захисту організму є СОД, яка перешкоджає утворенню пероксинітриту і відіграє важливу роль у внутрішньоклітинному захисті від активних форм кисню. Вона володіє найвищою каталітичною швидкістю реакції, завдяки чому захищає клітину від пошкоджуючої дії супероксиду і в результаті метаболічних процесів перетворює його в пероксид водню. Він, в свою чергу, розщеплюється каталазою на молекулярний кисень і воду [486].

У нашому дослідженні виявлено зниження активності СОД у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією на 37,8 % у корі головного мозку та на 25,6 % у гіпокампі порівняно з контрольними тваринами. Проте при введенні карбацетаму відмічалась нормалізація активності СОД. Ще одним із ензимів антиоксидантної системи є каталаза. У щурів із нейродегенерацією активність даного ензиму знижувалась порівняно з групою контролю на 40,8% у корі і на 48,2 % у гіпокампі. Проте у тварин, яким 14 днів вводили карбацетам, активність каталази зростала на 47,2 % у корі та на 58,1 % у гіпокампі порівняно з нелікованою групою. Отже, зростання активності СОД і каталази дозволяє судження про здатність карбацетаму активувати систему антиоксидантного захисту у досліджуваних структурах головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Отже, результати дослідження пероксидного окиснення білків, ліпідів у корі головного мозку та гіпокампі, за умов пригнічення центральних холінергічних впливів скополаміном, засвідчують розвиток церебральної дегенерації. Після введення карбацетаму в корі головного мозку та гіпокампі знижується ступінь ОМБ і суттєво понижується вміст ТБКАП, відновлюється

активність ферментів антиоксидантного захисту. Отримані результати вказують на здатність карбацетаму пригнічувати розвиток нейродегенерації при скополамін-індукованому пошкодженні головного мозку.

Оцінюючи отримані результати слід зазначити, що лікувальне курсове уведення шурам зі скополамін-індукованою нейродегенерацією карбацетаму здатне перешкоджати розвитку нейродегенерації.

5.2. Вплив карбацетаму на показники тіол-дисульфідної та NO систем головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації

Аналіз результатів дослідження показав, що у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією знижувалась активність системи антиоксидантного захисту, порівняно з контрольною групою (табл. 5.2).

Вміст G-SH зменшувався як у корі головного мозку так і в гіпокампі – на 63,5 і 36,8 %. Такі відмінності, найімовірніше, зумовлені посиленням використанням G-SH для інактивації в пошкоджених нейронах досліджуваних структур головного мозку надлишку вільних радикалів та пригнічення процесу регенерації G-SH із окисненої форми [472]. Водночас виявлено зниження активності ензимів, що беруть участь у процесі антиоксидантного захисту, зокрема НАДФН-залежної ГР – на 48,6 % в корі головного мозку та на 40,0 % в гіпокампі; Г-6-ФДГ – на 22,2 % у корі головного мозку. Варто зауважити, що активність Г-6-ФДГ у гіпокампі не змінювалась, що дозволяє судження про переважне пошкодження кори головного мозку. Активність ГП, яка використовує G-SH для знешкодження пероксиду водню та інших гідропероксидів, була на 31,6 % менше в обох структурах головного мозку щурів із нейродегенерацією, ніж у контрольної групи. Вміст SH-груп, які входять до складу глутатіону і забезпечують біохімічні реакції метаболізму та збереження функціональних характеристик

Таблиця 5.2

Вплив карбацетаму на показники тіол-дисульфідної та NO систем у цитозольній фракції щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією
($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Кора	7,37±0,60	2,70±0,34*	5,66±0,34*, **
	Гіпокамп	6,84±1,02	4,25±0,59*	5,82±0,45
Глутатіон-пероксидаза (нмоль ГSSГ/(хв мг протеїну))	Кора	143,17±13,99	99,59±7,25*	135,33±11,47**
	Гіпокамп	131,45±15,55	88,28±10,93*	121,28±8,16**
Глутатіон-редуктаза (нмоль NADPH/(хв. мг протеїну))	Кора	3,71±0,49	1,99±0,40*	4,28±0,37**
	Гіпокамп	3,46±0,46	2,06±0,44*	3,96±0,47**
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв. мг протеїну))	Кора	6,29±0,11	4,94±0,48*	6,30±0,50
	Гіпокамп	4,83±0,37	3,48±0,50	4,54±0,12
Сульфгідрильні групи (нмоль/мг протеїну)	Кора	72,81±2,36	50,55±2,91*	74,27±6,47**
	Гіпокамп	70,58±3,80	54,83±3,10*	67,51±5,07
NO (мкМ/г протеїну)	Кора	2,54±0,38	5,31±0,24*	4,13±0,52*
	Гіпокамп	2,24±0,09	5,09±0,23*	3,82±0,31* **
Активність NOS (нМ NADPH/хв. мг протеїну)	Кора	3,34±0,27	5,96±0,82*	5,47±0,41*
	Гіпокамп	2,86±0,06	6,10±0,11*	5,06±0,24* **

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою, ** – достовірність різниць порівняно з моделлю нейродегенерації.

мембран, також знижувався на 30,5 % у корі головного мозку та 22,4 % – у гіпокампі.

Подальший аналіз результатів показав, що введення карбацетаму щурам із скополамін-індукованою нейродегенерацією сприяло підвищенню антиоксидантного захисту в корі головного мозку та гіпокампі. Зокрема,

порівнюючи дані модельної патології з показниками щурів, яким вводили карбацетам, встановлено збільшення вмісту G-SH у корі головного мозку в 2,1 раза. Після введення карбацетаму підвищувався вміст SH-груп у корі головного мозку на 46,8 %. У гіпокампі під впливом карбацетаму вміст SH-груп наближався до рівня контрольної групи. Підвищення вмісту G-SH, ймовірно, відбувається внаслідок його посиленої регенерації з окисненої форми у тканинах кори головного мозку та гіпокампа. Позитивний вплив карбацетаму характеризувався зростанням активності ГР та ГП у корі в 2,2 та 1,9 раза; у гіпокампі – у 1,9 і 1,4 раза відповідно.

Проведені дослідження, які наведені в табл. 5.2, також показали зростання вмісту NO при моделюванні у щурів із нейродегенерацією, на що вказує вірогідне зростання його стабільного метаболіту – нітрит аніону. Так, у групі з моделлю нейродегенерації даний показник зростав в 2,1 раза у корі та в 2,3 раза у гіпокампі порівняно з групою контролю. У щурів, яким 14 днів вводили карбацетам, вмісту стабільного метаболіту NO залишався вищим по відношенню до контролю в 1,7 раза, але був нижчим порівняно з скополамін-індукованою нейродегенерацією в 1,3 раза у гіпокампі.

Враховуючи те, що біосинтез NO пов'язаний, у першу чергу, із активністю NOS, було проведено дослідження активності даного ензиму в корі та гіпокампі. Встановлено, що у щурів із нейродегенерацією зростала активність NOS порівняно з контрольними тваринами в 1,8 та 2,1 раза відповідно. Водночас активність даного ензиму знижувалась у 1,4 раза після введення карбацетаму тільки у гіпокампі.

Отже за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації у корі головного мозку та гіпокампі щурів знижується концентрація глутатіону відновленого та активність ензимів антиоксидантної системи, зростають показники NO-системи. Після введення карбацетаму щурам збільшувалась активність глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та підвищувався вміст глутатіону відновленого та SH-груп у корі головного мозку та гіпокампі, що вказує на виразний

антиоксидантний ефект за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Водночас спостерігається зниження вмісту стабільного метаболіту NO та активності NOS в гіпокампі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією, що свідчить про коригуючий вплив препарату на систему оксиду азоту.

5.3. Дія карбацетаму на мітохондріальний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації

Динаміка змін інтенсивності набухання мітохондрій досліджуваних структур ГМ відображена на рис. 5.1.а, б. У контрольних щурів після інкубації протягом 60 хв мітохондріальної суспензії кори головного мозку та гіпокампа рівень розсіювання світла зменшувався на 8 та 9,4 % відповідно.

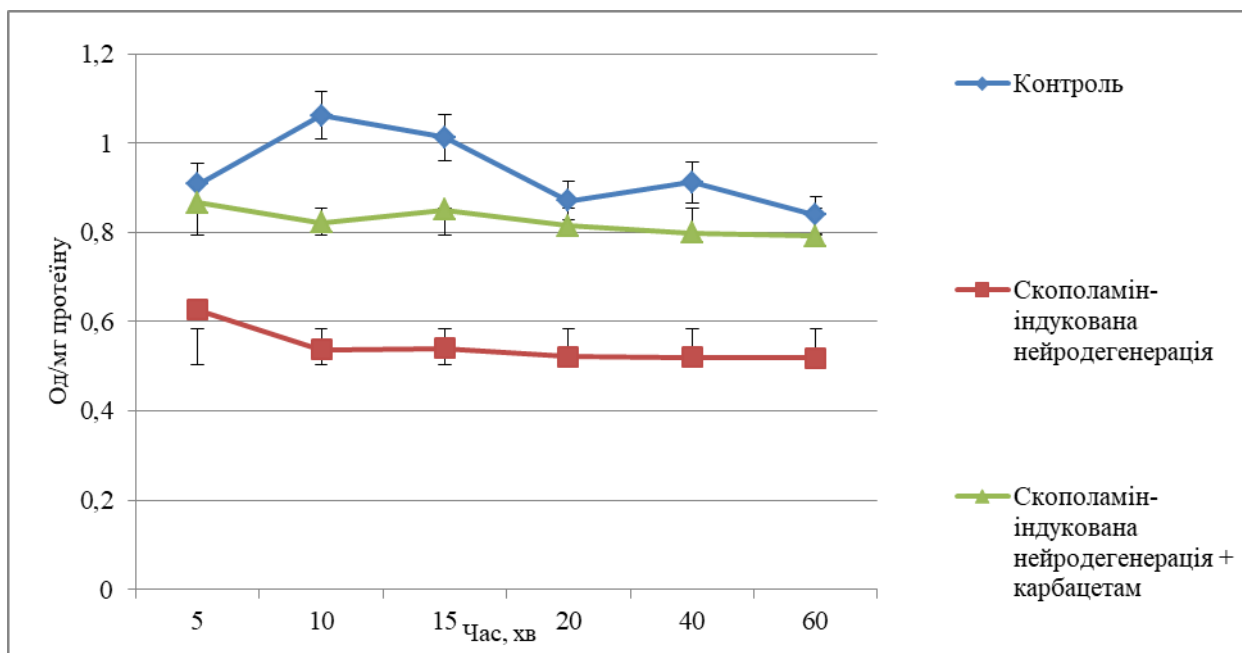


Рис.5.1.а. Інтенсивність набухання мітохондрій кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення 14 днів карбацетаму в дозі 5,0 мг/кг.

У щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією мало місце зменшення світлорозсіювання мітохондріальної суспензії через 60 хв інкубації на 17,1 % у кори головного мозку та на 21,5 % – у гіпокампі.

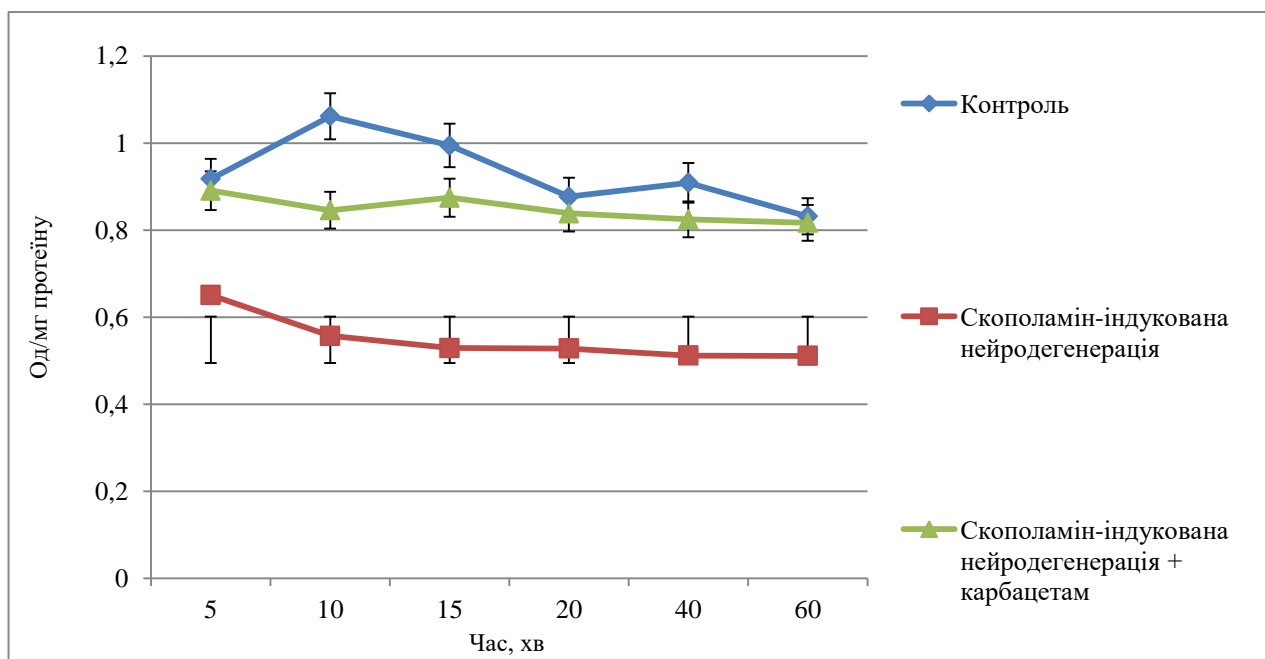


Рис.5.1.б. Інтенсивність набухання мітохондрій кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення 14 днів карбацетаму в дозі 5,0 мг/кг.

Після 14-ти денного введення карбацетаму у щурів із нейродегенерацією спостерігали поступове зменшення світлорозсіювання як у корі головного мозку, так і гіпокампі – відповідно на 8,5 і 8,3 %.

Результати наших досліджень показали (рис. 5.2.), що відносна швидкість набухання мітохондрій у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією зростала порівняно з контрольної групою в корі головного мозку і гіпокампі – на 18,8 і 23,5 %. Слід зазначити, що після введення карбацетаму, у порівнянні з даними щурів модельної патології, знижувалась відносна швидкість набухання мітохондрій в обох досліджуваних структурах: на 5,3 % – у корі головного мозку та на 9,5 % – у гіпокампі.

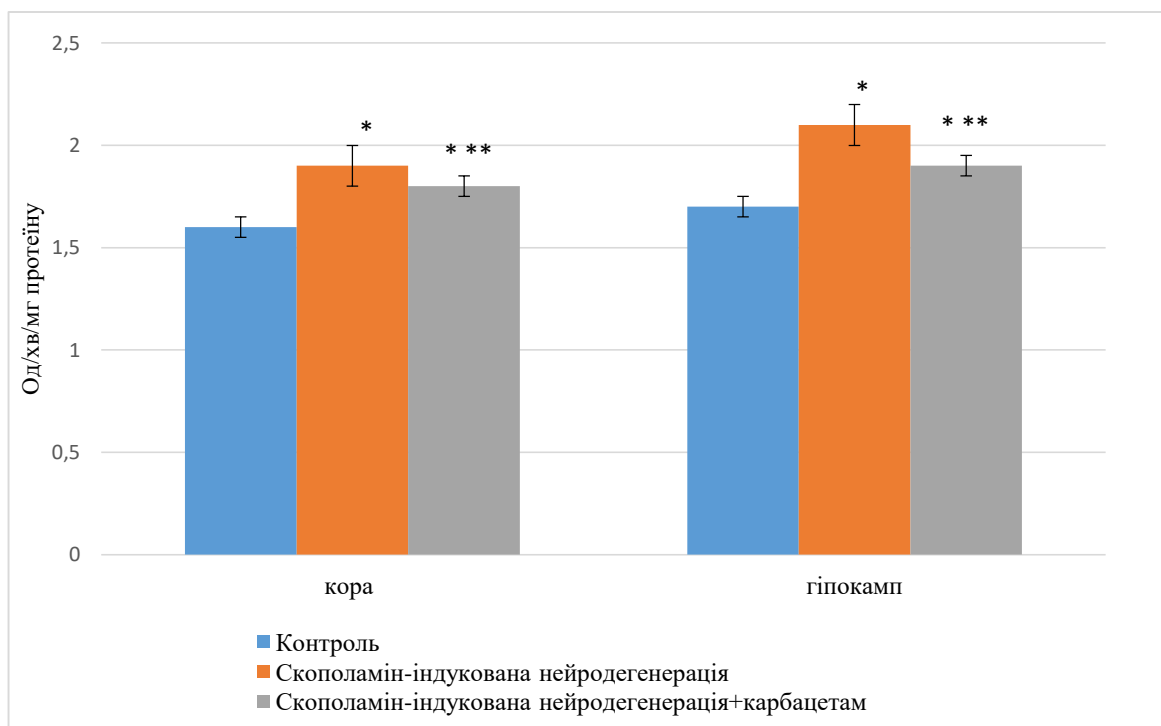


Рис. 5.2. Відносна швидкість набухання мітохондрій головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після застосування 14 днів карбацетаму в дозі 5,0 мг/кг ($M \pm m$, $n=7$).

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією

Таким чином, у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією підвищується чутливість мітохондріальної пори до дії Ca^{2+} , що ймовірно пов'язано з перевантаженням Ca^{2+} за умов патології. Причиною даних процесів є порушення мембранної проникності для цих іонів. Водночас введення 14 днів карбацетаму щурам з нейродегенерацією спричинило зниження рівня набухання мітохондрій. Ймовірно, що основний механізм дії карбацетаму пов'язаний з переважною інтенсифікацією НАД-залежного окиснення, що є одним із шляхів підвищення резистентності дихального ланцюга мітохондрій. Окрім того, не виключено, що карбацетам модулює потік Ca^{2+} та K^+ . Адже відомо, що активація мітохондріальних АТФ-залежних

калієвих каналів приводить до зменшення навантаження Ca^{2+} та інгібування надмірного відкриття мітохондріальної пори [487, 488, 489].

Враховуючи той факт, що комплекс мітохондріальної пори містить чисельну кількість мішеней та регулюється безліччю ендогенних ефекторів, зокрема і активними формами кисню, ми дослідили стан прооксидантно-антиоксидантної системи мітохондрій (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Вплив карбацетаму на вільнорадикальне окислення ліпідів, протеїнів та енергозабезпечення в мітохондріях кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Вміст ТБК АП, нмоль/мг протеїну	Кора	12,8±1,25	21,8±1,50*	16,7±0,88* **
	Гіпокамп	11,6±0,65	23,3±1,30*	14,9±0,68* **
Вміст КФГ, нмоль/мг протеїну	Кора	24,7±1,39	36,2±2,62*	26,1±0,79**
	Гіпокамп	18,3±1,10	26,7±1,21*	19,1±1,11**
Активність СОД, од/мг протеїну	Кора	0,43±0,027	0,31±0,017*	0,39±0,008**
	Гіпокамп	0,38±0,045	0,26±0,054	0,37±0,042
Активність каталази, мкмоль H_2O_2 /хв. мг протеїну	Кора	175,9±10,58	131,2±10,02*	193,6±25,19**
	Гіпокамп	170,2±10,99	92,6±15,16*	153,9±13,06**
Активність α -КГДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	40,4±2,23	26,1±1,16*	32,2±2,18* **
	Гіпокамп	43,5±2,24	24,8±1,33*	36,2±2,54**
Активність СДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	6,6±0,57	2,4±0,37*	3,9±0,49* **
	Гіпокамп	7,3±0,32	3,3±0,31*	4,9±0,56* **

Примітки:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Згідно отриманих результатів, у цих органелах при скополамін-індукованій нейродегенерації збільшувався вміст ТБК АП у 1,7 раза у корі головного мозку, у гіпокампі – у 2 раза, відносно даних контрольної групи. Вміст КФГ у мітохондріях обох досліджуваних структур підвищувався в 1,5 раза. Це вказувало на посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та ушкодження біологічних мембран. Водночас спостерігали

порушення функціонування ензимних систем антиоксидантного захисту, на що вказувало зменшення активності СОД і каталази в 1,4 і 1,3 раза в корі головного мозку, а також – каталази в гіпокампі – у 1,8 раза. Однією з ймовірних причин зниження активності досліджуваних ензимів може бути їх окиснювальна модифікація за умов розвитку патологічного процесу з нейродеструкцією.

Результати проведених досліджень показали, що розвиток церебральної патології супроводжувався зниженням активності дегідрогеназ, які визначають ефективність енергетичного забезпечення мітохондрій. Зокрема, у мітохондріях головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією зменшувались показники енергетичного обміну циклу Кребса: активність НАД⁺-залежної α -КГДГ та ФАД⁺-залежної СДГ. Так, відносно даних контрольної групи, у корі головного мозку активність α -КГДГ і СДГ зменшувалась у 1,6 та 2,8 раза, у гіпокампі – у 1,8 та 2,2 раза відповідно. Отримані результати не суперечать даним інших дослідників [475]. Зокрема відомо, що зниження активності мітохондріальної α -КГДГ корелює зі ступенем когнітивних порушень при нейродегенерації, індукованій скополаміном [490].

Подальший аналіз результатів показав, що, відносно показників групи без корекції, після введення карбацетаму у щурів із модельною патологією зменшувався вміст ТБК АП у корі головного мозку у 1,3 раза та гіпокампі – у 1,5 раза. Крім того, під впливом карбацетаму вміст продуктів КФГ в обох структурах зменшувався в середньому в 1,4 раза, що, в цілому, вказує на сповільнення процесів пероксидації ліпідів та протеїнів.

При порівнянні показників груп із введенням карбацетаму і без лікування встановлено підвищення активності ензимів антиоксидантного захисту. Так, у корі головного мозку активність СОД і каталази збільшувалась відповідно в 1,3 та 1,5 раза. У гіпокампі зростала активність лише каталази – у 1,7 раза. Варто зауважити, що саме гіпокамп першочергово пошкоджується при нейродегенеративних процесах [490]. Водночас виявлено зростання

активності ензимів циклу Кребса: у корі активність α -КГДГ і СДГ збільшувалась у 1,2 та 1,6 раза, у гіпокампі – у 1,6 та 1,5 раза відповідно.

Отже за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів знижується розсіювання світла та зростає відносна швидкість набухання мітохондрій; підвищується вільнорадикальне окиснення ліпідів, протеїнів та знижується активність ензимів циклу Кребса – α -КГДГ та СДГ. Водночас введення 14 днів карбацетаму щурам із нейродегенерацією у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа сприяє поступовому зниженню світлорозсіювання та відносної швидкості набухання мітохондрій. При цьому знижується вміст продуктів, що реагують із 2-ТБК та окисної модифікації протеїнів; в обох досліджуваних структурах зростає активність каталази, α -КГДГ, СДГ, а супероксиддисмутази – лише в корі головного мозку.

Зниження інтенсивності набухання мітохондрій, а також – покращання стану антиоксидантної системи та енергозабезпечення мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією, вказує на мітопротективні властивості перспективного вітчизняного нейропротектора карбацетама.

5.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів при введенні карбацетаму за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації

Проведені дослідження показали, що у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією протеолітична та фібринолітична активність підвищувалась і показники зазнавали змін після введення карбацетаму (табл. 5.4, 5.5). Стан протеолізу кори головного мозку характеризувався збільшенням лізису низькомолекулярних білків на 22,5 %, лізису високомолекулярних білків – на 20,9 %, лізису колагену – на 53,8 %. Аналогічна динаміка показників мала місце в гіпокампі. Так, протеоліз підвищувався за азоальбуміном на 17,7 %, азоказеїном – на 16,3%,

азаколагеном – на 51,4 %. Фібриноліз у щурів із нейродегенерацією відрізнявся від контролю збільшеними в середньому на 13,4 % значеннями СФА, НФА, ФФА в корі, та в гіпокампі – на 35,3, 42,5, 22,6 % відповідно.

Таблиця 5.4

Вплив карбацетаму на протеолітичну і фібринолітичну активність кори головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Лізіс азоальбуміну	102,46±1,47	120,54±1,42*	117,23±2,13*
Лізіс Азоказеїну	104,37±1,19	121,37±2,26*	118,51±2,25*
Лізіс Азоколагену	2,49±0,14	3,77±0,19*	3,21±0,14* **
Сумарна фібринолітична активність	86,11±1,43	97,43±2,05*	94,46±0,83*
Неферментативна фібринолітична активність	57,34±1,04	65,29±1,90*	64,76±0,44*
Ферментативна фібринолітична активність	28,77±0,77	32,71±0,60*	29,70±0,77* **

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Введення модулятора ГАМК рецепторів карбацетаму щурам із скополамін-індукованою нейродегенерацією сприяло зниженню лізису колагену на 14,8 % у корі, лізису НМБ – на 5,2 % у гіпокампі. Після застосування карбацетаму фібринолітична активність обох досліджуваних структур щурів із ХА не змінювалась, за винятком ФФА кори головного мозку, показник якої був на 9,2 % менше, ніж у нелікованої групи.

Вплив карбацетаму на протеолітичну і фібринолітичну активність гіпокампа щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Лізис Азоальбуміну	81,49±1,17	99,86±2,02*	94,68±1,21* **
Лізис Азоказеїну	83,91±0,89	101,49±2,19*	97,54±1,92*
Лізис Азоколагену	2,12±0,07	3,26±0,22*	2,89±0,12*
Сумарна фібринолітична активність	52,94±1,59	71,60±1,81*	68,71±1,42*
Неферментативна фібринолітична активність	31,77±1,87	45,26±1,20*	43,89±0,95*
Ферментативна фібринолітична активність	21,49±0,89	26,34±0,85*	24,83±0,96*

Примітки:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Такі нерівноцінні впливи можна пояснити філогенетичними особливостями цих структур, а також – відмінностями патобіохімічних ланок пошкодження нейронів [449].

За умов скополамін-індукованої нейродегенерації підвищується протеолітична та фібринолітична активність кори головного мозку та гіпокампа щурів. Після введення 14 днів карбацетаму щурам із скополамін-індукованою нейродегенерацією зменшуються лізис колагену і ФФА у корі головного мозку, у гіпокампі – лише лізис низькомолекулярних білків.

Отримані результати підтверджують участь протеолітичної та фібринолітичної систем у механізмах нейродегенерації та вказують на доцільність патогенетичної корекції модулятором ГАМК-ергічної систем за умов розвитку скополамін-індукованої нейродегенерації

Отримані дані дозволяють зробити такі проміжні висновки:

1. У щурів із моделлю скополамінової нейродегенерації у корі головного мозку та гіпокампі під впливом карбацетаму, знижується вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та білків нейтрального та основного характеру, що вказує на зниження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та білків.
2. Після введення 14 днів карбацетаму дозою 5,0 мг/кг спостерігається зниження вмісту NO та активності NOS в корі та гіпокампі щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією, зростання активності каталази та нормалізація СОД, що вказує на коригуючий вплив препарату на систему оксиду азоту та антиоксидантну систему.
3. Після введення карбацетаму в корі головного мозку та гіпокампі щурів із скополамін-індукованим пошкодженням збільшується вміст глутатіону відновленого та SH-груп, активність глутатіон-залежних ензимів, а також – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази тільки у корі головного мозку.
4. Під впливом карбацетаму у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією спостерігається поступове зниження світлорозсіювання та зниження відносної швидкості набухання мітохондрій, знижується вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та окисної модифікації протеїнів; в обох досліджуваних структурах зростає активність каталази, α -кетоглутаратдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, а супероксиддисмутази – лише в корі головного мозку.
5. Після введення 14 днів карбацетаму щурам з моделлю скополамін-індукованої нейродегенерації зменшуються лізис колагену і ферментативна

фібринолітична активність у корі головного мозку, у гіпокампі – лише лізис низькомолекулярних білків.

За результатами дослідження опубліковано наступні роботи:

[476] Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на показники системи оксиду азоту в гіпокампі щурів із хворобою Альцгеймера. Одеський медичний журнал. 2018. № 5. С. 5–9.

[423] Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С. Стан глутатіонового ланцюга антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку після введення карбацетаму. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018. Т. 61, № 6. С. 20–27.

[477] Kmet O.G., Filipets N.D., Davydenko I.S., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vepriuk Y.M. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. Pharmacology on Line. 2019. Vol. 1. P. 36–42.

[478] Kmet O.G., Filipets N.D., Yaremii I.M., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Hrachova T.I. Experimental assessment of carbacetam effect on the cerebral mitochondria in rats with scopolamine-induced Alzheimer's disease. Archives of the Balkan Medical Union. 2020. Vol. 55, № 1. P. 14–21.

[479] Кметь О.Г. Особливості впливу карбацетаму на деякі показники антиоксидантної системи кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т. 21, № 2. С. 3–8.

[480] Кметь О.Г. Функціонування системи антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов уведення карбацетаму при нейродегенерації. Матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (18 жовтня 2018, Харків). С. 115–116.

[481] Кметь О.Г. Стан системи оксиду азоту гіпокампа щурів із експериментальною нейродегенерацією при застосуванні карбацетаму.

Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (11, 13, 18 лютого 2019, Чернівці). С. 431–432.

[482] Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на показники системи оксиду азоту в корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка (27-28 травня 2019, Київ). С. 55.

[483] Кметь О.Г. Особливості впливу карбацетаму на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції "Ліки -людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів" (12-13 березня 2020, Харків). С. 311–312.

[484] Кметь О.Г. Дослідження особливостей впливу карбацетаму на стан мітохондрій головного мозку за умов скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Галицькі читання" (29-30 жовтня 2020, Тернопіль). С. 54.

[485] Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали 103-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. (7, 9, 14 лютого 2022, Чернівці). С. 400–401.

РОЗДІЛ 6

СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СКОПОЛАМІН-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА КОРЕКЦІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ

Для нейродеструктивних захворювань характерними є складні патобіохімічні каскади у нейроні, які спричиняють порушення енергетичного метаболізму та формування мітохондріальної дисфункції. Мітохондрії є первинним джерелом реактивних форм кисню, здатні регулювати кальцієвий баланс, внутрішньоклітинні окисно-відновні процеси та впливати на клітинну сигналізацію. У зв'язку з тим, що нейрони обмежені у гліколітичних здібностях, їх функціональна активність залежить від енергопродукції мітохондрій набагато більше, ніж інших клітин організму. У ділянці синапсів накопичується велика кількість мітохондрій, які забезпечують механізми передачі нервових імпульсів. Тому дисфункція цих органел є одним із основних патогенетичних ланцюгів нейродегенеративних процесів, зокрема, ХА.

За сучасними науковим даними, у фізіологічному функціонуванні мітохондрій важливу роль відіграє РАС, надмірна активність якої підвищує ризик НДЗ головного мозку. Сьогодні загальноновизнаним є факт існування внутрішньомітохондріальної РАС [491]. Однак, незважаючи на те, що значуща кількість результатів свідчить про участь компонентів РАС у центральній нейродегенерації, ефективність фармакологічних модуляторів РАС залишається предметом наукових досліджень [492]. Відомо, що блокатори РАС, а саме – інгібітори АПФ, при ішемії головного мозку знижують апоптоз у гіпокампі, значно покращують просторове навчання і пам'ять [393]. Хоча сьогодні ІАПФ розглядаються як засоби профілактики і лікування ішемічного ураження центральної нервової системи, їх корегувальні властивості при розвитку центральної нейродегенерації продовжують уточнюватись.

Враховуючи встановленні некардіоваскулярні ефективи РАС, зокрема, наявність центральних нейротропних впливів – здатність зменшувати окислювальний стрес і апоптоз, інтерес становлять можливості фармакологічних блокаторів РАС, на прикладі еналаприлу, за умов розвитку скополамін-індукованої нейродегенерації [468, 494 – 502].

6.1. Вплив еналаприлу на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації

Аналізуючи отримані результати встановлено (табл. 6.1.), що у порівнянні з контрольною групою, у щурів із моделлю нейродегенерації збільшувався вміст білків нейтрального характеру у корі головного мозку та гіпокампі у 1,3 і 1,5 раза, та основного характеру – у 1,2 і 1,3 раза відповідно.

Таблиця 6.1

Вплив еналаприлу на перекисне окиснення білків та ліпідів у цитозольній фракції кори головного мозку та гіпокампу щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Досліджувані структури	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
ОМБ $\lambda=370$, од/г тканини	Кора головного мозку	30,49 \pm 1,162	40,70 \pm 1,888*	35,30 \pm 1,221* **
	Гіпокамп	20,36 \pm 1,649	30,64 \pm 1,860*	25,29 \pm 1,196* **
ОМБ $\lambda=430$, од/г тканини	Кора головного мозку	30,51 \pm 0,724	36,46 \pm 0,577*	34,26 \pm 0,770*
	Гіпокамп	20,51 \pm 0,724	26,46 \pm 0,577*	24,26 \pm 0,770* **
ТБКАП, мкмоль/г тканини	Кора головного мозку	43,00 \pm 2,367	82,05 \pm 1,662*	75,35 \pm 2,149* **
	Гіпокамп	39,96 \pm 3,107	75,20 \pm 5,327*	58,13 \pm 2,224* **

Примітки: * – достовірність порівняно з контролем, ** – достовірність порівняно з нейродегенерацією.

Як бачимо, пероксидного окиснення більшою мірою зазнавали білки нейтрального характеру. Отже, отримані нами дані показують підвищення ступеня ОМБ досліджуваних гомогенатів.

Після застосування еналаприлу пероксидне окиснення білків у корі ГМ та гіпокампі, яке було зареєстроване при $\lambda=370$ нм, знижувалось у 1,2 і 1,3 раза відносно даних модельної патології. Реєстрація ОМБ при $\lambda=430$ нм, виявила зниження вмісту білків у гіпокампі у 1,1 раза під впливом еналаприлу. Варто відмітити, що у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення 14 днів еналаприлу ступінь пошкодження білків зменшувався.

Одним із індикаторів ступеня окиснення ліпідів біологічних систем є вміст ТБКАП, збільшення яких в організмі пов'язане з розкладанням поліненасичених жирів високореакційноздатними формами кисню і виступають маркерами пошкодження. При аналізі отриманих результатів (див. табл. 6.1), у щурів зі скополаміновою нейродегенерацією виявлено збільшення кількості ТБКАП у корі головного мозку та гіпокампі у 1,9 раза порівняно з контрольною групою. У щурів, яким вводили еналаприл, вміст ТБКАП знижувався як у корі головного мозку у – 1,1 раза так і в гіпокампі у – 1,3 раза, по відношенню до щурів із модельною патологією. Однак цей показник залишався вищим, ніж у контрольної групи.

Пусковим ферментом антиоксидантної системи захисту організму є СОД, яка перешкоджає утворенню пероксинітриту і відіграє важливу роль у внутрішньоклітинному захисті від активних форм кисню. Даний фермент володіє найвищою каталітичною швидкістю реакції, завдяки чому захищає клітину від пошкоджуючої дії супероксиду і в результаті метаболічних процесів перетворює його на пероксид водню. У свою чергу, пероксид водню розщеплюється каталазою на молекулярний кисень і воду. Отже, в умовах нормального обміну СОД підтримує стаціонарну концентрацію супероксидних радикалів на відповідному рівні, при цьому захищаючи клітинні структури від шкідливої дії радикалів кисню та гідроксильних радикалів.

У щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією (табл. 6.2.), у порівнянні з контрольною групою, активність СОД у гіпокампі зменшувалась на 1,3 раза, активність каталази знижувалась у корі головного мозку та гіпокампі в 1,7 і 1,9 раза.

Таблиця 6.2

Вплив еналаприлу на показники антиоксидантної системи цитозольної фракції кори головного мозку та гіпокампу щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Досліджувані структури	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
СОД од/мгбілка	Кора	0,217±0,015	0,135±0,024	0,169±0,013
Каталаза мкмоль Н ₂ О ₂ /хв. мг білка		183,92±9,640	108,81±17,878*	151,46±12,357
СОД од/мгбілка	Гіпокамп	0,312±0,010	0,232±0,021*	0,250±0,009*
Каталаза мкмоль Н ₂ О ₂ /хв. мг білка		140,98±12,723	73,03±12,337*	103,84±6,255*,**

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою, ** – достовірність різниць порівняно з моделлю нейродегенерації.

Отримані результати вказують на більш виражене пошкодження гіпокампа за умов холінонегативного впливу. Після введення еналаприлу активність СОД у гіпокампі залишалась нижчою за контрольне значення. Однак активність каталази в корі головного мозку достовірно не відрізнялась від показника контрольної групи і збільшувалась, порівняно з нелікованими щурами, у 1,4 раза.

Отже, у корі головного мозку та гіпокампі щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією підвищується вміст продуктів ПОБ та ліпідів; знижується активність каталази в обох досліджуваних структурах та СОД в

гіпокампі. Водночас після введення еналаприлу у щурів із моделлю скополамінової нейродегенерації в корі головного мозку знижується вміст продуктів, що реагують із 2-ТБК та білків нейтрального та основного характеру; у гіпокампі зменшується вміст продуктів, що реагують із 2-ТБК, збільшується активність каталази.

Отримані результати дослідження вказують на порушення в прооксидантно-антиоксидантній системі за умов експериментальної нейродегенерації. Після введення еналаприлу зменшується ПОЛ та ПОБ і покращується стан системи антиоксидантного захисту у корі головного мозку та гіпокампі.

6.2. Вплив еналаприлу на показники тіол-дисульфідної та NO систем головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації

Система глутатіону приймає провідну участь в підтримці в тканинах тіол-дисульфідної рівноваги внаслідок перетворення відновленої форми глутатіону в окиснену, яка необхідна для здійснення таких процесів життєдіяльності клітин, як функціонування мембранних структур, цитоскелету та клітинний поділ. Виснаження функціональних можливостей системи глутатіону призводить до активації вільнорадикального окиснення, підвищення проникності клітинних мембран для іонів Ca^{2+} , активації фосфоліпаз і ендонуклеаз, що, зі свого боку, є причиною вільнорадикального або ферментативного пошкодження молекул ДНК [487, 488].

У нашому дослідженні вивчено динаміку змін G-SH у корі головного мозку та гіпокампі (табл. 6.3). Так порівняно з контрольною групою, вміст G-SH у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією знижувався як у корі головного мозку, так і в гіпокампі – на 63,4 і 36,6 %.

Таблиця 6.3

Вплив еналаприлу на показники системи глутатіону у цитозольній фракції щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Кора	7,37±0,600	2,70±0,339*	4,94±0,283* **
	Гіпокамп	6,84±1,018	4,25±0,589*	5,18±0,784**
Глутатіон-пероксидаза (нмоль ГSSГ/(хв мг протеїну))	Кора	143,17±13,988	99,59±7,250*	121,88±10,545
	Гіпокамп	131,46±15,549	88,28±10,931*	110,52±10,066
Глутатіон-редуктаза (нмоль NADPH/(хв. мг протеїну))	Кора	3,71±0,486	1,99±0,404*	3,48±0,270**
	Гіпокамп	3,46±0,461	2,06±0,441*	3,32±0,215**
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв. мг протеїну))	Кора	6,29±0,110	4,94±0,481*	5,20±0,677
	Гіпокамп	4,83±0,366	3,48±0,495*	3,59±0,274*
Сульфгідрильні групи (нмоль/мг протеїну)	Кора	72,81±2,357	50,55±2,907*	63,95±3,613**
	Гіпокамп	70,58±3,795	54,83±3,101*	59,28±1,354**

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою, ** – достовірність різниць порівняно з моделлю нейродегенерації.

Такі відмінності, найімовірніше, зумовлені посиленням використанням G-SH для інактивації в пошкоджених нейронах досліджуваних структур головного мозку надлишку вільних радикалів та пригнічення процесу регенерації G-SH із окисненої форми. Водночас виявлено зниження активності ензиму НАДФН-залежної ГР, що бере участь у процесі антиоксидантного захисту – на 46,4 % у корі головного мозку та в гіпокампі – 40,5 %.

У щурів із нейродегенерацією активність ГП, яка використовує G-SH для знешкодження пероксиду водню та інших гідропероксидів, була менше, ніж у контрольної групи: на 30,4 % – у корі головного мозку; на 32,9 % – у гіпокампі. Вміст SH-груп, які входять до складу глутатіону і забезпечують

біохімічні реакції метаболізму та збереження функцій мембран, також знижувався на 30,6 % у корі головного мозку та на 22,3 % – у гіпокампі.

Одним із шляхів адаптації метаболізму тканин мозку до гіпоксичних умов є активація пентозофосфатного шляху окиснення. Тому нами досліджено активність Г-6-ФДГ у досліджуваних структурах головного мозку щурів. Встановлено зниження активності Г-6-ФДГ на 21,6 і 27,9 % у корі головного мозку та гіпокампі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією порівняно з показниками контрольної групи.

Подальший аналіз результатів показав, що після введення еналаприлу щурам із нейродегенерацією підвищувались показники антиоксидантного захисту в головному мозку. Порівнюючи дані групи з корекцією з показниками у щурів, яким не вводили еналаприл, встановлено збільшення вмісту G-SH у корі головного мозку в 1,8 раза та гіпокампі – у 1,2 раза. Під впливом еналаприлу підвищувався вміст SH-груп у корі головного мозку та гіпокампі в 1,3 і 1,1 раза. Підвищення вмісту G-SH, ймовірно, відбувається внаслідок його посиленої регенерації з окисненої форми у тканинах кори головного мозку та гіпокампа. Позитивний вплив еналаприлу також характеризувався зростанням активності ГР у корі в 1,7 раза та у гіпокампі в 1,6 раза.

Зважаючи на відсутність у групі з еналаприлом значущих відмінностей активності Г-6-ФДГ порівняно з патологією, причиною виявлених змін у досліджуваних структурах можна вважати залучення цього фермента до пентозофосфатного шляху метаболізму вуглеводів для стабілізації окисно-відновних процесів у головному мозку. Адже однією з функцій пентозофосфатного шляху метаболізму вуглеводів є постачання відновних еквівалентів нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат, необхідних для продукції енергії та відновлення окисненого глутатіону в мозку.

Результати досліджень, які наведені в таблиці 6.4, показали збільшення вмісту NO у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією, що

засвідчує підвищення його стабільного метаболіту NO₂ у 2,1 і 2,3 раза в корі головного мозку та гіпокампі порівняно з групою контролю.

Таблиця 6.4

Вплив еналаприлу на показники системи оксиду азоту у цитозольної фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією (M±m, n=7)

Показники	Досліджувані структури	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації+ еналаприл
NO (мкМ/г протеїну)	Кора	2,53±0,378	5,31±0,241*	3,89±0,476*,**
Активність NOS (нМ NADPH/хв. мг протеїну)		3,34±0,273	5,96±0,821*	4,53±0,498
NO (мкМ/г протеїну)	Гіпокамп	2,24±0,090	5,09±0,227*	3,71±0,157*,**
Активність NOS (нМ NADPH/хв. мг протеїну)		2,86±0,061	6,10±0,105*	3,76±0,055*,**

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою, ** – достовірність різниць порівняно з моделлю нейродегенерації.

У щурів, яким 14 днів вводили еналаприл, вміст NO знижувався в 1,4 раза в обох досліджуваних структурах, хоча і залишався вищим за контроль у корі та гіпокампі – у 1,5 та 1,7 раза відповідно.

Враховуючи те, що біосинтез NO асоціюється, у першу чергу, із активністю NOS, проведено дослідження активності даного ензиму в досліджуваних структурах мозку. Встановлено, що у щурів із моделлю нейродегенерації збільшувалась активність NOS, порівняно з контрольними щурами, у 1,8 раза в корі головного мозку та 2,1 раза – у гіпокампі. Слід зауважити, що активність NOS знижувалась у 1,6 раза після введення еналаприлу у гіпокампі.

Таким чином, проведеними експериментальними дослідженнями нами встановлено, що у корі головного мозку та гіпокампі щурів із скополамін-

індукованою нейродегенерацією знижується вміст G-SH, SH-груп, активність ГР, ГП та Г-6-ФДГ, що засвідчує послаблення системи антиоксидантного захисту. Після введення блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу в корі головного мозку та гіпокампі щурів із скополамін-індукованим пошкодженням збільшується вміст G-SH та SH-груп, активність глутатіон-залежного ензиму – ГР. Отже, еналаприл підвищує активність антиоксидантної системи головного мозку та знижує показники NO системи за умов розвитку скополамін-індукованої нейродегенерації у щурів.

6.3. Дія еналаприлу на стан мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації

У результаті досліджень встановлено, що для скополамін-індукованої нейродегенерації характерним є порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в мітохондріях кори головного мозку та гіпокампа (табл. 6.5). Визначено зростання вмісту ТБК АП на 70,3 % у корі, а у гіпокампі – на 100,9 %, відносно даних контрольної групи. Вміст КФГ у мітохондріях обох досліджуваних структур підвищувався на 46,5 %. Отримані дані засвідчували посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, що сприяло ушкодженню біологічних мембран. Водночас виявлено порушення функціонування ензимних систем антиоксидантного захисту за показниками активності СОД і каталази. Так активність СОД знижувалась лише у корі на 27,9 %, а у гіпокампі спостерігалась лише тенденція до зниження її активності. Активність каталази зменшувалась у обох досліджуваних структурах: у корі головного мозку – на 25,4 %, а у гіпокампі – на 45,6 %. Отримані зміни свідчать, про більше пошкодження гіпокампа – як важливої ділянки у розвитку нейродеструктивної патології.

Таблиця 6.5

Вплив еналаприлу на вільнорадикальне окислення ліпідів, білків та стан антиоксидантного захисту у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Вміст ТБК АП, нмоль/мг протеїну	Кора	12,8±1,25	21,8±1,50*	16,7±0,87* **
	Гіпокамп	11,6±0,65	23,3±1,30*	15,4±0,93**
Вміст КФГ, нмоль/мг протеїну	Кора	24,7±1,39	36,2±2,62*	25,5±1,18**
	Гіпокамп	18,3±1,10	26,7±1,21*	18,4±1,01**
Активність СОД, од/мг протеїну	Кора	0,43±0,027	0,31±0,017*	0,40±0,025**
	Гіпокамп	0,38±0,045	0,26±0,054	0,35±0,046
Активність каталази, мкмоль Н ₂ О ₂ /хв. мг протеїну	Кора	175,9±10,58	131,2±10,02*	184,6±15,80**
	Гіпокамп	170,2±10,99	92,6±15,16*	157,3±10,55**

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Окрім того, на основі проведених досліджень виявлено зниження активності дегідрогеназ у групі щурів із модельною патологією, які визначають ефективність енергетичного забезпечення мітохондрій головного мозку (рис. 6.1, 6.2). Власне, активність α -КГДГ (НАД⁺-залежного ензиму) знижувалась на 35,4 % у корі головного мозку та на 43 % – у гіпокампі. Водночас зменшувалась активність ФАД⁺-залежної СДГ в обох досліджуваних структурах на 63,6 та 54,8 % відповідно. Згідно даних літератури, порушення процесів окиснення та надмірне утворення вільних радикалів на ранній стадії розвитку нейродегенерації можуть призвести до незворотного відкривання мітохондріальної пори, що запускає процес апоптозу [489].

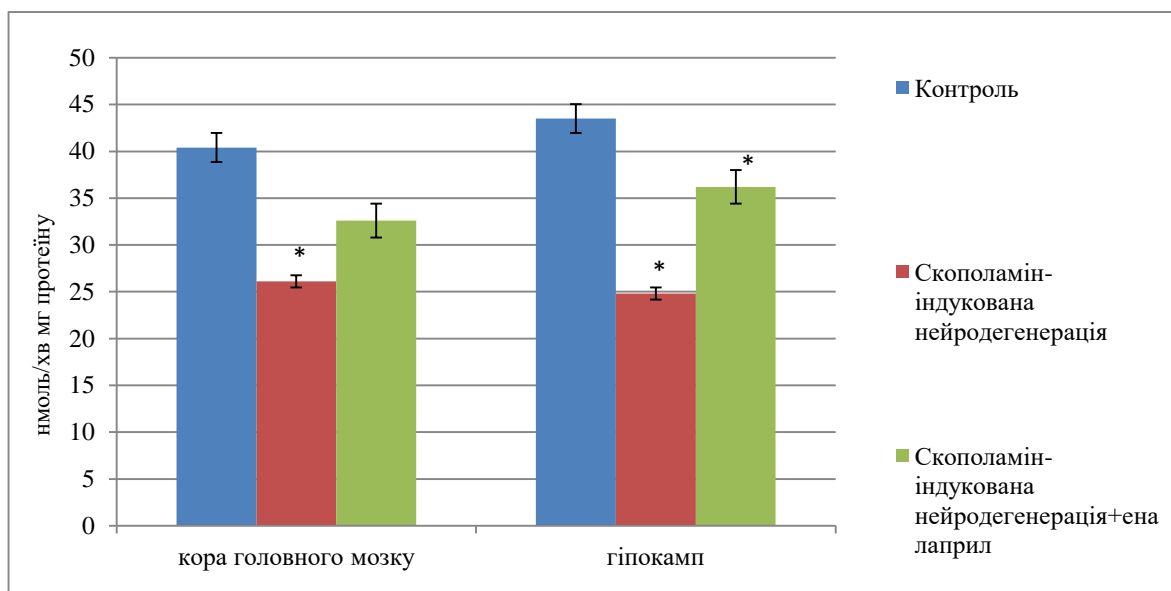


Рис. 6.1. Вплив еналаприлу на активність альфа-кетоглутарат-дегідрогенази у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Примітки до рис. 6.1., 6.2.:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Подальші дослідження показали, що після застосування еналаприлу знижувався вміст ТБК АП у корі головного мозку на 23,4 % та гіпокампі – на 33,9 %. При цьому вміст продуктів КФГ в обох структурах зменшувався відповідно на 29,6 % у корі та на 31,1% – гіпокампі. Отримані результати вказують на сповільнення процесів пероксидації ліпідів та білків.

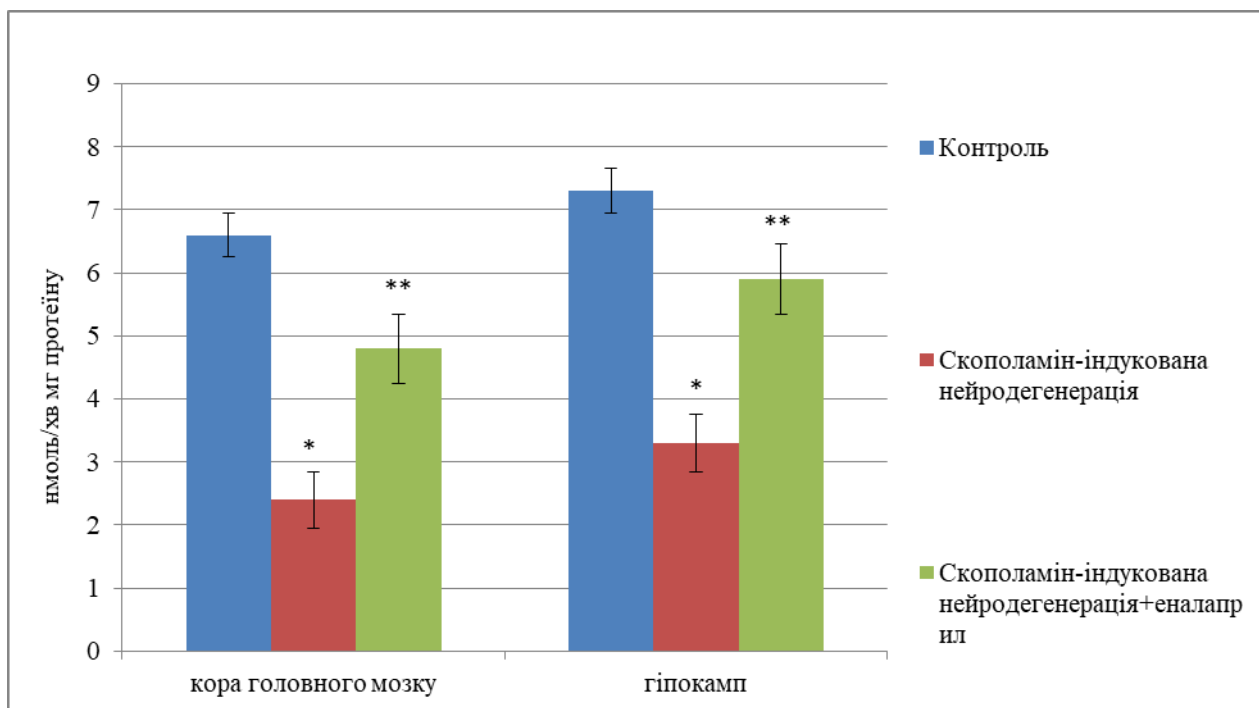


Рис. 6.2. Вплив еналаприлу на активність сукцинат-дегідрогенази у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Варто відзначити позитивний вплив еналаприлу на активність ензимів антиоксидантного захисту. Так, у корі головного мозку активність СОД і каталази збільшувалась відповідно на 29 та 40,7 %. У гіпокампі зростала активність лише каталази – на 69,9%. Це ще раз підтверджує першочерговість пошкодження гіпокампа при скополамін-індукованій нейродегенерації. Водночас виявлено зростання активності ензимів циклу Кребса: у корі активність α -КГДГ і СДГ збільшувалась на 24,9 та 100 %, у гіпокампі – на 45,9 та 78,8 % відповідно.

Як зазначалось вище, першочерговим «індикатором» порушень при нейродегенеративних процесах є синапси, які потребують значного енергозабезпечення. Тому нас зацікавили функціональні зміни мітохондрій, як енергопродукуючих структур, у корі головного мозку та гіпокампі за умов розвитку нейродегенерації та оцінка впливу на їх функціональний стан еналаприлу.

На мал. 6.3, 6.4 відображена динаміка змін інтенсивності набухання мітохондрій досліджуваних структур головного мозку. У щурів контрольної групи після інкубації протягом 60 хв мітохондріальної суспензії кори головного мозку та гіпокампа рівень розсіювання світла зменшувався в 1,1 раза. У щурів із модельною патологією спостерігали зменшення світлорозсіювання мітохондріальної суспензії через 60 хв інкубації в 1,2 раза у корі головного мозку та в 1,3 раза – у гіпокампі. Введення еналаприлу 14 днів щурам із нейродегенерацією привело до поступового зменшення світлорозсіювання як у корі головного мозку, так і гіпокампі – відповідно у 1,0 і 1,1 раза.

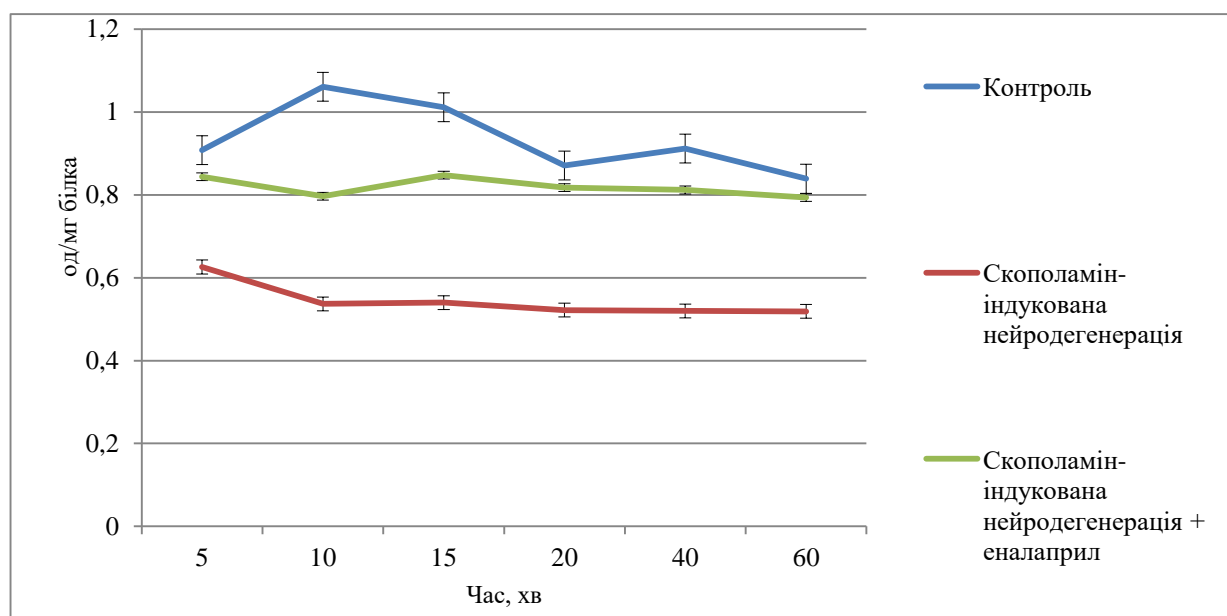
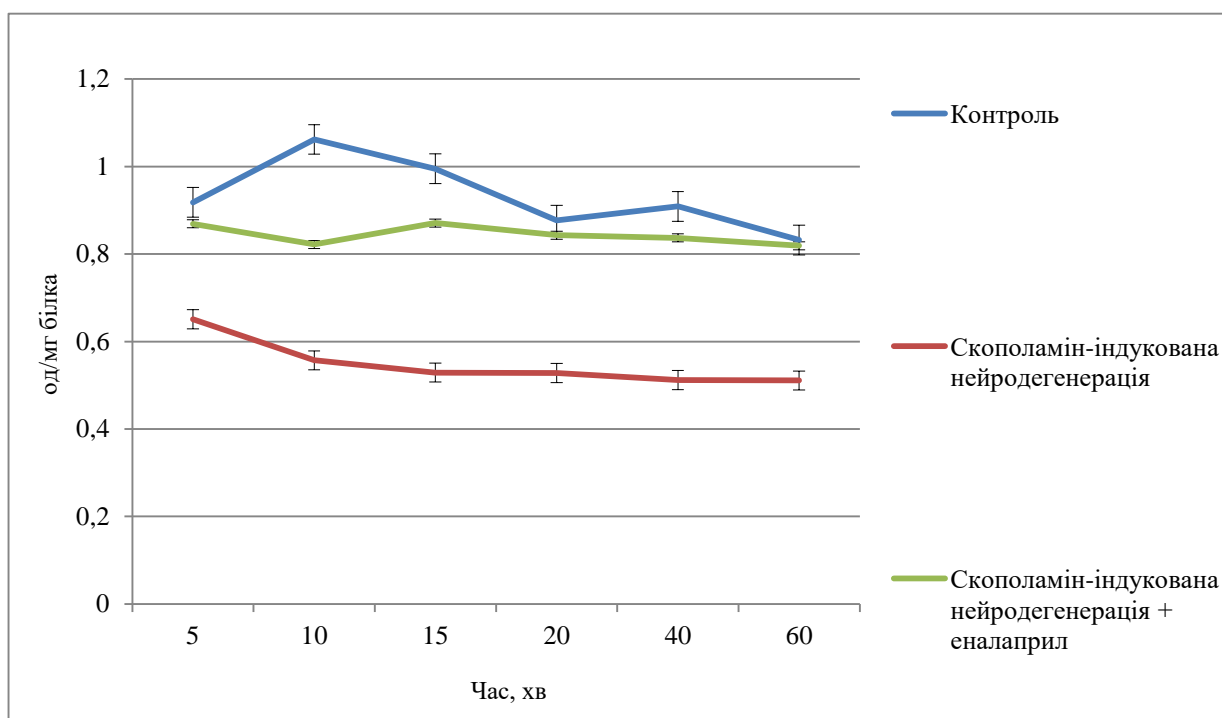


Рис. 6.3. Інтенсивність набухання мітохондрій кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення 14 днів еналаприлу в дозі 1,0 мг/кг.



Р

ис. 6.4. Інтенсивність набухання мітохондрій гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення 14 днів еналаприлу в дозі 1,0 мг/кг.

Подальший аналіз результатів досліджень показав, що відносна швидкість набухання мітохондрій, що вимірюється у ОД/хв/мг протеїну у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією зростала порівняно з контрольної групою в корі головного мозку з $1,6 \pm 0,014$ до $1,9 \pm 0,008$ і гіпокампі з $1,8 \pm 0,009$ до $2,1 \pm 0,012$. Однак після введення еналаприлу знижувалась відносна швидкість набухання мітохондрій, у порівнянні з даними щурів модельної патології, в обох досліджуваних структурах: до $1,75 \pm 0,011$ – у корі ГМ та $2,0 \pm 0,007$ – у гіпокампі.

Отже, у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією активується пара неспецифічної проникності мітохондрій, яка виступає регулятором транспорту іонів та білків. Відповідно збільшується внутрішньоклітинний пул Ca^{2+} і виникає дисбаланс між цитозольним та мітохондріальним рівнем іону. Дані процеси індукують порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в мітохондріях.

За умов уведення еналаприлу у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією підвищувалась активність ензимів антиоксидантної системи та циклу Кребса, зменшувався вміст продуктів пероксидації ліпідів, білків та інтенсивність набухання мітохондрій. Ймовірним механізмом дії препарату є пригнічення продукції реактивних форм кисню, яка стимулюється ангіотензином II. Це приводить до зниження вмісту ТБК АП і КФГ та зростання активності антиоксидантних ензимів як у корі головного мозку, так і в гіпокампі. Вищезазначені процеси сповільнюють розвиток мітохондріальної дисфункції завдяки блокаді НАДФ-оксидази ендотеліальних клітин та пригнічення утворення пероксинітриду, що сприяє покращенню мозкового кровотоку і пригнічує ішемічно-гіпоксичні впливи на ЦНС [490].

Таким чином, отримані результати свідчать, що при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів підвищується вільнорадикальне окислення ліпідів, білків та знижується активність ензимів циклу Кребса – α -КГДГ та СДГ; знижується розсіювання світла та зростає відносна швидкість набухання мітохондрій. Водночас введення еналаприлу щурам зі модельною патологією у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа знижує вміст продуктів, що реагують із 2-ТБК та ОМБ; в обох досліджуваних структурах зростає активність каталази, α -КГДГ, СДГ, а СОД – лише в корі головного мозку; спостерігається поступове зниження світлорозсіювання та зниження відносної швидкості набухання мітохондрій.

Отже, покращення стану антиоксидантної системи та енергозабезпечення мітохондрій, а також зниження інтенсивності набухання мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією вказує на протективні властивості еналаприлу.

6.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов введення еналаприлу при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації

Проведені дослідження показали, що у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією протеолітична та фібринолітична активність підвищувалась (табл. 6.6, 6.7). Стан протеолізу кори головного мозку характеризувався збільшенням лізису НМБ на 22,5 %, лізису ВМБ – на 20,9 %, лізису колагену – на 53,8 %. Аналогічна динаміка показників мала місце в гіпокампі. Так, протеоліз підвищувався за азоальбуміном на 17,7 %,

Таблиця 6.6.

Вплив еналаприлу на протеолітичну і фібринолітичну активність кори головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією

($M \pm m$, n=7)

Показники	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Лізис азоальбуміну	102,46±1,47	120,54±1,42*	112,06±1,42* **
Лізис азоказеїну	104,37±1,19	121,37±2,26*	111,60±0,89* **
Лізис азоколагену	2,49±0,14	3,77±0,19*	3,29±0,17*
Сумарна фібринолітична активність	86,11±1,43	97,43±2,05*	88,97±1,33* **
Неферментативна фібринолітична активність	57,34±1,04	65,29±1,90*	60,43±0,51* **
Ферментативна фібринолітична активність	28,77±0,77	32,71±0,60*	28,54±1,62* **

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

азоказеїном – на 16,3%, азаколагеном – на 51,4 %. Фібриноліз у щурів із нейродегенерациєю відрізнявся від контролю збільшеними в середньому на 13,4 % значеннями СФА, НФА, ФФА в корі, та в гіпокампі – на 35,3, 42,5, 22,6 % відповідно.

Таблиця 6.7

Вплив еналаприлу на протеолітичну і фібринолітичну активність гіпокампа щурів із скополамін-індукованою нейродегенерациєю ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Лізис азоальбуміну	81,49±1,17	99,86±2,02*	91,20±1,23* **
Лізис азоказеїну	83,91±0,89	101,49±2,19*	91,26±1,33* **
Лізис азаколагену	2,12±0,07	3,26±0,22*	2,71±0,14* **
Сумарна фібринолітична активність	52,94±1,59	71,60±1,81*	63,14±0,98* **
Неферментативна фібринолітична активність	31,77±1,87	45,26±1,20*	38,20±1,46* **
Ферментативна фібринолітична активність	21,49±0,89	26,34±0,85*	24,94±0,57*

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерациєю.

Під впливом інгібітора АПФ еналаприлу протеолітична активність у досліджуваних церебральних структурах знижувалась. При порівнянні з модельною патологією, після застосування препарату лізис НМБ у корі головного мозку зменшувався на 7,1 %, у гіпокампі – на 8,7 %. Лізис ВМБ знижувався в корі на 8,1 %, у гіпокампі – на 10,1 %. Лізис колагену зменшувався на 16,9 % лише в гіпокампі.

Після введення еналаприлу СФА зменшувалась у корі головного мозку на 8,7 %, у гіпокампі – на 11,8 %. Водночас у корі знижувалась як ФФА, так і НФА – на 7,4 і 12,7 % відповідно; у гіпокампі на 15,6 % зменшувалась лише НФА.

Слід зауважити, що курсове введення еналаприлу впливало на порушені при нейродегенерації процеси протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів.

Отже, результати проведених досліджень показали зростання інтенсивності необмеженого протеолізу при скополамін-індукованій нейродегенерації як низькомолекулярних так і високомолекулярних білків, яка обумовлена значною активацією вільнорадикальних процесів у досліджуваних структурах.

Отримані результати вказують на доцільність патогенетичної корекції модулятором ренін-ангіотензинової системи за умов розвитку скополамін-індукованої нейродегенерації.

Отримані дані дозволяють зробити такі проміжні висновки:

1. У щурів із моделлю скополамінової нейродегенерації у корі головного мозку та гіпокампі під впливом еналаприлу, знижується вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та білків нейтрального та основного характеру, що вказує на зниження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та білків.
2. Після введення 14 днів еналаприлу дозою 1,0 мг/кг спостерігається зниження вмісту NO та активності NOS в корі та гіпокампі щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією, зростання активності каталази та нормалізація СОД, що вказує на коригуючий вплив препарату на систему оксиду азоту та антиоксидантну систему.
3. Після введення блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу в корі головного мозку та гіпокампі щурів зі скополамін-індукованим пошкодженням збільшується вміст глутатіону відновленого та SH-груп, активність глутатіон-залежних ензимів, а також – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази тільки у корі

ГОЛОВНОГО МОЗКУ.

4. Під впливом еналаприлу у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією спостерігається зниження відносної швидкості набухання мітохондрій, знижується вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та окисної модифікації протеїнів; в обох досліджуваних структурах зростає активність каталази, α -кетоглутаратдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, а супероксиддисмутази – лише в корі головного мозку.

5. Після 14-ти денного введення еналаприлу щурам з моделлю скополамін-індукованої нейродегенерації зменшуються показники протеолітичної та фібринолітичної активностей у досліджуваних структурах головного мозку.

За результатами дослідження опубліковано наступні роботи:

[494] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vlasova K.V. Enalapril effect on the state of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the brain under conditions of blockade of central cholinergic system. *Georgian medical news*. 2019. № 2 (287). P. 128–132.

[495] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M. Enalapril effect on glutathione chain of the antioxidant system of the brain in rats with scopolamine-induced neurodegeneration. *Georgian medical news*. 2019. № 6 (291). P. 98–102.

[468] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of Enalapril on them. *Wiedemosti Lekarski*. 2020. № 10. P. 2114–2119.

[496] Kmet O., Filipets N., Kmet T., Vepriuk Y., Vlasova K. New tendencies of proteolysis/fibrinolysis pharmacological modulation with experimental Alzheimer's disease. *Medical Science*. 2020. 24(106). P. 3911–3917.

[497] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Andriychuk N.Y., Tymkul D.M. Mitochondrial cerebral dysfunction in rats with scopolamine-induced

neurodegeneration under enalapril effect. Bukovinian Medical Herald. 2022. Vol. 26, № 2. (102) P. 50–56.

[498] Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонового ланцюга гіпокампа щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера при застосуванні еналаприлу. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Читання Підвисоцького" (21-22 травня 2019, Одеса). С. 31–35.

[499] Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020" (5-6 березня 2020, Запоріжжя). С. 30–31.

[500] Кметь О.Г. Мітохондріальна дисфункція та оксидативні порушення головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації: дія еналаприлу. Матеріали III науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (19 листопада 2020, Харків). С. 121–122.

[501] Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на глутатіоновий ланцюг антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12 березня 2021, Харків). С. 438–440.

[502] Кметь О.Г. Пероксидне окиснення білків та ліпідів кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та під впливом еналаприлу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021, Київ). С. 64–65.

РОЗДІЛ 7

СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА КОРЕКЦІЇ КАРБАЦЕТАМОМ

ЦД 2 типу – пріоритетна медико-соціальна проблема в багатьох країнах світу зі стрімким зростанням кількості пацієнтів. Не менш важлива проблема хворих на ЦД – ураження ЦНС, внаслідок, у тому числі, підвищеної продукції вільних радикалів, виснаження антиоксидантних механізмів, розвитку окиснювального стресу [503, 504]. До факторів, які підвищують чутливість нейронів до прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, відносять розлади аксоплазматичного транспорту, порушення продукції енергії в клітинах головного мозку, що спричиняє вторинне пошкодження трансмембранного іонного транспорту [505]. Також патогенетичною складовою діабетичних ускладнень із боку ЦНС є порушення кровообігу, оскільки ендотелій кровоносних судин (поряд із нейронами та нирковими гломерулярними клітинами) відноситься до тканин, які поглинають глюкозу незалежно від вмісту інсуліну. Відповідно, накопичення поліолів, продуктів запалення та інтенсифікація ПОЛ, виступають у якості основних факторів ендотеліальної дисфункції [506 – 508].

Ще однією з причин схильності хворих на ЦД 2 типу до діабетичної енцефалопатії та розвитку центральної нейродегенерації є порушення балансу гальмівних та збудливих процесів у головного мозку. Одним із основних регуляторів метаболізму в ЦНС, у тому числі – вуглеводного обміну, є ГАМК [509]. Про багатофункціональну роль цього нейромедіатора свідчить наявність декількох шляхів утворення ГАМК при дефіциті в ЦНС: із глутамату за допомогою глутамат-декарбоксилази, і в амінобутиратному шунті (цикл Робертса) [510]. Отже, нестача ГАМК є патогенетичним механізмом прогресування діабетичного пошкодження ЦНС.

Враховуючи сучасні наукові дані щодо нейрорегуляторних властивостей інсулінових сигнальних механізмів, зокрема – корекції струму ГАМК у корі головного мозку та гіпокампі [511, 5127], інтерес становить ефективність фармакологічної модуляції ГАМК-ергічної системи при діабетичному пошкодженні ЦНС [466, 513 – 523].

7.1. Вплив карбацетама на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу

Аналіз отриманих даних показав, що у досліджуваних гомогенатах головного мозку щурів із ЦД 2 типу збільшувався вміст ТБК АП та ступінь ОМБ (табл. 7.1). Порівняно з контрольною групою, вміст ТБК АП збільшувався в корі головного мозку та гіпокампі на 85,2 % і 92,5 % відповідно. При цьому вміст білків нейтрального характеру збільшувався в корі головного мозку та гіпокампі на 45,2 і 64,7 %, основного характеру – на 50,6 і 39,6 % відповідно. Отриманий нами результат узгоджується з літературними даними про те, що досліджуваний показник зростає внаслідок розкладання поліненасичених жирів високореакційноздатними формами кисню, і який є маркером пошкодження клітинних мембран.

У групі щурів із нейродегенерацією після ведення 14 днів карбацетама вміст ТБК АП знижувався як у корі головного мозку – на 11,9 %, так і в гіпокампі – на 28,1 %, що до нелікованих тварин. Водночас знижувався вміст ОМБ: зареєстрований при $\lambda=370$ нм – на 20,3 і 26 % у корі ГМ та гіпокампі; при $\lambda=430$ нм – на 22,5 % в обох структурах ГМ.

Одним із найважливіших ензимів антиоксидантної системи є СОД, яка каталізує реакцію дисмутації супероксидних аніон-радикалів і перетворює їх на молекули пероксиду гідрогену, який є менш реакційно здатними. У головному мозку щурів із ЦД нами виявлено, по відношенню до контрольної групи, зниження активності СОД: у корі ГМ – на 47,1 %; гіпокампі на –

28,8 %. Застосування карбацетаму у щурів із ЦД 2 типу сприяло зростанню активності СОД у корі ГМ на 85,2 % та гіпокампі – на 39,6 %.

Таблиця 7.1

Вплив карбацетаму на пероксидне окиснення білків та ліпідів у цитозольній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів при моделюванні нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу
($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
ТБК АП, мкмоль/г тканини	Кора	43,00 \pm 2,367	79,63 \pm 1,558*	70,14 \pm 2,545* **
	Гіпокамп	39,96 \pm 3,107	76,92 \pm 2,341*	55,38 \pm 4,190* **
ОМБ $\lambda=370$, од/г тканини	Кора	30,49 \pm 1,16	44,26 \pm 1,72*	35,26 \pm 1,16*, **
	Гіпокамп	20,36 \pm 1,65	33,54 \pm 1,09*	24,83 \pm 0,89*, **
ОМБ $\lambda=430$, од/г тканини	Кора	30,51 \pm 0,72	45,96 \pm 1,67*	34,84 \pm 1,14*, **
	Гіпокамп	20,51 \pm 0,72	28,64 \pm 1,24*	22,70 \pm 0,91**
Активність СОД (од/мг протеїну)	Кора	0,217 \pm 0,015	0,115 \pm 0,034*	0,213 \pm 0,013**
	Гіпокамп	0,312 \pm 0,010	0,222 \pm 0,028*	0,310 \pm 0,024**
Активність каталази (мкмоль H_2O_2 /хв. мг протеїну)	Кора	183,92 \pm 9,640	122,31 \pm 12,585*	166,43 \pm 10,324**
	Гіпокамп	140,98 \pm 12,723	88,99 \pm 13,814*	124,96 \pm 11,986

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів з нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу.

Відомо, що знешкодження пероксиду водню, який утворюється в результаті дисмутації супероксидного радикалу, здійснює каталаза. Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення активності каталази в досліджуваних структурах. У щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу, активність каталази порівняно з контролем знижувалась на 33,5 % і 36,9 % у корі головного мозку та гіпокампі відповідно. У групі з карбацетамом

активність даного ферменту збільшилась у корі головного мозку на 36,1 %, однак у гіпокампі спостерігалась лише тенденція до зростання даного показника.

Отже, за умов нейродегенеративного пошкодження індукованого ЦД 2 типу підвищення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та білків у корі головного мозку та гіпокампі є одним із механізмів пошкодження нейронів. Після курсового введення карбацетаму знижується ступінь процесів пероксидації кори головного мозку та гіпокампа. Наведені дані свідчать про протективний вплив ендогенного модулятора ГАМК-ергічних рецепторів карбацетаму за умов розвитку центральної нейродегенерації, спричиненої ЦД 2 типу.

7.2. Вплив карбацетаму на показники тіол-дисульфідної та NO систем головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу

Оскільки глутатіон є центральним компонентом антиоксидантних систем, тому ми вивчили його вміст у корі головного мозку та гіпокампі (табл. 7.2). Так у щурів, яким моделювали нейродегенерацію, вміст G-SH знижувався на 48,4 % у корі та на 48,1 % у гіпокампі порівняно з показниками контрольної групи щурів. Введення карбацетаму призводило до зростання вмісту G-SH відповідно в 1,9 у корі головного мозку. У гіпокампі під впливом карбацетаму вміст G-SH зростав у 1,5 раза. Підвищення вмісту G-SH, ймовірно, відбувається за рахунок його посиленої регенерації з окисненої форми у тканинах кори головного мозку та гіпокампа.

Подальший аналіз результатів показав зниження у щурів із модельною патологією активності ензимів, що приймають участь у процесі антиоксидантного захисту. Активність ГП, яка використовує G-SH для знешкодження пероксиду водню та інших гідропероксидів, була меншою на

Вплив карбацетама на показники системи глутатіону у цитозольній фракції щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу

($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Кора	7,37±0,60	3,80±0,55*	6,20±0,34**
	Гіпокамп	6,84±1,02	3,55±0,41*	5,50±0,32**
Глутатіон-пероксидаза (нмоль GSSG/(хв мг протеїну))	Кора	143,17±13,99	86,48±15,09*	131,58±11,62**
	Гіпокамп	131,46±15,55	83,82±18,39*	119,97±6,57**
Глутатіон-редуктаза (нмоль NADPH/(хв. мг протеїну))	Кора	3,71±0,49	2,23±0,44*	3,64±0,13**
	Гіпокамп	3,81±0,64	2,09±0,41*	3,53±0,23**
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв. мг протеїну))	Кора	6,29±0,11	3,94±0,26*	5,81±0,41**
	Гіпокамп	4,83±0,37	2,88±0,55*	4,19±0,27**
Сульфгідрильні групи (нмоль/мг протеїну)	Кора	72,81±2,36	46,83±2,98*	66,48±2,74**
	Гіпокамп	70,58±3,80	50,83±3,56*	67,13±2,78**

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

39,6 % у корі головного мозку та на 36,2 % у гіпокампі щурів з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, ніж у контрольної групи. При цьому знижувалась активність ГР у обох досліджуваних структурах, у середньому – на 42,5 %, відносно показників контролю. Зниження активності ензимів, найімовірніше зумовлено посиленням використанням їх для

знешкодження в тканинах головного мозку надлишку активних форм кисню. Окрім того, знижувалась активність Г-6-ФДГ у групі модельної патології як у корі головного мозку, так і в гіпокампі: у середньому в 1,6 раза відносно даних контролю. Зниження активності даного ферменту зменшує енергетичні запаси клітини, за рахунок пригнічення пентозофосфатного гліколізу, і в результаті цього зменшується кількість G-SH, який знешкоджує активні форми кисню. Водночас вміст SH-груп, які входять до складу глутатіону і забезпечують біохімічні реакції метаболізму та збереження функціональних характеристик мембран, також знижувався на 35,7 % у корі головного мозку та на 38,0 % – у гіпокампі.

Застосування карбацетаму щурам із нейродегенерацією сприяло підвищенню антиоксидантного захисту як у корі головного мозку так і в гіпокампі. Зокрема, порівняно з даними щурів контрольної патології, вміст G-SH після введення карбацетаму збільшувався у корі головного мозку в 1,6 раза, активність ГП зростала як у корі головного мозку, так і у гіпокампі: на 52,2 % та 43,1 % відповідно.

Проте активність ГР зростала після введення карбацетаму в обох досліджуваних структурах в 1,7 раза. Застосування карбацетаму сприяло зростанню активності Г-6-ФДГ як у корі головного мозку, так і у гіпокампі: на 47 % та на 45 % відповідно. При цьому підвищувався вміст SH-груп у корі головного мозку на 41,6 % та на 32,1 % – у гіпокампі.

Результати досліджень показали підвищення у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу NO– стабільного метаболіту NO₂, у 2,8 раза як у корі головного мозку, так і в гіпокампі (табл. 7.3). У щурів, яким вводили карбацетам, вміст NO знижувався в 2,5 раза в обох досліджуваних структурах.

Враховуючи те, що біосинтез NO асоціюється, у першу чергу, із активністю NOS, проведено дослідження активності даного ензиму в головному мозку. Встановлено, що у щурів із модельною патологією збільшувалась активність NOS, порівняно з контрольними щурами, у 1,7 раза

в корі головного мозку та 1,9 раза – у гіпокампі. Слід зауважити, що активність NOS знижувалась у 1,4 раза після введення карбацетаму лише в гіпокампі.

Таблиця 7.3

Вплив карбацетаму на показники системи оксиду азоту у цитозольній фракції щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу
($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
NO (мкМ/г протеїну)	Кора	2,54±0,378	6,30±0,307*	2,52±0,215**
	Гіпокамп	2,24±0,0904	6,34±0,294*	2,43±0,081**
Активність NOS (нМ NADPH/хв. мг протеїну)	Кора	3,34±0,273	5,58±0,941*	3,98±0,487
	Гіпокамп	2,86±0,061	5,52±0,134*	3,94±0,191* **

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Таким чином, проведеними експериментальними дослідженнями нами встановлено, що за умов моделювання ЦД 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі щурів знижується вміст G-SH, SH-груп, активність ГР, ГП та Г-6-ФДГ, що засвідчує послаблення антиоксидантної системи. При цьому, після введення 14 днів карбацетаму щурам із модельною патологією збільшується вміст SH-груп, зростає активність глутатіон-залежних ензимів в корі головного мозку та гіпокампі. Збільшується вміст G-SH та зростає активність Г-6-ФДГ в обох досліджуваних структурах при застосуванні карбацетаму. Водночас зменшувався вміст нітритів у обох досліджуваних структурах та активність NO-синтази лише в гіпокампі.

Отже, покращення стану глутатіонової ланки антиоксидантного захисту в корі головного мозку та гіпокампі при застосуванні карбацетаму за умов моделювання нейродегенерації індукованій ЦД 2 типу вказують на здатність препарату активувати стан глутатіонового ланцюга антиоксидантного захисту у ЦНС.

7.3. Дія карбацетаму на мітохондріальний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов моделювання нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу

Результати проведених досліджень показали, що у мітохондріях досліджуваних структур головного мозку щурів із ЦД 2 типу збільшувався вміст ТБКАП (рис. 7.1). Так, порівняно з контрольною групою, вміст ТБКАП збільшувався в корі головного мозку та гіпокампі на 82,3 % і 106,1 % відповідно. Отриманий результат узгоджується з висновками інших науковців про те, що вміст ТБК АП підвищується внаслідок впливу високореакційноздатних форм кисню на поліненасичені жирні кислоти – компоненти фосфоліпідів усіх клітинних мембран, тому цей показник і слугує маркером пошкодження мембран мітохондрій [490]. Водночас у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу вміст КФГ перевищував значення контрольної групи на 37,7 % у корі ГМ та на 43,2 % – у гіпокампі. Такі зміни, а саме – інтенсифікація окислювальної деструкції білків мітохондріального кодування, призводять до порушення функціональної активності мітохондрій [505].

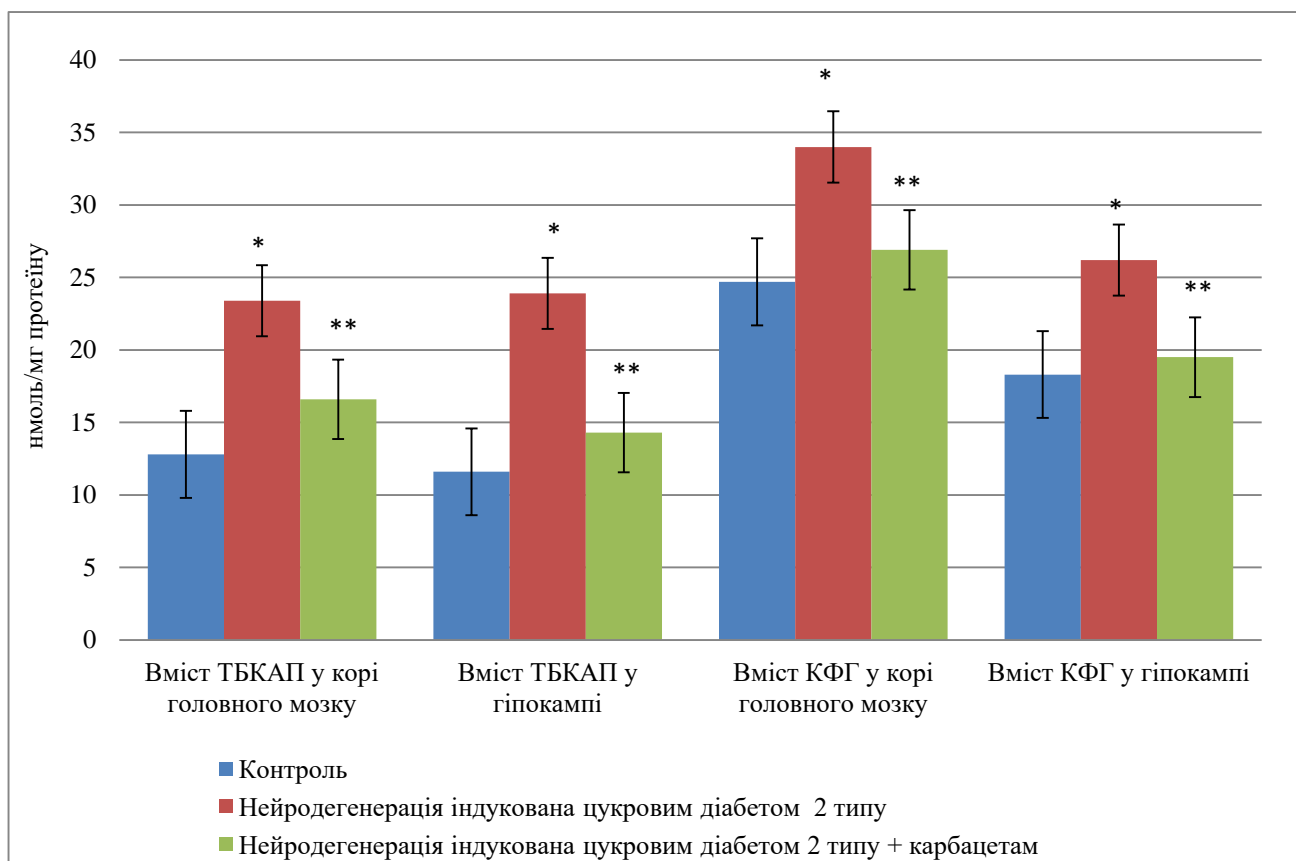


Рис.7.1. Вплив карбацетаму на вільнорадикальне окислення ліпідів та білків у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу

Примітки:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із цукровим діабетом 2 типу.

Після ведення 14 днів карбацетаму у щурів із модельною патологією вміст ТБК АП знижувався в корі головного мозку щурів на 21,9 %, у гіпокампі – на 40,2 % (див. рис. 7.1). Також зменшувався вміст КФГ на 20,9 % та 25,6 % у корі ГМ та гіпокампі відповідно.

Одним із важливих ензимів антиоксидантної системи є СОД, яка каталізує реакцію дисмутації супероксидних аніон-радикалів і перетворює їх на менш реакційно здатні молекули пероксиду гідрогену. У мітохондріях щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД активність СОД зменшувалась у корі ГМ на 23,3 %, у гіпокампі мала місце тенденція до зниження показника

порівняно з контрольною групою (табл. 7.4). Після застосування 14 днів карбацетаму в обох структурах головного мозку активність СОД підвищувалась і показники достовірно не відрізнялись від контролю.

Враховуючи те, що знешкодження пероксиду водню, який утворюється в результаті дисмутації супероксидного радикалу, здійснює каталаза, наступним етапом нашого дослідження стало вивчення активності даного ензиму в мітохондріях головного мозку. У щурів із нейродегенерацією, у порівнянні з контролем, активність каталази знижувалась на 29,4 % і 51,5 % у корі головного мозку та гіпокампі відповідно. Завдяки дії карбацетаму активність каталази в корі головного мозку збільшувалась на 50,7 %, але в гіпокампі спостерігалась лише тенденція до зростання показника.

Таблиця 7.4

Вплив карбацетаму на стан антиоксидантного захисту в мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Активність СОД, од/мг протеїну	Кора	0,43±0,027	0,33±0,017*	0,39±0,022
	Гіпокамп	0,38±0,045	0,26±0,038	0,32±0,039
Активність каталази, мкмоль H ₂ O ₂ /хв. мг протеїну	Кора	175,9±10,58	124,2±11,72*	187,2±19,06**
	Гіпокамп	170,2±10,99	82,5±11,28*	136,1±17,85
Активність α-КГДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	40,4±2,23	26,5±1,01*	30,8±2,01*
	Гіпокамп	43,5±2,24	26,8±1,52*	36,2±2,79**
Активність СДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	6,5±0,57	2,2±0,15*	3,5±0,23* **
	Гіпокамп	7,2±0,32	2,4±0,27*	4,5±0,19* **

Примітки:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Як відомо, оксидативний стресс при гіперглікемії, сприяє надмірному утворенню реактивних форм кисню, виснаженню системи антиоксидантного захисту та енергетичному дефіциту, що в кінцевому результаті призводить до пошкодження та загибелі нейронів. Тому нами була вивчена динаміка активності дегідрогеназ циклу Кребса – α -КГДГ та СДГ, які визначають ефективність енергетичного забезпечення у мітохондріях. Встановлено (див. табл. 7.4.), що за умов розвитку нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу активність α -КГДГ зменшувалась на 34,4 % у корі ГМ та на 38,4 % – у гіпокампі; активність СДГ в обох досліджуваних структурах знижувалась у середньому на 66,4 %.

Після застосування карбацетаму активність обох ензимів зростала. Однак активність α -КГДГ підвищувалась лише в гіпокампі – на 35,1 %; активність СДГ збільшувалась на 59,1 % у корі головного мозку та на 87,5% – у гіпокампі.

Для характеристики структурно-функціонального стану мітохондрій вивчали набухання органел за динамікою інтенсивності світлорозсіювання мітохондріальної суспензії, протягом 60 хв інкубації. Брали до уваги показники (од/мг протеїну) на 5 і 60 хв спостереження (початковий і кінцевий періоди спостереження відповідно). Так, рівень розсіювання світла мітохондріальної суспензії головного мозку контрольної групи щурів зменшувався з $0,908 \pm 0,016$ до $0,839 \pm 0,014$ (рис. 7.2), що вказує на важливу фізіологічну роль мітохондрій у підтримці власного гомеостазу, завдяки їхній здатності до акумуляції та утримувannya іонів Ca^{2+} в матриксі.

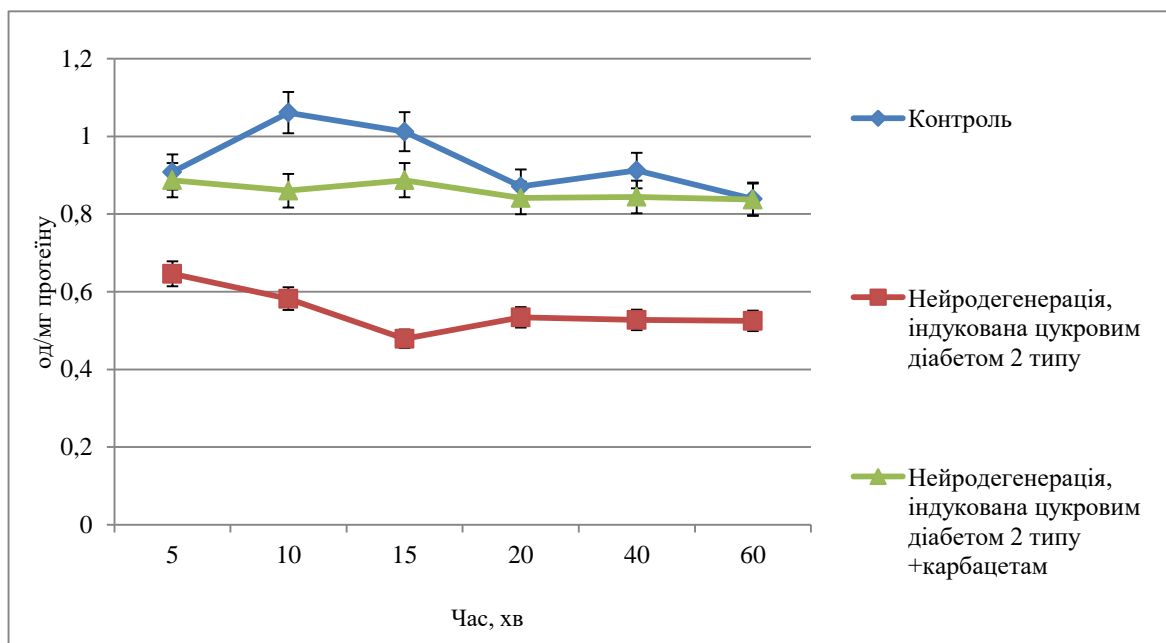


Рис. 7.2. Інтенсивність набухання мітохондрій кори головного мозку щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення 14 днів карбацетаму в дозі 5,0 мг/кг ($M \pm m$, $n=7$).

За умов нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу світлорозсіювання мітохондріальної суспензії зменшувалось з $0,646 \pm 0,015$ до $0,525 \pm 0,009$. Слід зазначити, що показники вихідного і кінцевого періоду спостереження у щурів із модельною патологією були меншими, ніж у контролі, що свідчить про можливе пошкодження внутрішньої мембрани мітохондрій і як наслідок – порушення енергетичної функції.

Після введення карбацетаму рівень світлорозсіювання зменшувався з $0,887 \pm 0,013$ до $0,837 \pm 0,012$. Водночас отримані дані були вищими за показники щурів із модельною патологією. Отже, це вказує на здатність карбацетаму зменшувати надмірне відкриття мітохондріальної пори.

Подальші дослідження показали, що динаміка інтенсивності світлорозсіювання в мітохондріальній суспензії гіпокампа схожа до змін у корі головного мозку (рис. 7.3). Проте у щурів із нейродегенерацією спостерігаємо виражене пошкодження мітохондрій у даній структурі, що свідчить про більш підвищену її чутливість за таких умов експерименту.

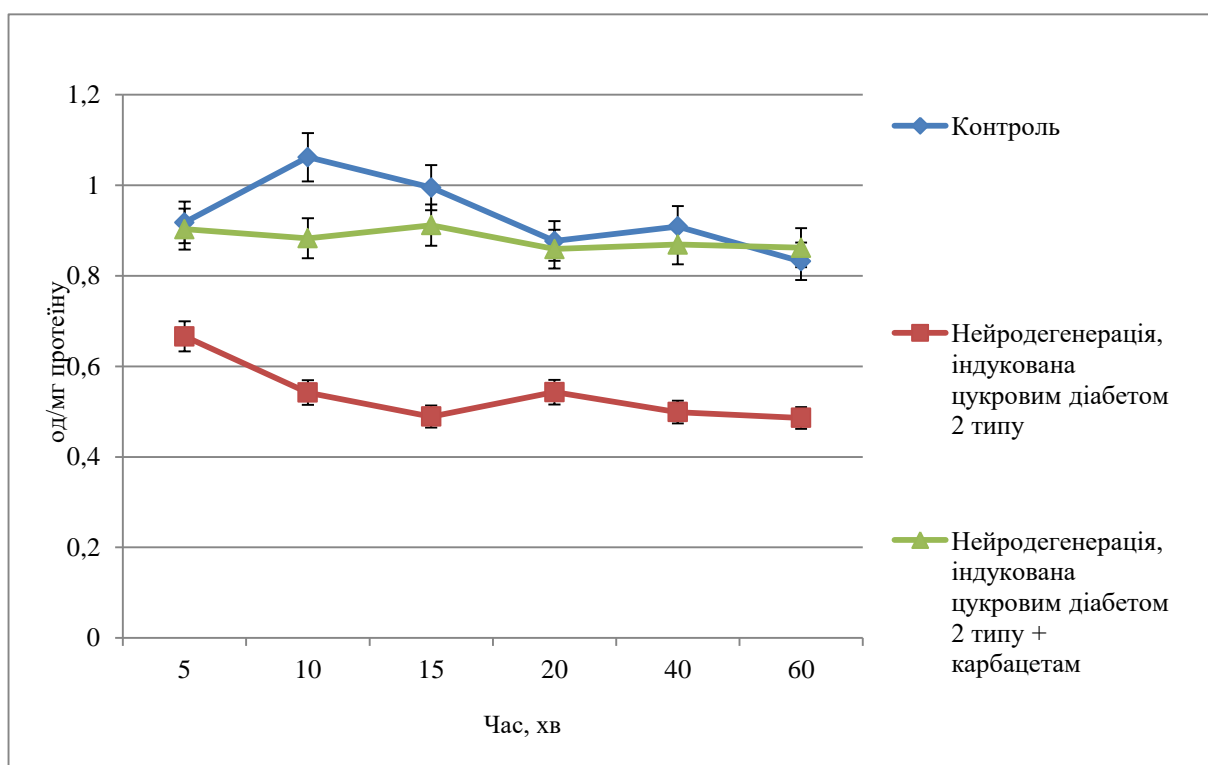


Рис. 7.3. Інтенсивність набухання мітохондрій гіпокампа щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення 14 днів карбацетаму в дозі 5,0 мг/кг ($M \pm m$, $n=7$)

Розрахунки показали, що відносна швидкість набухання мітохондрій у щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД порівняно з контрольною групою збільшувалась на 25,0 % у корі головного мозку та на 27,8 % – у гіпокампі (рис. 7.4). Після застосування карбацетаму відносна швидкість набухання мітохондрій знижувалась, порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, в обох досліджуваних структурах: на 15,0 % – у корі головного мозку і 17,4 % – у гіпокампі.

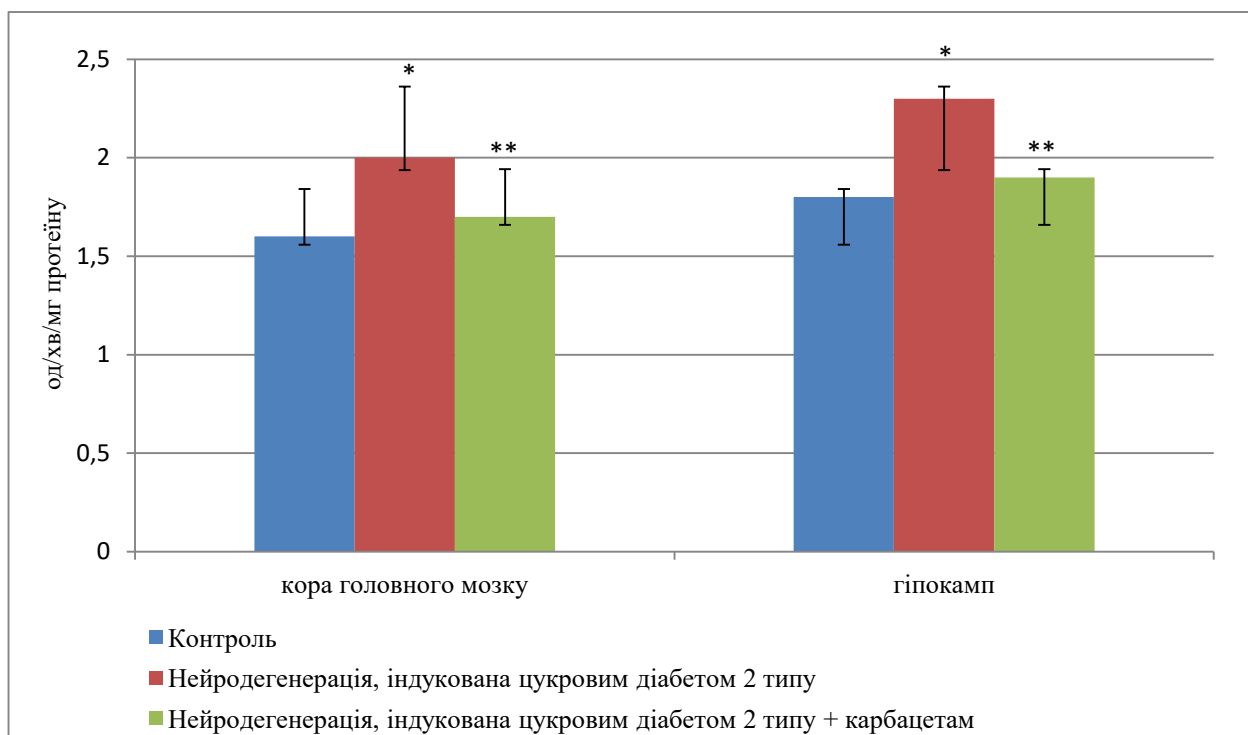


Рис. 7.4. Відносна швидкість набухання мітохондрій нейронів щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу після застосування 14 днів карбацетаму в дозі 5мг/кг ($M \pm m$, $n=7$)

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Отже, у наших експериментальних дослідженнях встановлено, що за умов індукованого цукровим діабетом 2 типу пошкодження ЦНС в мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів збільшується ПОЛ та ПОБ; знижується активність СОД, каталази, α -КГДГ та СДГД; зростає відносна швидкість набухання мітохондрій. Після введення 14 днів карбацетаму у щурів із модельною патологією в мітохондріях головного мозку та гіпокампа знижується вміст продуктів, що реагують із 2-ТБК та ОМБ; зростає активність каталази у корі, α -КГДГ у гіпокампі, а СДГД – в обох досліджуваних структурах, що вказує на його антиоксидантні властивості. Зниження відносної швидкості набухання мітохондрій кори головного мозку

та гіпокампа щурів підтверджує протективний вплив карбацетаму за умов мітохондріальної дисфункції.

7.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів при введенні карбацетаму за умов моделювання нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

Проведені дослідження показали, що за умов розвитку нейродегенерації, індукованої ЦД 2 типу протеолітична активність кори головного мозку характеризувалась підвищенням ферментативного розщеплення азоальбуміну на 22,1 %, та збільшенням на 6,7 % лізису азоказеїну та на 65,5 % азоколу (рис. 7.5, 7.6).

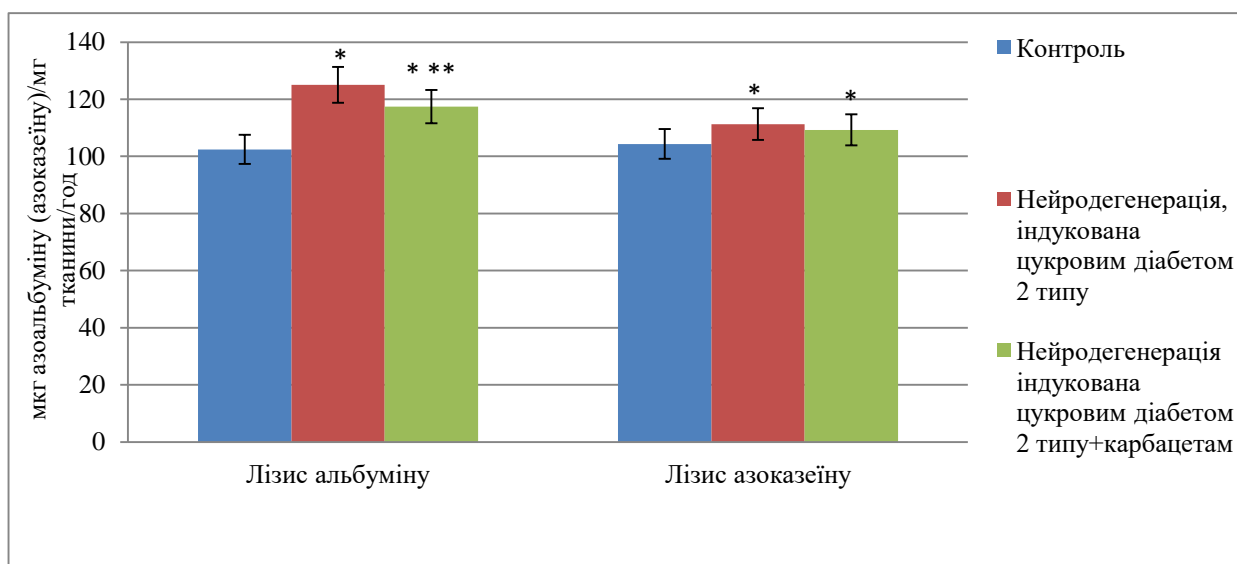


Рис. 7.5. Вплив карбацетаму на показники протеолізу кори головного мозку щурів за умов нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)
Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу.

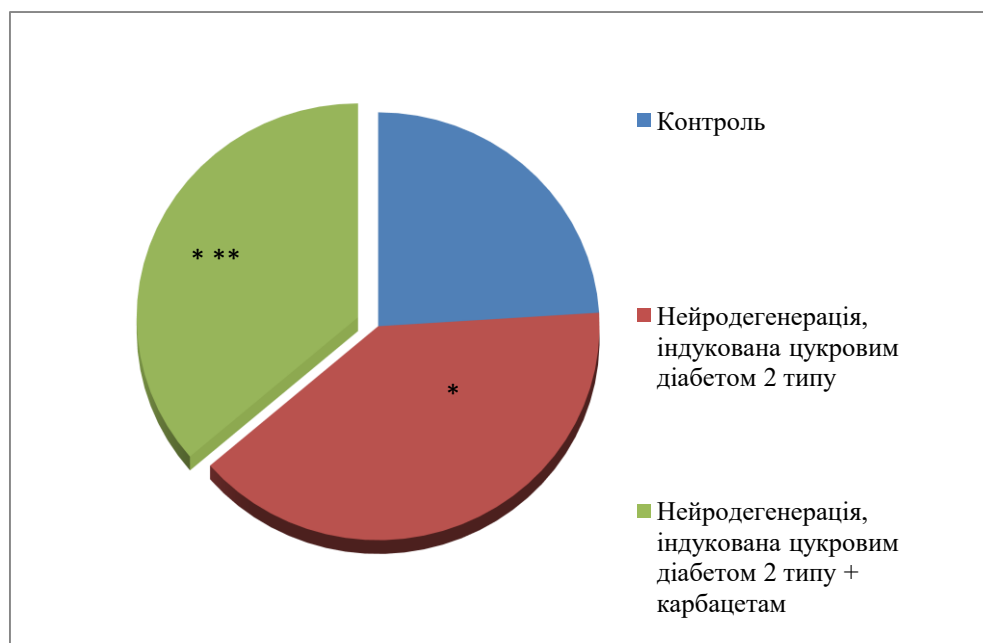


Рис. 7.6. Вплив карбацетаму на показники лізису азоколагену кори головного мозку щурів за умов нейродегенерації, індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Аналогічна тенденція спостерігалась при вивченні протеолітичної активності гіпокампа щурів з модельною патологією (рис. 7.7, 7.8).

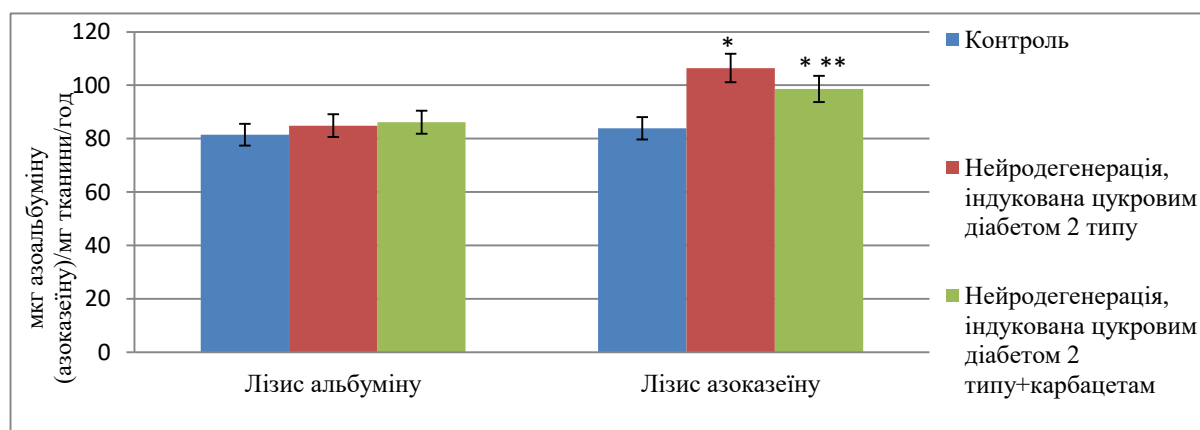


Рис. 7.7. Вплив карбацетаму на показники протеолізу гіпокампа щурів за умов нейродегенерації, індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Так, показник лізису азоальбуміну вірогідно не відрізнявся від контролю, лізис азоказеїну підвищувався на 26,8 %, а азоколагену на 67,5 %.

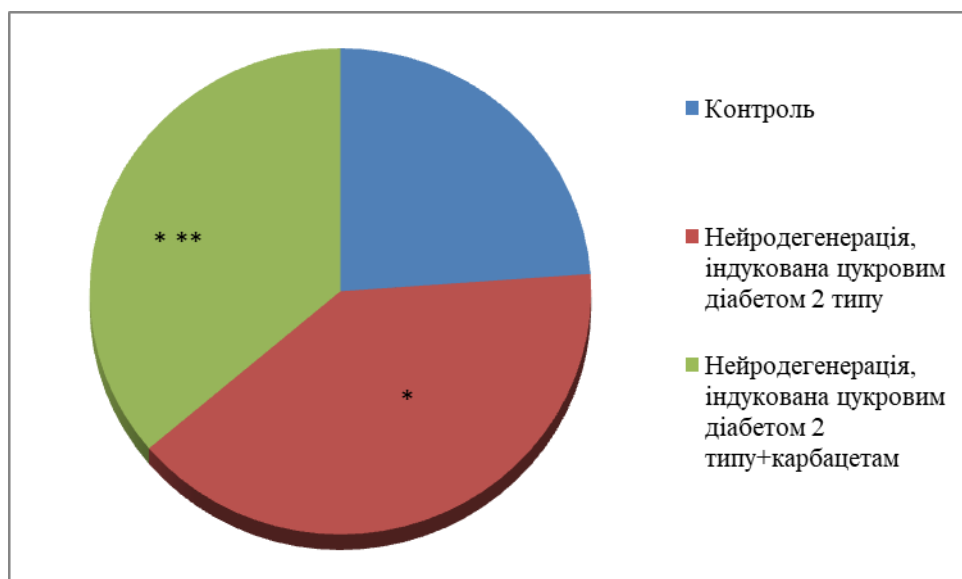


Рис. 7.8. Вплив карбацетаму на показники лізису азоколагену гіпокампа щурів за умов нейродегенерації індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

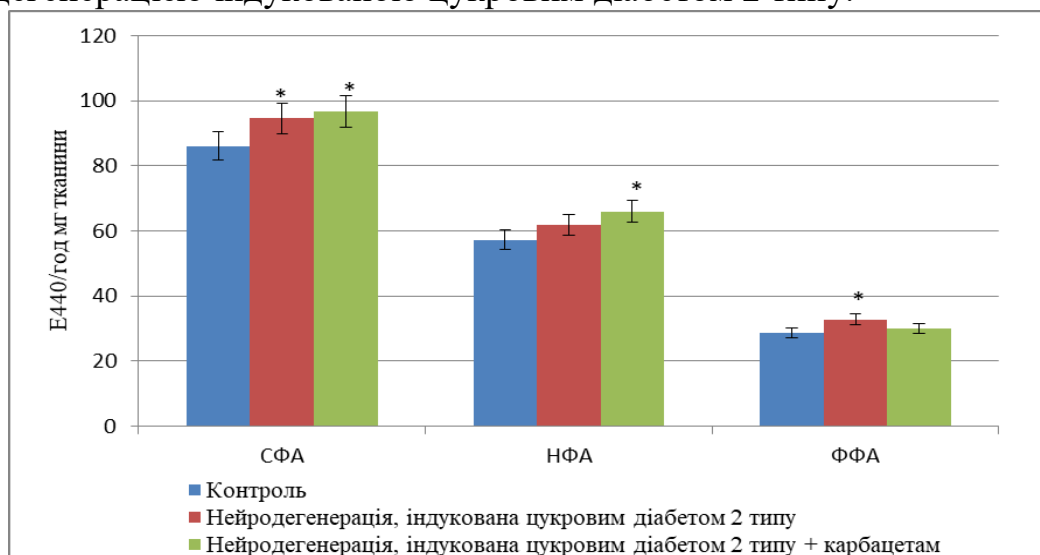


Рис. 7.9. Вплив карбацетаму на показники фібринолізу кори головного мозку щурів за умов нейродегенерації індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Примітка: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів.

Стан фібринолізу у корі головного мозку щурів з ЦД (рис 7.9.) характеризувався зростанням СФА за рахунок ФФА. При цьому СФА зростала

на 9,9 %, а ФА на 14,2 % відносно показників контролю. Стан фібринолізу у гіпокампі (рис. 7.10.) відрізнявся від контролю зростанням на 26,7 % показника ФФА.

Введення карбацетаму щурам з нейродегенерацією, індукованою ЦД сприяло зниженню процесів протеолізу у корі головного мозку за показниками ферментативного розщеплення азоальбуміну на 6,1 % та лізису азоколагену на 8,5 % порівняно з даними модельної патології. Також спостерігалось зниження лізису азоказеїну та азоколу у гіпокампі щурів відповідно на 7,3 % та 9,6 %. При цьому застосування карбацетаму вірогідно не змінювало показники фібринолізу кори та гіпокампу щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу.

Розвиток нейродегенерації, індукованої ЦД 2 типу характеризується суттєвими змінами фібринолітичної та протеолітичної активності тканини кори головного мозку та гіпокама з розвитком дисбалансу між тканинними показниками.

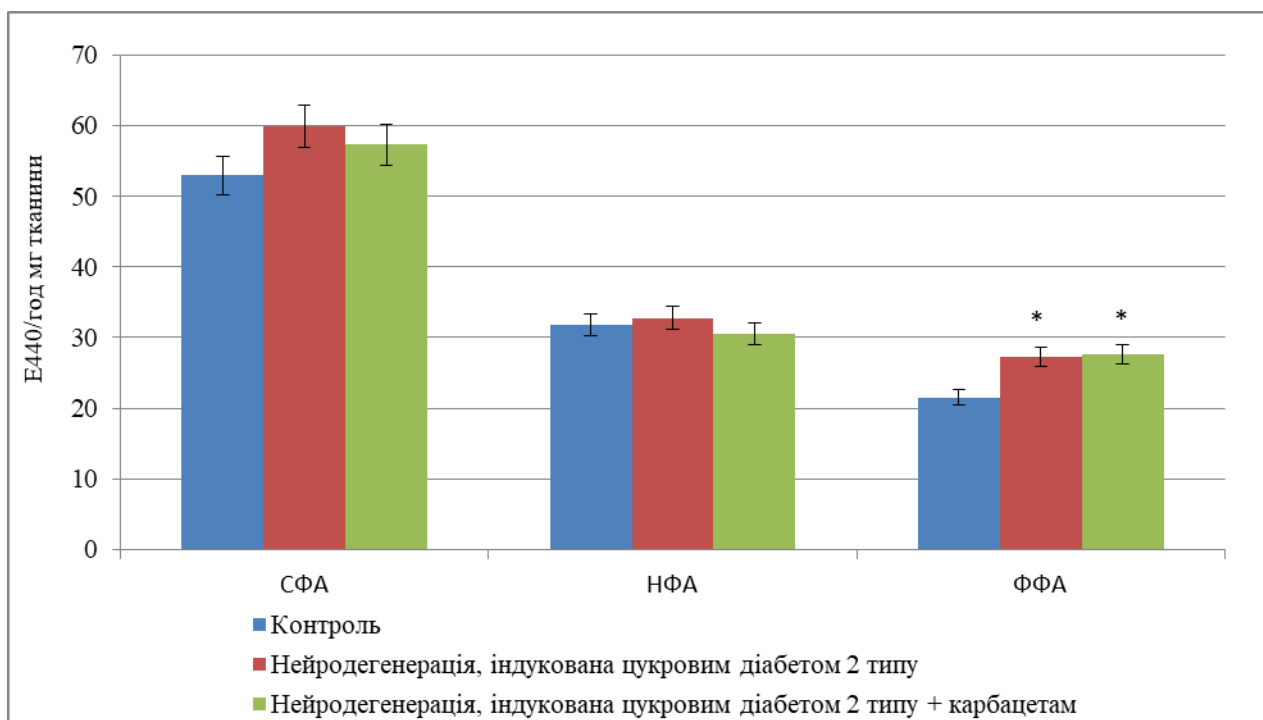


Рис. 7.10. Вплив карбацетаму на показники фібринолізу гіпокампа щурів за умов нейродегенерації індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Примітка:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів.

Після введення 14 днів карбацетаму щурам із нейродегенерацією, індукованою ЦД зменшуються лізис колагену, ФФА у корі головного мозку, лізис низькомолекулярних білків у гіпокампі; знижуються показники протеолізу у корі головного мозку за даними ферментативного розщеплення азоальбуміну і лізису азоколагену та лізису азоказеїну і азоколу у гіпокампі щурів.

Отже, введення карбацетаму щурам з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, є патогенетично обґрунтованим за результатами проведених досліджень.

Отримані дані дозволяють зробити такі проміжні висновки:

1. У щурів із нейродегенеративним пошкодженням, індукованим ЦД 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі під впливом карбацетаму, знижується ступінь пероксидації білків та ліпідів, що свідчить про протективний вплив ендогенного модулятора ГАМК-ергічних рецепторів.
2. Після введення 14 днів карбацетаму щурам із модельною патологією збільшується вміст SH-груп, зростає активність глутатіон-залежних ензимів в корі головного мозку та гіпокампі. Збільшується вміст G-SH та зростає активність Г-6-ФДГ в обох досліджуваних структурах. Водночас зменшується вміст нітритів у обох досліджуваних структурах та активність NO-синтази лише в гіпокампі.
3. У щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення 14 днів карбацетаму в мітохондріях кори головного мозку та гіпокампа знижується вміст продуктів, що реагують із 2-ТБК та ОМБ; зростає активність каталази у корі, α -КГДГ у гіпокампі, а СДГД – в обох досліджуваних структурах, що вказує на його антиоксидантні властивості. Зниження відносної швидкості набухання мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів підтверджує протективний вплив карбацетаму за умов мітохондріальної дисфункції.
4. Після введення 14 днів карбацетаму щурам із нейродегенерацією,

індукованою ЦД 2 типу зменшуються лізис колагену, ФФА у корі головного мозку, лізис низькомолекулярних білків у гіпокампі; знижуються показники протеолізу у корі головного мозку за даними ферментативного розщеплення азоальбуміну і лізису азоколагену та лізису азоказеїну і азоколу у гіпокампі щурів.

За результатами дослідження опубліковано наступні роботи:

[513] Kmet O.G. Functional disorders of the antioxidant protection glutathione component in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus and carbacetam and enalapril effect produced on it. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 2. P. 303–308.

[466] Kmet O.G., Filipets N.D., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Protein peroxide oxidation in the cerebral cortex and the hippocampus of rats with type 2 diabetes mellitus, under carbacetam effect. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 3. P. 431–437.

[514] Кметь О.Г., Зябліщев С.В., Філіпєць Н.Д. Особливості систем антиоксидантного захисту та оксиду азоту головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу після застосування карбацетаму. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, №5. С. 376–380.

[515] Kmet O.G., Filipets N.D., Rohovyi Yu.Ye., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. №3. С.16–24.

[516] Kmet O. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2021. Vol. 28, № 2. P. 126–130.

[517] Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на систему антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Ендокринна патологія у віковому аспекті" (22-23 листопада 2018, Харків)*. С. 57–58.

- [518] Кметь О.Г. Стан функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом та вплив на неї карбацетаму. Матеріали ІІ науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (21 листопада 2019, Харків). С. 180–182.
- [519] Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонової системи головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу після корекції карбацетамом. Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів України (19-22 листопада 2019, Харків). С. 163–164.
- [520] Кметь О.Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетаму на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині" (27 листопада 2019, Чернівці). С. 79–80.
- [521] Кметь О.Г. Вивчення впливу карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов індукованого цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи. Матеріали ІІІ науково-практичної ІNTERNET-конференції "Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку" (22 травня 2020, Харків). С. 173–174.
- [522] Кметь О.Г. Процеси фібринолізу та протеолізу кори головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу та вплив на них карбацетаму. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (27-29 квітня 2022, Тернопіль). С. 46–48.
- [523] Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на протеоліз/фібриноліз гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали ІV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (19 травня 2022, Харків). С. 179–181.

РОЗДІЛ 8

СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА КОРЕКЦІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ.

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕНОГО КОРЕЛЯЦІЙНОГО АНАЛІЗУ

Варто зазначити, що в патогенезі ЦД 2 типу особливе значення має інсулінорезистентність, мішенями якої є жирова, печінкова, м'язова, ендотеліальна тканини, стан яких взаємопов'язаний із метаболізмом глюкози. Відомо, що кровопостачання головного мозку залежить від функціонального стану ендотелію судин – органу регуляції належного забезпечення гомеостатичного балансу. У хворих на ЦД незмінно спостерігається переважання вазоконстрикторних впливів над вазодилатацією, спричинене надмірною активацією симпатoadреналової та PAC [524].

Окрім того відомо, що провідну роль у патогенезі ЦД і його ускладнень, відіграють вільні радикали [525, 526]. Так, результатом окиснення глюкози є утворення активних форм кисню, які індукують процеси окиснення та деструкції біомолекул, власне нейронів головного мозку та гіпокампа. У разі вираженої та довготривалої активації процесів ПОЛ настає виснаження ендогенних антиоксидантів, компенсаторне надходження яких уповільнюється внаслідок змін фізичних властивостей клітинних мембран [527]. В умовах гіперпродукції вільних радикалів та при зниженні антиоксидантного захисту збільшується синтез NO, який за таких умов сприяє утворенню пероксинітриту – потужного вазоконстриктора.

Безумовно, висока частота метаболічних ускладнень ЦД зумовлена перебудовою стану макро- та мікроциркуляторного русла з компенсаторно-приспосувального до патологічного характеру. На тлі типових судинних порушень виникає постішемичне пошкодження тканини мозку.

Відомо, що системна і тканинні, власне мозкова РАС, активуються при ЦД і залучаються до патогенетичних механізмів структурно-функціональних змін із боку ЦНС. Відповідно фармакологічна корекція стану РАС є таргетною терапією пошкодження головного мозку при ЦД. До того ж, ефектор РАС – ангіотензин II (А II), є регулятором секреції інсуліну панкреатичною β -клітиною і тканинної чутливості до інсуліну. Відомо, що інгібітори АПФ зменшують продукцію NADPH-оксидазного комплексу – важливого внутрішньоклітинного джерела активних форм кисню [528, 529]. Не виключено, що пригнічення утворення А II еналаприлом за умов діабетичного ураження ЦНС відобразатиметься біохімічними змінами у корі головного мозку і гіпокампі.

Тому у цьому розділі досліджено нейро- та ендотеліопротекторну активність еналаприлу при моделюванні нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу [468, 494, 513, 530 – 535].

8.1. Вплив еналаприлу на показники оксидативного стресу головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

Нами в експериментах встановлено, що у ЦНС щурів з нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу має місце оксидативний стрес. Так, порівняно з контрольною групою (рис. 8.1), у щурів із моделлю діабетичної нейродегенерації збільшувався вміст білків нейтрального характеру в корі головного мозку в 1,5 раза та гіпокампі у 1,6 раза. Також збільшувався вміст білків основного характеру в обох досліджуваних структурах у 1,5 і 1,4 раза відповідно. Отже, більшого пошкодження зазнавали білки нейтрального характеру.

Після застосування еналаприлу пероксидне окиснення білків у корі головного мозку та гіпокампі, яке було зареєстроване при $\lambda=370$ нм, знижувалось у 1,2 раза і у 1,3 раза відносно групи щурів із нейродегенерацією

індукованою ЦД 2 типу. Реєстрація при $\lambda=430$ нм показала зниження ОМБ в корі головного мозку у 1,3 раза та гіпокампі – 1,2 раза.

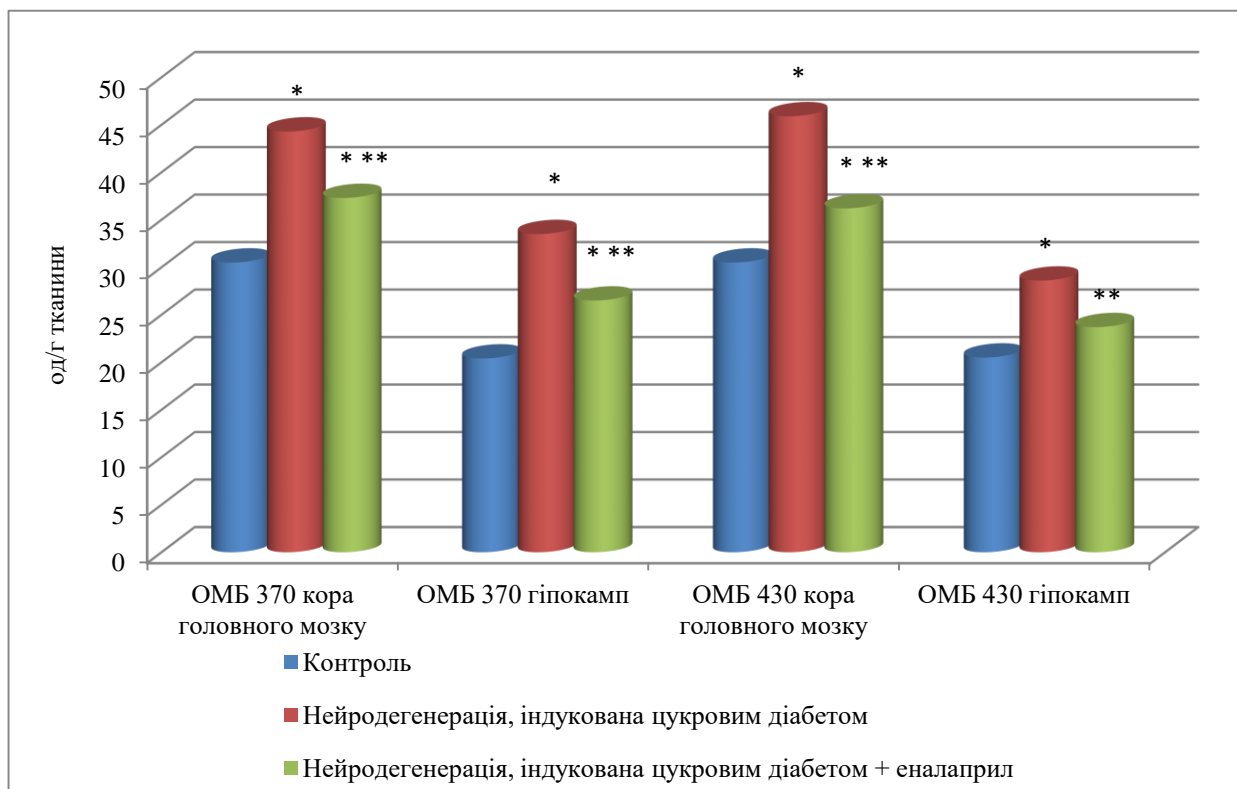


Рис. 8.1. Вплив еналаприлу на пероксидне окиснення білків у цитозольній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

При цьому, у ЦНС щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу має місце збільшення кількості ТБК АП у корі головного мозку та гіпокампі (табл. 8.1.). Так, порівняно з контрольною групою, у досліджуваних структурах вміст ТБК АП збільшувався в 2 раза. Окрім того, у щурів із нейродегенерацією зменшувалась активність ферментів антиоксидантного захисту – СОД та каталази: відповідно в 1,9 і 1,5 раза – у корі головного мозку, у 1,4 і 1,6 раза – у гіпокампі.

Застосування еналаприлу 14 днів щурам із нейродегенерацією спричинило зменшення вмісту в корі головного мозку та гіпокампі ТБК АП у

1,1 та 1,5 раза відповідно. У ЦНС щурів із модельною патологією зростала активність ферментів антиоксидантного захисту. Так, після введення еналаприлу активність СОД збільшувалась у 3,1 раза в корі головного мозку та в 1,3 раза в гіпокампі відносно показників групи без лікування. Крім того, у корі головного мозку під впливом еналаприлу зростала в 1,3 раза активність каталази.

Таблиця 8.1

Вплив еналаприлу на стан прооксидантно-антиоксидантної системи та показники системи оксиду азоту у цитозольній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
ТБК АП, мкмоль/г тканини	Кора	43,00 \pm 2,367	79,63 \pm 1,558*	72,12 \pm 2,262* **
	Гіпокамп	39,96 \pm 3,107	76,92 \pm 2,341*	50,04 \pm 3,302* **
Активність СОД (од/мг протеїну)	Кора	0,217 \pm 0,015	0,115 \pm 0,034*	0,359 \pm 0,013* **
	Гіпокамп	0,312 \pm 0,010	0,222 \pm 0,028*	0,295 \pm 0,014**
Активність каталази (мкмоль H ₂ O ₂ /хв. мг протеїну)	Кора	183,92 \pm 9,640	122,31 \pm 12,585*	159,36 \pm 9,810**
	Гіпокамп	140,98 \pm 12,723	88,99 \pm 13,814*	116,48 \pm 6,972

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із цукровим діабетом.

Отже, результати наших експериментальних досліджень підтверджують факт підвищення інтенсивності ПОБ, ПОЛ та зниження антиоксидантного захисту у ЦНС за умов ЦД 2 типу. Водночас під впливом еналаприлу (14 днів) у щурів із ЦД 2 типу в обох досліджуваних структурах головного мозку

виявлено корегувальний вплив еналаприлу на прооксидантно-антиоксидантний баланс.

8.2. Вплив еналаприлу на показники тіол-дисульфідної та NO систем головного мозку щурів при моделюванні нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

Оскільки глутатіон є центральним компонентом антиоксидантних систем, тому ми вивчили його вміст у корі головного мозку та гіпокампі (табл. 8.2). Так у щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу, вміст G-SH знижувався на 48,4 % у корі та на 48,1 % у гіпокампі порівняно з показниками контрольної групи. Введення еналаприлу призводило до зростання вмісту G-SH в 1,5 раза у корі головного мозку. У гіпокампі при застосуванні еналаприлу вміст G-SH наближався до рівня контрольної групи. Підвищення вмісту G-SH, ймовірно, відбувається за рахунок його посиленої регенерації з окисненої форми у тканинах кори головного мозку та гіпокампа.

Таблиця 8.2

Вплив еналаприлу на показники системи глутатіону та оксиду азоту у цитозольній фракції щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу (M±m, n=7)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Кора	7,37±0,60	3,80±0,55*	5,56±0,37*,**
	Гіпокамп	6,84±1,02	3,55±0,41*	5,18±0,78
Глутатіон-пероксидаза (нмоль GSSG/(хв мг протеїну))	Кора	143,17±13,99	86,48±15,09*	121,88±10,55
	Гіпокамп	131,46±15,55	83,82±18,39*	110,52±10,07

Продовження таблиці 8.2

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Глутатіон-редуктаза (нмоль NADPH/(хв. мг протеїну))	Кора	3,71±0,49	2,23±0,44*	3,48±0,27**
	Гіпокамп	3,81±0,64	2,09±0,41*	3,32±0,22**
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв. мг протеїну))	Кора	6,29±0,11	3,94±0,26*	5,20±0,68
	Гіпокамп	4,83±0,37	2,88±0,55*	3,59±0,27*
Сульфгідрилні групи (нмоль/мг протеїну)	Кора	72,81±2,36	46,83±2,98*	63,95±3,61**
	Гіпокамп	70,58±3,80	50,83±3,56*	59,28±1,35**
NO (мкМ/г протеїну)	Кора	2,54±0,378	6,30±0,307*	2,59±0,186**
	Гіпокамп	2,24±0,090	6,34±0,294*	2,46±0,130**
Активність NOS (нМ NADPH/хв. мг протеїну)	Кора	3,34±0,273	5,58±0,941*	3,87±0,314
	Гіпокамп	2,86±0,061	5,52±0,134*	3,08±0,092**

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом.

Подальший аналіз результатів показав зниження у щурів із модельною патологією активності ензимів, що беруть участь у процесі антиоксидантного захисту. Активність ГП, яка використовує G-SH для знешкодження пероксиду водню та інших гідропероксидів, була меншою на 39,6 % у корі головного мозку та на 36,2 % у гіпокампі щурів із ЦД, ніж у контрольної групи. При цьому знижувалась активність ГР у обох досліджуваних структурах, у середньому – на 42,5 %, відносно показників контролю. Зниження активності ензимів, найімовірніше зумовлено посиленням використанням їх для знешкодження в тканинах головного мозку надлишку активних форм кисню. Окрім того, знижувалась активність Г-6-ФДГ у групі модельної патології як у

корі головного мозку, так і в гіпокампі: у середньому в 1,6 раза відносно даних контролю. Зниження активності даного ферменту зменшує енергетичні запаси клітини, за рахунок пригнічення пентозофосфатного гліколізу, і в результаті цього зменшується кількість G-SH, який знешкоджує активні форми кисню.

Водночас вміст SH-груп, які входять до складу глутатіону і забезпечують біохімічні реакції метаболізму та збереження функціональних характеристик мембран, також знижувався на 35,7 % у корі головного мозку та на 38,0 % – у гіпокампі.

Застосування еналаприлу щурам із нейродегенерацією, індукованою ЦД сприяло підвищенню антиоксидантного захисту як у корі головного мозку так і в гіпокампі. Зокрема, порівнянно з даними щурів контрольної патології, вміст G-SH після введення еналаприлу збільшувався у корі головного мозку в 1,5 раза. Однак достовірної різниці активності ГП при введенні еналаприлу діабетичним щурам не виявлено.

Проте активність ГР зростала після введення еналаприлу в обох досліджуваних структурах 1,6 раза. Водночас при введенні препарату спостерігалась тенденція до зростання активності Г-6-ФДГ в обох досліджуваних структурах. Вміст SH-груп після введення еналаприлу зростав у корі на 36,6 % та на 16,6 % у гіпокампі.

Слід додати, що хронічне підвищення рівня вільних радикалів призводить до індукції каскаду так званого стрес-чутливого сигнального шляху NO, який, за останніми даними, залучений до патогенезу як ЦД 2 типу, так і його ускладнень [508]. У щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу нами виявлено підвищення вмісту NO: у корі головного мозку – у 2,5 раза, у гіпокампі – у 2,8 раза. Водночас активність NOS в обох досліджуваних структурах збільшувалась у середньому в 1,8 раза.

Із даних табл. 8.2 видно, що вміст NO у щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу, яким вводили еналаприл, зменшувався в обох досліджуваних структурах головного мозку у 2,5 раза порівняно з нелікованою групою. Водночас знижувалась активність NOS у корі головного

мозку і в гіпокампі – у 1,4 та 1,8 раза відповідно. Варто зазначити, що досліджувані показники системи NO після введення еналаприлу практично досягали контрольних значень.

Таким чином, проведеними експериментальними дослідженнями нами встановлено, що при нейродегенерації, індукованій ЦД 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі щурів знижується вміст G-SH, SH-груп, активність ГР, ГП та Г-6-ФДГ, зростає вміст нітрит-аніонів та активність NO-синтази, що засвідчує інтенсифікацію процесів ПОЛ і послаблення систем антиоксидантного захисту та оксиду азоту. Після введення еналаприлу щурам із модельною патологією збільшується вміст SH-груп, зростає активність глутатіон-залежних ензимів в корі головного мозку та гіпокампі; при цьому зменшується вміст нітрит-аніонів в обох досліджуваних структурах головного мозку та активність NO-синтази – лише в гіпокампі. Отже, еналаприл підвищує активність антиоксидантної системи головного мозку та стабілізує показники системи NO у корі головного мозку та гіпокампі при нейродегенерації, індукованій ЦД 2 типу у щурів.

8.3. Дія еналаприлу на стан мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів за умов моделювання нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

Результати проведених досліджень показали, що за умов моделювання нейродегенерації індукованої ЦД 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі щурів відбувається інтенсифікація процесів набухання мітохондрій порівняно з контролем (рис. 8.2, 8.3). Отримані результати характеризуються зниженням інтенсивності світлопоглинання в органелах, що свідчить про збільшення їхнього об'єму за рахунок підвищеної проникності мітохондріальних мембран. Так, у корі головного мозку інтенсивність знижувалась на 41,1%, а у гіпокампі – на 42,3%.

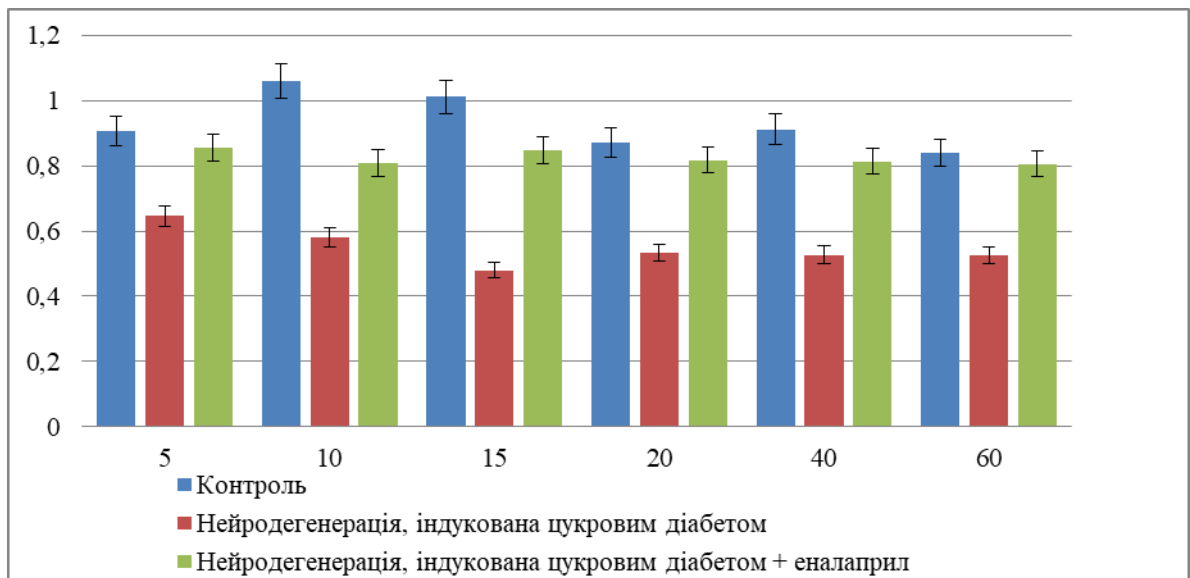


Рис. 8.2. Інтенсивність світлопоглинання мітохондріями кори головного мозку щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення 14 днів еналаприлу в дозі 1,0 мг/кг ($M \pm m$, $n=7$)

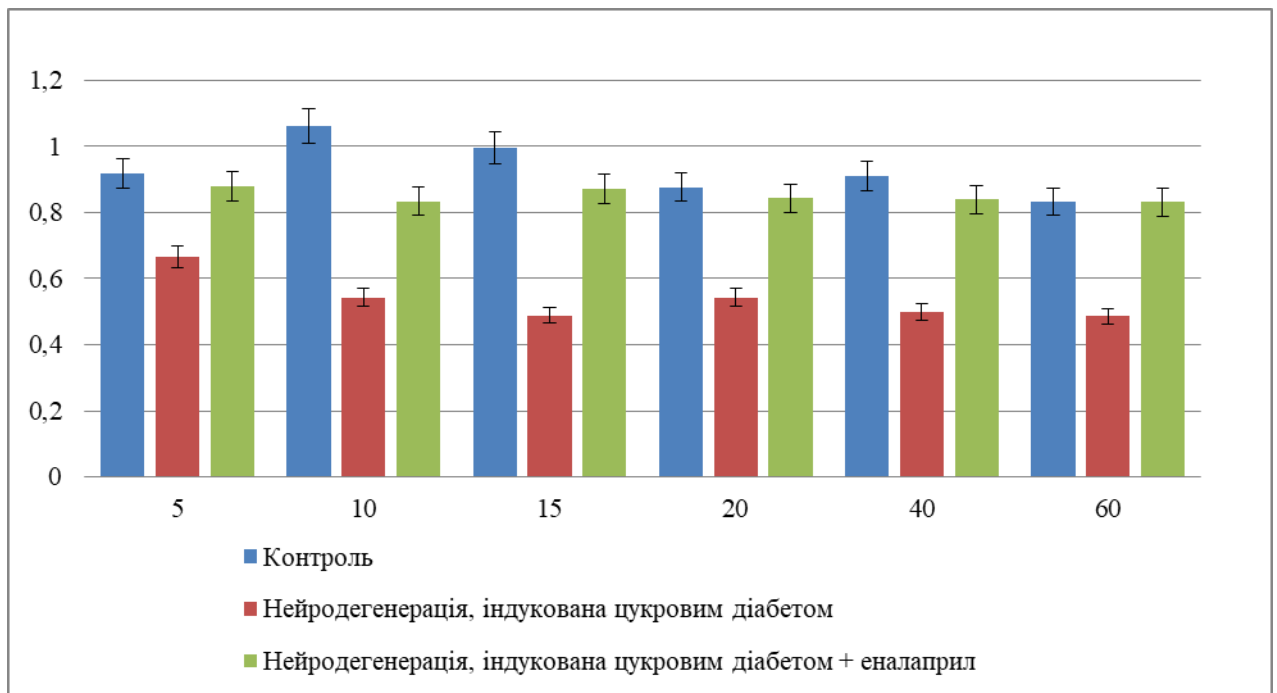


Рис. 8.3. Інтенсивність світлопоглинання мітохондріями гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення 14 днів еналаприлу в дозі 1,0 мг/кг ($M \pm m$, $n=7$)

Отже, розвиток нейродегенеративних процесів, зумовлених модельною патологією зумовлює втрату здатності мітохондрій нейронів до регулювання свого об'єму, у порівнянні з контрольними щурами.

Водночас введення 14 днів еналаприлу спричинило часткове відновлення функціональної активності мітохондрій, що полягає у здатності до скорочення, інтенсивність якого порівняно з групою модельної патології зростає на 50,3 % у корі та на 57,9 % – у гіпокампі.

Аналізуючи отримані дані, які представлені на рис.8.4, було виявлено, що відносна швидкість набухання мітохондрій у щурів із ЦД порівняно з контрольною групою збільшувалась на 25 % у корі головного мозку та на 27 % – у гіпокампі. Водночас 14-ти денне введення еналаприлу знижувало досліджуваній показник мітохондрій у порівнянні з групою щурів із ЦД: на 25,0 % – у корі головного мозку та 21,7 % – у гіпокампі.

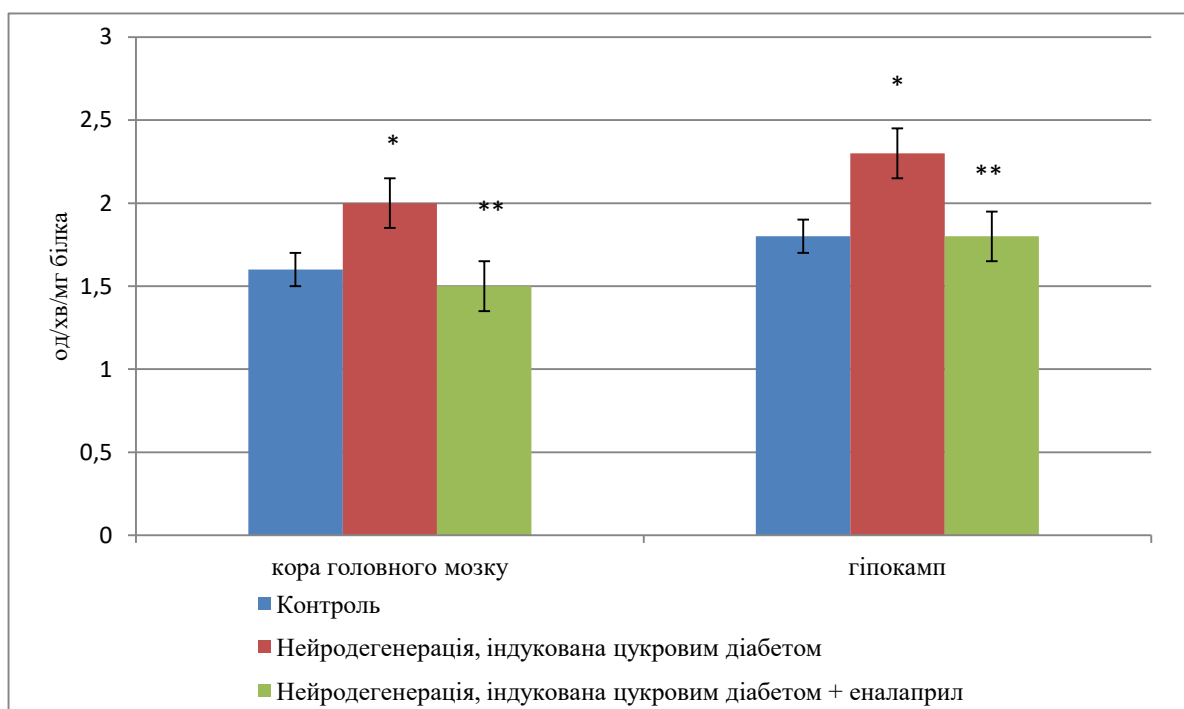


Рис. 8.4. Відносна швидкість набухання мітохондрій нейронів щурів з цукровим діабетом 2 типу при застосуванні 14 днів еналаприлу в дозі 1мг/кг ($M \pm m$, $n=7$)

Примітки: * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Згідно до сучасних літературних даних, однією з важливих ланок у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень вважається саме вільнорадикальне

окислення ліпідів та білків [536]. Оскільки функціонування будь-якої клітини та її органел тісно пов'язане із структурним станом мембрани, що забезпечується їх ліпідним оточенням, інтерес становило вивчення стану прооксидантно-антиоксидантної системи мітохондрій досліджуваних структур головного мозку.

Так, як свідчать дані табл. 8.3, вміст ТБК АП у мітохондріях кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу зростав по відношенню до даних контрольної групи відповідно на 82,8 % та 106 %. При цьому вміст КФГ перевищував показники контролю на 37,7 % у корі та на 43,2 % – у гіпокампі.

Таблиця 8.3

Вплив еналаприлу на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу у мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу (M±m, n=7)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Вміст ТБК АП, нмоль/мг протеїну	Кора	12,8±1,25	23,4±1,23*	15,4±0,78**
	Гіпокамп	11,6±0,65	23,9±0,86*	15,1±0,61**
Вміст КФГ, нмоль/мг протеїну	Кора	24,7±1,39	34,0±0,40*	26,7±1,06**
	Гіпокамп	18,3±1,10	26,2±1,03*	19,4±0,79**
Активність СОД, од/мг протеїну	Кора	0,43±0,027	0,33±0,017*	0,40±0,052
	Гіпокамп	0,38±0,045	0,26±0,038	0,31±0,038
Активність каталази, мкмоль Н ₂ О ₂ /хв. мг протеїну	Кора	175,9±10,58	124,2±11,72*	174,2±12,83**
	Гіпокамп	170,2±10,99	82,5±11,28*	139,1±17,54**
Активність α-КГДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	40,4±2,23	26,5±1,01*	33,3±2,14**
	Гіпокамп	43,5±2,24	26,8±1,52*	35,3±3,39**

Продовження таблиці 8.3

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Активність СДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	6,5±0,57	2,2±0,15*	3,5±0,30* **
	Гіпокамп	7,2±0,32	2,4±0,27*	3,6±0,24* **

Примітки:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Отримані зміни вказують на посилення процесів пероксидації ліпідів та білків, а також – характеризують пошкоджувальні впливи на структурно-функціональний стан мембран мітохондрій ГМ.

Водночас після введення 14 днів еналаприлу у щурів із ЦД 2 типу знижувався вміст ТБК АП та КФГ у мітохондріях кори на 34,3 % і 21,5 %, та гіпокампа – на 36,8 % і 25,9 % відповідно, відносно тварин з модельною патологією. Такі результати вказують, що препарат знижує активність прооксидантної системи мембран органел досліджуваних структур.

Стан антиоксидантного захисту мітохондріальної мембрани оцінювали за активністю таких ензимів як СОД та каталаза (див табл. 8.3). У мітохондріях кори щурів із модельною патологією виявлено зниження активності СОД на 23,3 % відносно показників контрольної групи. Слід відмітити, що у гіпокампі спостерігали лише тенденцію до зниження активності даного ензиму. Водночас активність каталази знижувалась у обох структурах на 29,4 % у корі та на 51,5 % – у гіпокампі. Аналізуючи отримані результати можна припустити, що гіпокамп більш чутливий до пошкоджуваних впливів діабетичного характеру, що, ймовірно, пов'язано з філогенетичними особливостями даної структури [537].

Введення 14 днів еналаприлу щурам сприяло зростанню активності лише каталази у корі головного мозку на 40,3 %, а у гіпокампі – на 68,6 % відносно показників групи модельної патології. Достовірних змін активності

СОД у мітохондріях досліджуваних структур не спостерігалось, що, швидше за все, зумовлено надлишковим утворенням гідропероксидів жирних кислот, які мають безпосередній вплив на активність цього ферменту.

Відповідно до сучасної гіпотези оксидативного стресу, саме порушення мітохондріальних редокс-сигнальних шляхів – регуляторів балансу між накопиченням та утилізацією енергії, є основною причиною прогресування діабетичних судинних ускладнень [538, 539]. Беручи до уваги вказаний факт ми вивчили активність α -КГДГ та СДГ у мітохондріях досліджуваних структур головного мозку.

Проведеними нами дослідженнями встановлено, що у групі щурів із нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу знижується активність α -КГДГ на 34,4 % у корі головного мозку та на 38,4 % – у гіпокампі. Активність СДГ також знижувалась: на 66,2 % у корі та на 66,7 % у гіпокампі. Після введення еналаприлу зростала активність даних ензимів. Так, активність α -КГДГ збільшувалась у корі головного мозку на 25,7 % у гіпокампі–на 31,7 %. Також зростала активність СДГ як у корі, так і в гіпокампі, відповідно – на 59,1 та 50,0%.

Отже, за умов мітохондріальної дисфункції, після застосування еналаприлу покращуються енергетичні процеси в корі головного мозку та гіпокампі, що вказує на підвищення стійкості нейронів до опосередкованих ЦД 2 типу патологічних впливів на ЦНС.

8.4. Стан протеолізу-фібринолізу кори головного мозку та гіпокампа щурів при введенні еналаприлу за умов моделювання нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

Проведені дослідження показали, що за умов розвитку діабетичної нейродегенерації протеолітична активність кори головного мозку характеризувалась підвищенням ферментативного розщеплення азоальбуміну на 22,0 % (табл.8.4). Також виявлено лізис високомолекулярних білків за

лізисом азоказеїну: на 6,7 % у корі та на 26,8 % у гіпокампі. Водночас зростали показники деградації азоколу у обох досліджуваних структурах в середньому на 66,5 %.

Таблиця 8.4

Вплив еналаприлу на показники протеолізу в корі головного мозку та гіпокампі щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу
($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини за год.)	Кора	102,46±1,47	125,03±1,85*	113,00±1,35* **
	Гіпокамп	81,49±1,17	84,896±1,61	82,70±1,71
Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год.)	Кора	104,37±1,19	111,31±2,44*	105,39±0,74**
	Гіпокамп	83,91±0,89	106,43±1,81*	94,11±2,03* **
Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини за год.)	Кора	2,49±0,14	4,12±0,10*	3,41±0,21* **
	Гіпокамп	2,12±0,07	3,55±0,22*	2,87±0,13* **

Примітки:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом.

У порівнянні з показниками при діабетичній нейродегенерації після застосування еналаприлу лізис азоальбуміну зменшувався на 9,6 % у корі. Ферментативне розщеплення азоказеїну знижувалось на 9,6 %, у корі та на 11,6 % у гіпокампі. Лізис колагену за даними деградації азоколу знижувався як у корі так і в гіпокампі відповідно на 5,3 % та на 19,1 %.

У корі головного мозку щурів з діабетичною нейродегенерацією виявлено зростання сумарного фібринолізу за рахунок ферментативного фібринолізу (табл. 8.5.). Так, СФА підвищувалась на 9,9%, а ФФА на 14,2% відносно даних групи контролю. У гіпокампі виявлено зростання лише ФФА на 26,7%.

Введення еналаприлу щурам з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом сприяло зниженню ФФА тільки у гіпокампі на 21,4%. Водночас спостерігали тенденцію до зниження СФА і НФА як у корі так і у гіпокампі.

Таблиця 8.5

Вплив еналаприлу на показники фібринолізу в корі головного мозку та гіпокампі щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу

($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + еналаприл
Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)	Кора	86,11±1,43	94,67±2,38*	92,26±1,41*
	Гіпокамп	52,94±1,59	59,96±3,02	54,66±1,60
Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)	Кора	57,34±1,04	61,83±1,96	61,80±0,81
	Гіпокамп	31,77±1,87	32,73±2,67	32,06±1,01
Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)	Кора	28,77±0,77	32,84±0,84*	29,46±1,28
	Гіпокамп	21,49±0,89	27,23±1,06*	21,41±1,93**

Примітки:* – достовірність різниць порівняно з контрольною групою щурів, ** – достовірність різниць порівняно з групою щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом.

Після введення 14 днів еналаприлу у щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом в корі головного мозку та гіпокампі

знижуються процеси фібринолізу та протеолізу, що вказує на зменшення, підвищеного за умов діабетичної нейродегенерації, протеолітичного та фібринолітичного процесу.

8.5. Характеристика кореляційних зв'язків когнітивних і деяких біохімічних порушень у щурів з моделями нейродегенерації, індукованих скополаміном та цукровим діабетом 2 типу та корекції карбацетамом та еналаприлом

Кореляційний аналіз виявив цілу низку кореляційних залежностей між даними функціонального стану центральної нервової системи та деякими показниками прооксидантно-антиоксидантної системи кори та гіпокампа щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації (табл. 8.6). Так, рухова активність щурів негативно корелювала із ОМБ кори та гіпокампа щурів з нейродегенерацією. Дослідження отворів позитивно вірогідно корелювала з ГП, ГР, СОД, каталазою кори та ГП, ГР гіпокампа. Вегетативна активність (болюси, уринації та грумінг) щурів була зв'язана негативною кореляційною залежністю з ТБКАП та ОМБ кори і гіпокампа.

Враховуючи те, що сили кореляційного зв'язку за величиною коефіцієнта кореляції можуть бути слабкими (0,01–0,29), середньої сили (0,30–0,69) та сильними (0,70–0,99), за результатами нашого дослідження із виявлених кореляційних залежностей, у таблиці висвітлені сильні кореляційні зв'язки.

Слід зазначити, що пряма слабка кореляція була отримана між показниками функціонального стану центральної нервової системи та активністю ферментів антиоксидантного захисту кори та гіпокампа щурів. Зокрема, негативний слабкий кореляційний зв'язок прослідковується між показником латентного періоду та активністю СОД і каталази кори головного мозку. Водночас, у гіпокампі спостерігаємо такий же зв'язок, але середньої

сили. Що, ймовірно, обґрунтовано його основним призначенням – формуванням пам'яті.

Таблиця 8.6

Пари кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану центральної нервової системи та деякими показниками прооксидантно-антиоксидантної системи кори та гіпокампа щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Рухова активність	ОМБ кори	-0,775	< 0,01
Рухова активність	ОМБ гіпокампа	-0,779	< 0,01
Дослідження отворів	ГП кори	0,779	< 0,01
	ГР кори	0,755	< 0,01
	СОД кори	0,732	< 0,01
	каталаза кори	0,756	< 0,01
	ГП гіпокампа	0,779	< 0,01
	ГР гіпокампа	0,755	< 0,01
Вегетативні функції: -фекальні болюси	ОМБ кори	-0,865	< 0,01
- уринації	ОМБ кори	-0,796	< 0,01
-грумінг	ОМБ кори	-0,770	< 0,01
Вегетативні функції: -фекальні болюси	ОМБ гіпокампа	-0,868	< 0,01
- уринації	ОМБ гіпокампа	-0,800	< 0,01
-грумінг	ОМБ гіпокампа	-0,777	< 0,01
Вегетативні функції: -фекальні болюси	ТБКАП гіпокампа	-0,723	< 0,01
- уринації	ТБКАП гіпокампа	-0,705	< 0,01

Проводячи кореляційний аналіз нами виявлено цілу низку кореляційних залежностей між даними функціонального стану центральної нервової системи та досліджуваними показниками прооксидантно-антиоксидантної системи кори та гіпокампа щурів з нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу (табл. 8.7). Так, показник латентного періоду щурів негативно корелював із активністю ГП кори та позитивно з ОМБ даної структури. Нами виявлено позитивні кореляційні взаємозв'язки між руховою активністю та активністю ферментів антиоксидантного захисту: СОД та каталазою гіпокампа.

Дослідження отворів позитивно вірогідно корелювала з ГП, каталазою кори та СОД, каталазою гіпокампа; негативно – ОМБ, ТБКАП кори та ОМБ гіпокампа. Аналізуючи кореляційну залежність між вегетативною активністю щурів та прооксидантно-антиоксидантною системою було виявлено негативну кореляційну залежність з ТБКАП гіпокампа. Водночас, між вегетативною активністю та активністю СОД кори та ГП, ГР гіпокампу – позитивна кореляційна залежність.

Групу слабких кореляцій була виявлено між показниками функціонального стану центральної нервової системи та активністю Г-6-ФДГ гіпокампа. Також негативний слабкий кореляційний зв'язок прослідковується між показником латентного періоду та ТБКАП гіпокампа. Водночас, прямий зв'язок середньої сили виявлено між орієнтовно-дослідницькою активністю та ГР, ГП кори і гіпокампа щурів.

Таблиця 8.7

Пари кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану центральної нервової системи та деякими показниками прооксидантно-антиоксидантної системи кори та гіпокампа щурів за умов нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Латентний період	ГП кори	-0,709	< 0,01

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Латентний період	ОМБ кори	0,791	< 0,01
Рухова активність	СОД гіпокампа	0,792	< 0,01
Рухова активність	каталаза гіпокампа	0,826	< 0,01
Дослідження отворів	ГП кори	0,710	< 0,01
	каталаза кори	0,800	< 0,01
	ОМБ кори	-0,848	< 0,01
	ТБКАП кори	-0,843	< 0,01
	СОД гіпокампа	0,736	< 0,01
	каталаза гіпокампа	0,727	< 0,01
	ОМБ гіпокампа	-0,801	< 0,01
Веgetативні функції: -фекальні болюси	ГР кори	0,749	< 0,01
- уринації	ГР кори	0,739	< 0,01
-грумінг	ГР кори	0,839	< 0,01
Веgetативні функції: -фекальні болюси	СОД кори	0,838	< 0,01
- уринації	СОД кори	0,842	< 0,01
-грумінг	СОД кори	0,883	< 0,01
Веgetативні функції: -фекальні болюси	ТБКАП гіпокампа	-0,749	< 0,01
- уринації	ТБКАП гіпокампа	-0,843	< 0,01
- грумінг	ТБКАП гіпокампа	-0,812	< 0,01
Веgetативні функції: -фекальні болюси	ГП гіпокампа	0,768	< 0,01
- грумінг	ГП гіпокампа	0,752	< 0,01

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Вегетативні функції: -фекальні болюси	ГР гіпокампа	0,721	< 0,01
- грумінг	ГР гіпокампа	0,814	< 0,01

Аналіз видів кореляційного зв'язку є підґрунтям для розуміння значущості коректної інтерпретації отриманих даних. За результатами кореляційного аналізу між показниками функціонального стану центральної нервової системи та деякими даними прооксидантно-антиоксидантної системи щурів з нейродегенеративними змінами та корекцією карбацетамом встановлювалися суттєві зв'язки (табл. 8.8).

Таблиця 8.8.

Пари кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану центральної нервової системи та деякими показниками прооксидантно-антиоксидантної системи кори та гіпокампа щурів за умов нейродегенерації та корекції карбацетамом

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Латентний період	ГП кори	-0,709	< 0,01
Рухова активність	ГР кори	-0,741	< 0,01
Рухова активність	СОД гіпокампа	0,780	< 0,01
Рухова активність	Г-6-ФДГ гіпокампа	-0,692	< 0,01
Вегетативні функції: -грумінг	СОД кори	0,776	< 0,01
-грумінг	ТБКАП кори	-0,798	< 0,01
-грумінг	ОМБ гіпокампа	-0,842	< 0,01

Найбільш високі значення коефіцієнтів лінійної кореляції відзначено у парі: вегетативні функції (грумінг) і СОД кори. Водночас латентний період негативно корелював із ГП кори, а рухова активність була зв'язана з ГР кори та Г-6-ФДГ гіпокампа негативною кореляційною залежністю. Вегетативні функції (грумінг) негативно корелював з ТБКАП кори та ОМБ гіпокампа.

Отримані результати кореляційного аналізу між показниками функціонального стану центральної нервової системи та деякими даними прооксидантно-антиоксидантної системи щурів з нейродегенеративними змінами та корекцією еналаприлом інформують про суттєві зв'язки між ними (табл. 8.9). Слід зазначити, що достовірна пряма кореляція була отримана між показниками латентного періоду та ТБКАП кори; руховою активністю та ТБКАП гіпокампа. Поряд із цим, латентний період достовірно негативно корелював із СОД кори та гіпокампа. Протилежна тенденція була визначена й між вегетативними функціями, зокрема фекальними полюсами, уринаціями, грумінгом та GSH, СОД, ОМБ, GSH кори, СОД гіпокампа. Проте, нами виявлено негативний кореляційний зв'язок між вегетативними функціями та Г-6-ФДГ, ТБКАП гіпокампа.

Таблиця 8.9.

Пари кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану центральної нервової системи та деякими показниками прооксидантно-антиоксидантної системи кори та гіпокампа щурів за умов нейродегенерації та корекції еналаприлом

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Латентний період	СОД кори	-0,771	< 0,01
Латентний період	ТБКАП кори	0,767	< 0,01
Латентний період	СОД гіпокампа	-0,802	< 0,01
Рухова активність	СОД кори	-0,723	< 0,01
Рухова активність	ТБКАП гіпокампа	0,802	< 0,01

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність кореляційного зв'язку, p
Рухова активність	Г-6-ФДГ гіпокампа	-0,692	< 0,01
Вегетативні функції: -фекальні болюси	GSH кори	0,824	< 0,01
-уринації	GSH кори	0,802	< 0,01
-уринації	СОД кори	0,864	< 0,01
-уринації	ОМБ кори	0,758	< 0,01
-грумінг	GSH кори	0,727	< 0,01
Вегетативні функції: -фекальні болюси	Г-6-ФДГ гіпокампа	-0,807	< 0,01
-фекальні болюси	СОД гіпокампа	0,741	< 0,01
-фекальні болюси	ТБКАП гіпокампа	-0,763	< 0,01
-уринації	ТБКАП гіпокампа	-0,780	< 0,01

На рис. 8.5 – 8.17. наведено розподіл певних показників поведінкових реакцій та біохімічних даних у різних групах щурів з нейродегенеративними процесами та після корекції препаратами за критерієм Вілсона-Манна-Уїтні. Показник ЛП був достовірно вищим за контрольну групу у особин зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та з нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу (рис. 8.5). Після корекції карбацетамом показник був вищим за контрольну групу але нищим від групи щурів з нейродегенеративними процесами.

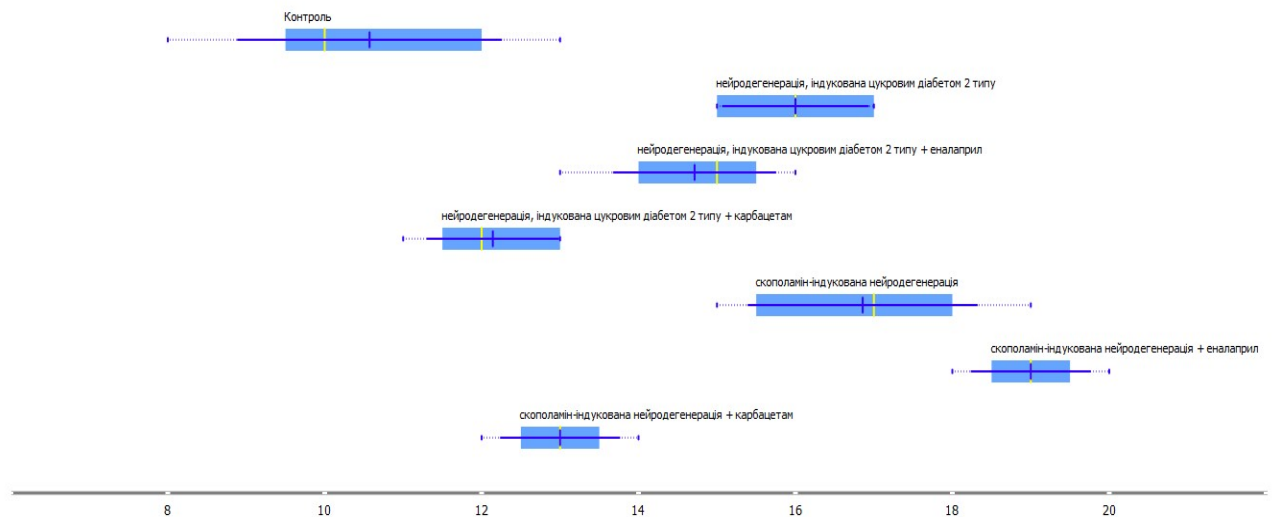


Рис.8.5. Розподіл значень латентного періоду у досліджуваних групах тварин.

Водночас, після корекції еналаприлом досліджуваний показник мав тенденцію до зниження у групі щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, однак вірогідно вищим від показника контрольної групи. У групі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після корекції еналаприлом – вищим за контрольний показник та дані групи щурів з нейродегенерацією.

Аналізуючи показники орієнтовно-дослідницької активності у щурів з нейродегенеративними процесами спостерігаємо зменшення кількості стійок та обстежених отворів відносно даних контрольної групи (рис. 8.6; 8.7). Водночас введення карбацетаму підвищує кількість обстежених отворів практично до рівня контролю.

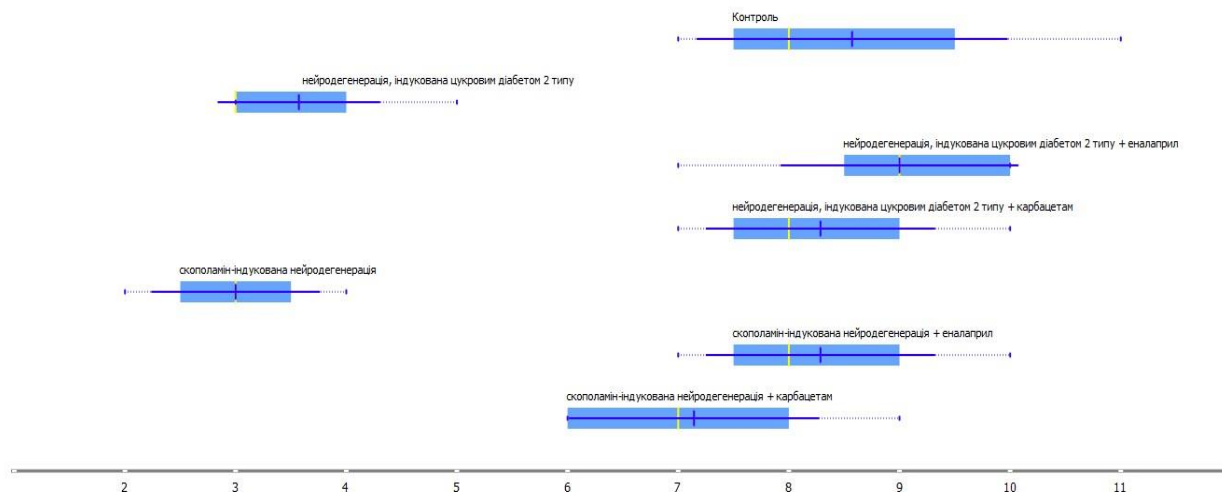


Рис.8.6. Розподіл значень орієнтовно-дослідницької активності (стіжок) у досліджуваних групах тварин

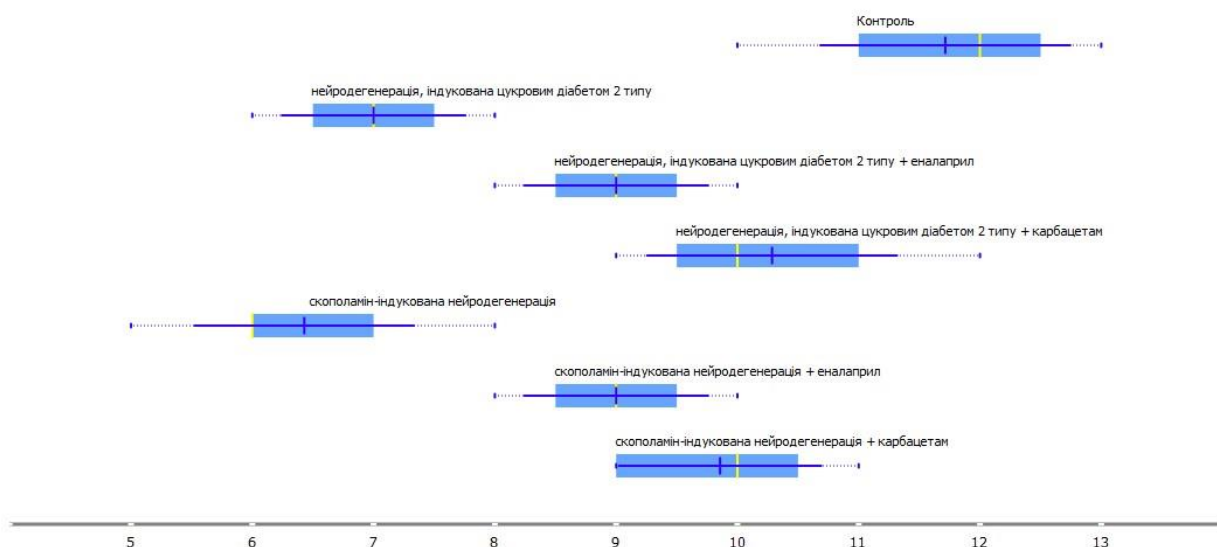


Рис.8.7. Розподіл значень орієнтовно-дослідницької активності (отворів) у досліджуваних групах тварин

Однак при введенні еналаприлу спостерігається аналогічна тенденція з дещо меншими показниками. Проте корекція як карбацетамом так і еналаприлом збільшує кількість стійок у щурів з нейродегенеративними процесами.

Враховуючи важливість емоційних реакцій, які свідчать про комфортність та стресованість, нами проведено аналіз поведінки

експериментальних тварин у «відкритому полі». При моделюванні нейродегенеративних процесів у щурів знижувався показник фекальних болюсів відносно контрольної групи (рис.8.8) Однак корекція препаратами збільшувало даний показник. Причому кращі результати спостерігаються при застосуванні еналаприлу ніж карбацетаму.

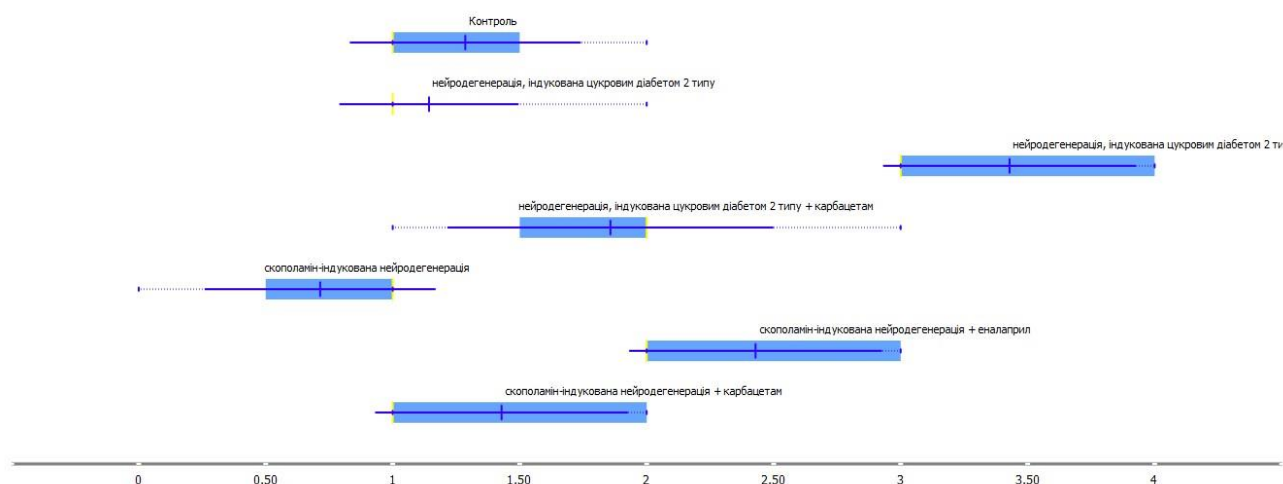


Рис.8.8. Розподіл значень емоційних реакцій (фекальні болюси) у досліджуваних групах тварин.

Аналіз інших показників емоційних реакцій, зокрема грумінгу, показав його зниження у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу порівняно з даними контрольної групи щурів (рис.8.9). Корекція карбацетамом та еналаприлом підвищувало досліджуваний показник у порівнянні з даними групи експериментальної патології. При цьому, знову ж таки, кращі результати отримано при корекції еналаприлом. Враховуючи такі дані можна стверджувати про вираженіший вплив еналаприлу на емоційну складову щурів у порівнянні з карбацетамом.

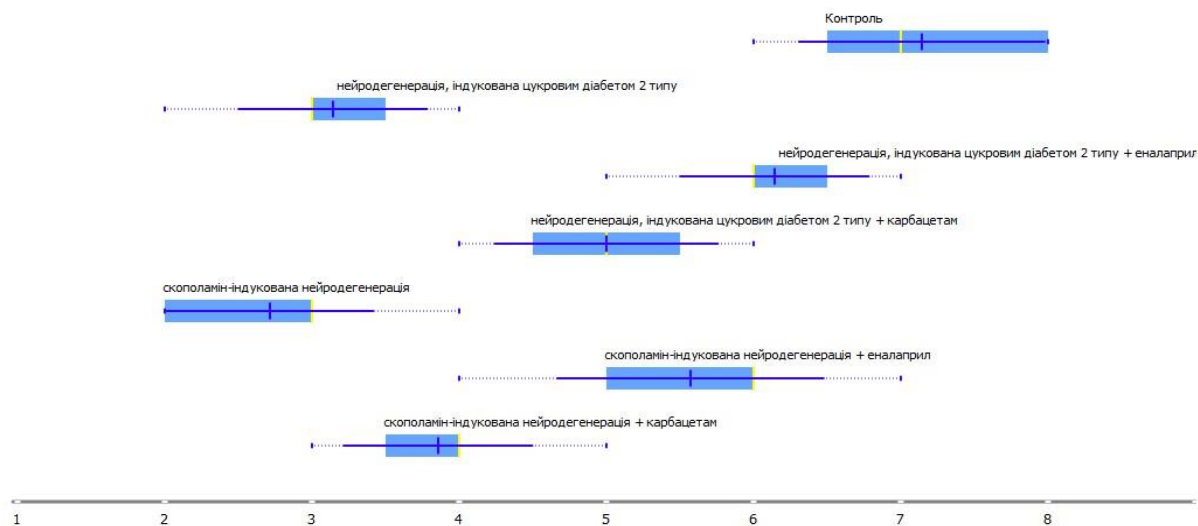


Рис.8.9. Розподіл значень емоційних реакцій (грумінг) у досліджуваних групах тварин

Одним із важливих критеріїв оцінки стану нейронів є дослідження показників прооксидантно-антиоксидантної системи. Нами проаналізовано зміни деяких показників даної системи. Так вміст ТБКАП та ОМБ у корі та гіпокампі збільшувався у групі щурів з моделями нейродегенерації (рис 8.10 – 8.13).

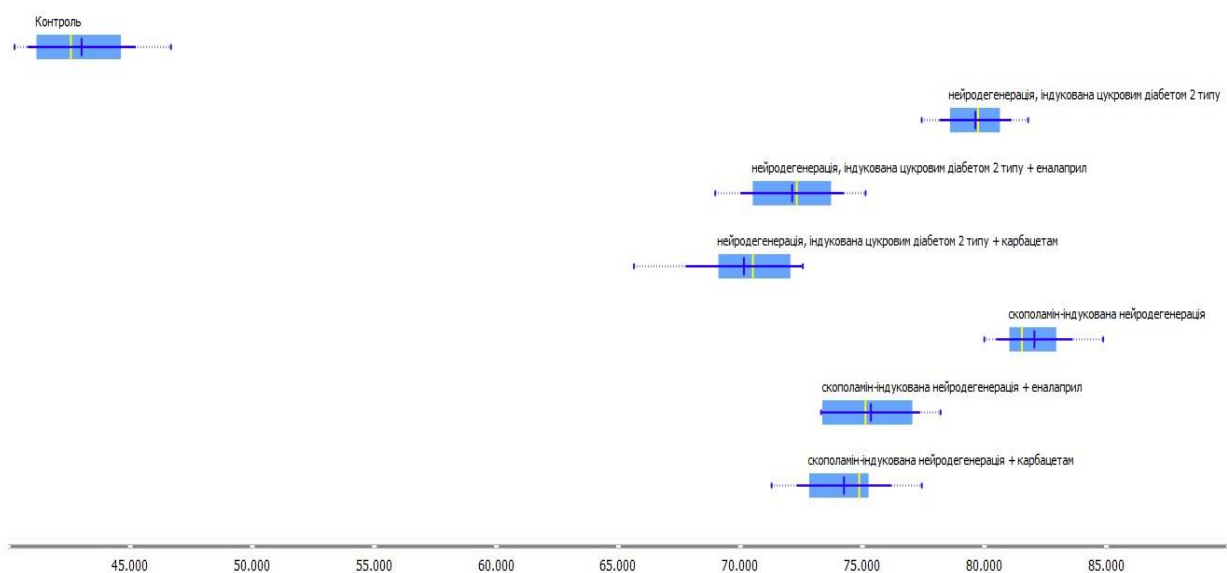


Рис.8.10. Розподіл значень ТБКАП (мкмоль/г тканини) у корі головного мозку досліджуваних груп тварин

Введення карбацетаму та еналаприлу (див табл. 8.10 –8.13) знижувало вміст ТБКАП та ОМБ як у корі та і в гіпокампі у порівнянні з групами щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу.

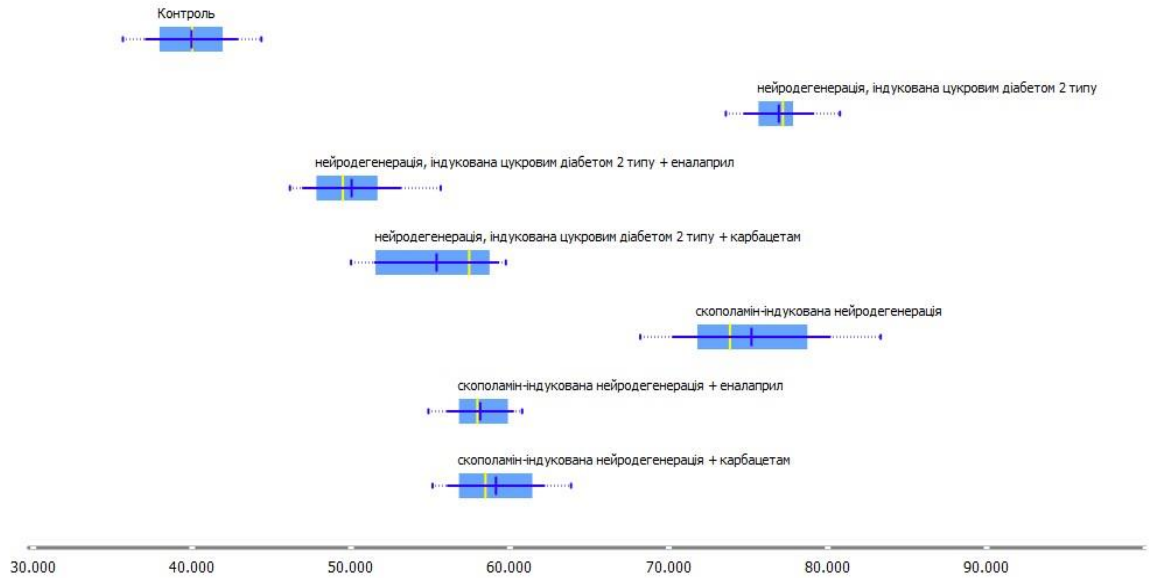


Рис. 8.11. Розподіл значень ТБКАП (мкмоль/г тканини) у гіпокампі досліджуваних груп тварин

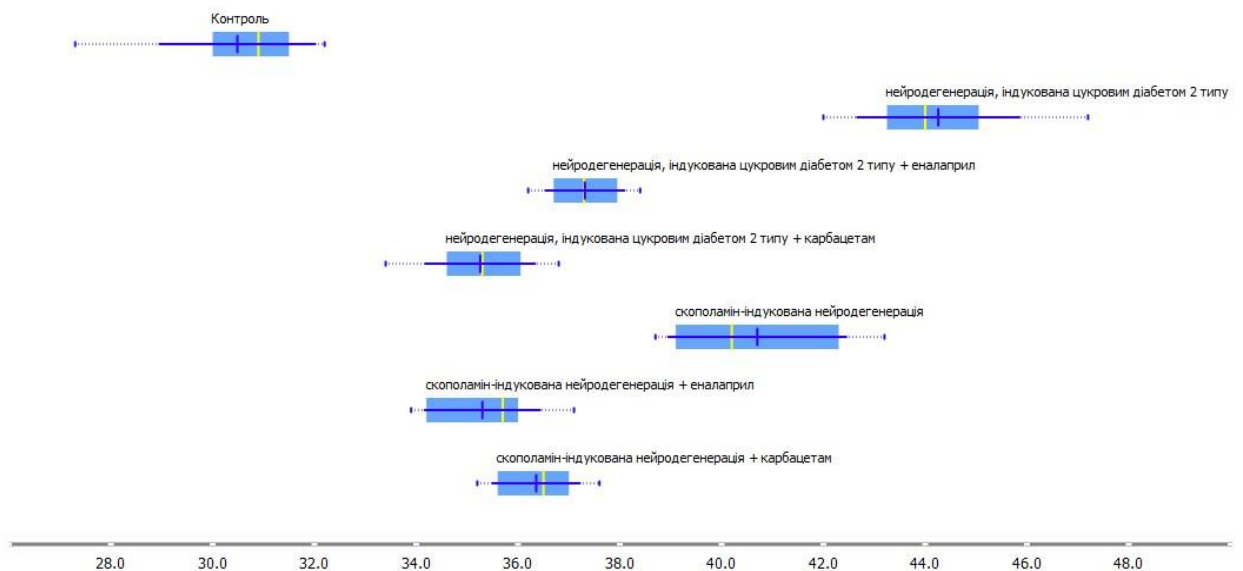


Рис. 8.12. Розподіл значень ОМБ (од/г тканини) кори досліджуваних груп тварин

Водночас, бачимо, що корекція карбацетамом показує кращі результати за показниками знаження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів та білків ніж еналаприл. Хоча у гіпокампі їхнє застосування знижує вміст ОМБ однаково.

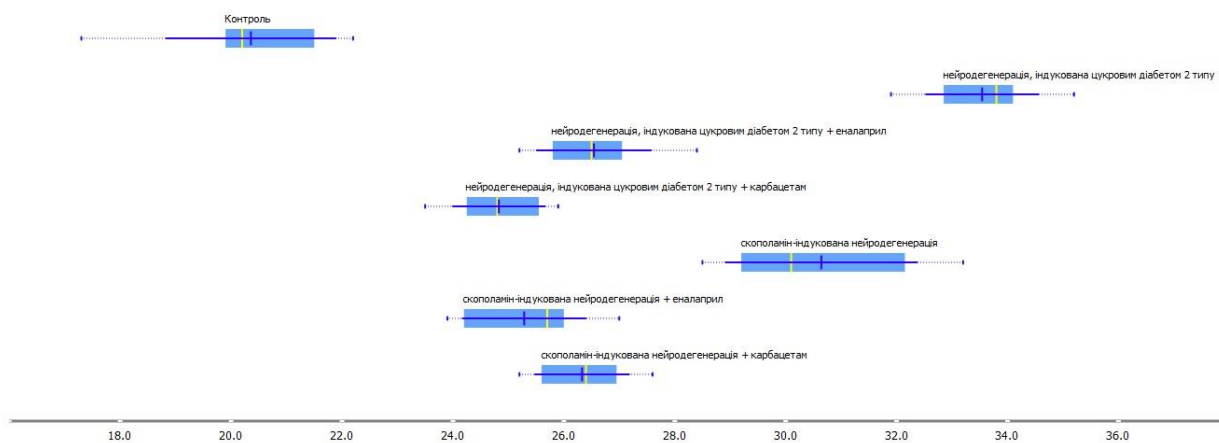


Рис. 8.13. Розподіл значень ОМБ (од/г тканини) гіпокампа досліджуваних груп тварин

Аналіз отриманих даних стану антиоксидантної системи оцінювали за активністю таких ферментів як СОД та каталаза (рис. 8.14 – 8.17). У групі щурів, яким моделювали нейродегенерації активність обох досліджуваних ферментів знижувалась як у корі так і в гіпокампі відносно даних контрольної групи.

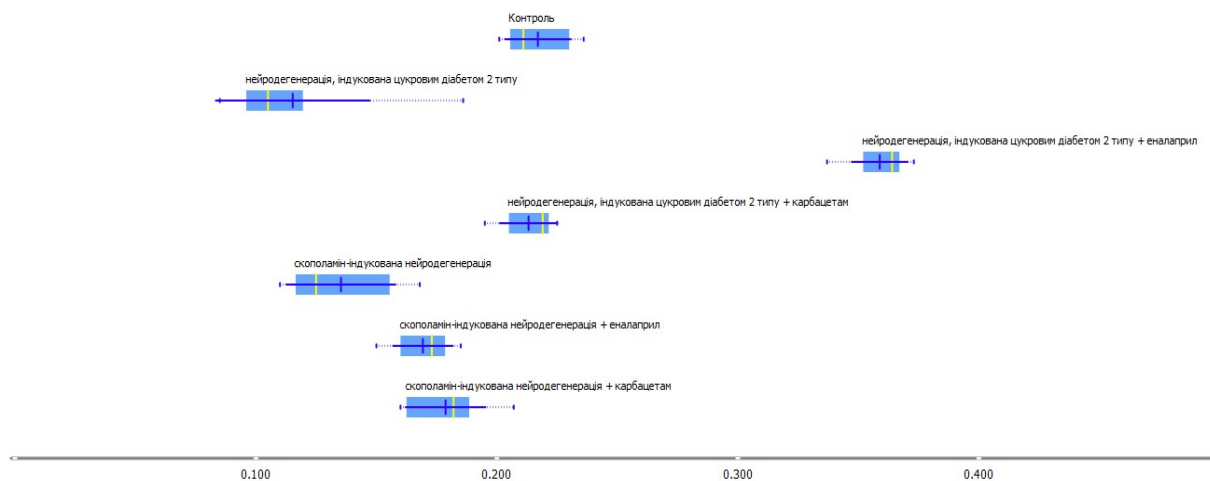


Рис. 8.14. Розподіл значень СОД (од/мг протеїну) кори досліджуваних груп тварин

Введення карбацетаму підвищувало активність СОД і каталази у обох досліджуваних структурах у порівнянні з даними щурів, яким моделювали скополамін-індуковану нейродегенерацію та нейродегенерацію, індуковану ЦД 2 типу.

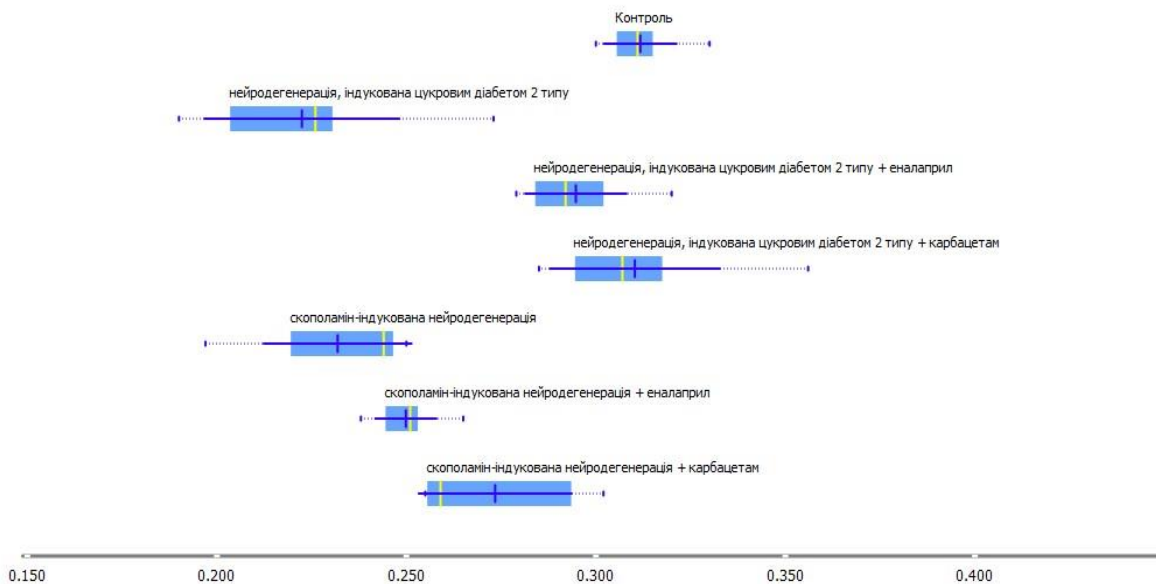


Рис. 8.15. Розподіл значень СОД (од/мг протеїну) гіпокампа досліджуваних груп тварин

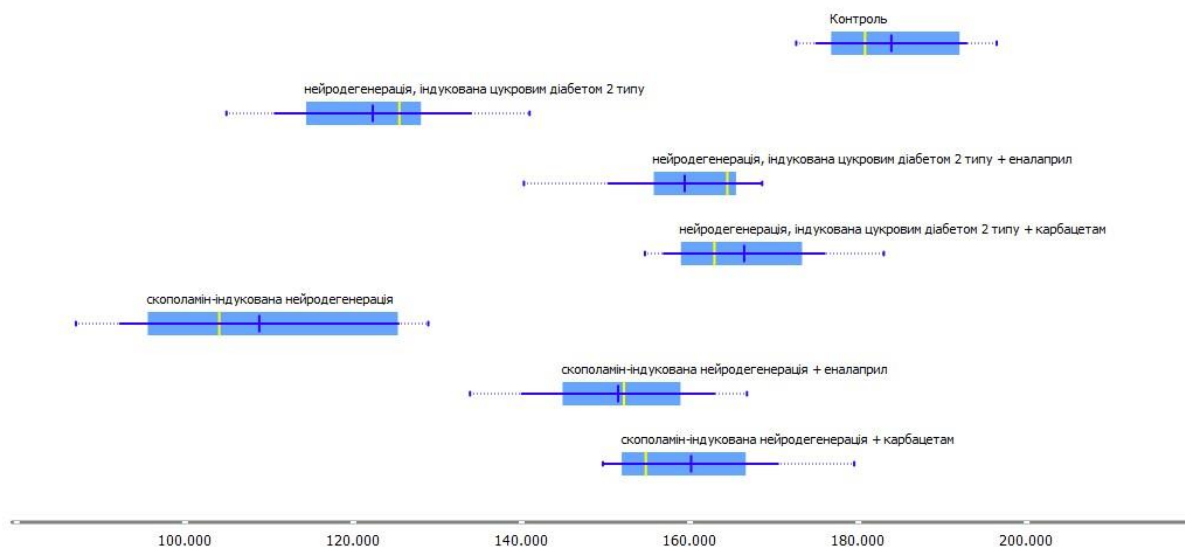


Рис. 8.16. Розподіл значень каталази (мкмоль Н₂О₂/хв. мг протеїну) кори досліджуваних груп тварин

Корекція еналаприлом підвищувала активність СОД у корі при моделюванні обох видів нейродегенерації, а у гіпокампі – при нейродегенерації, індукованій ЦД2 типу. Водночас активність каталази зростала як у корі так і у гіпокампі за умов обох видів нейродегенеративного процесу.

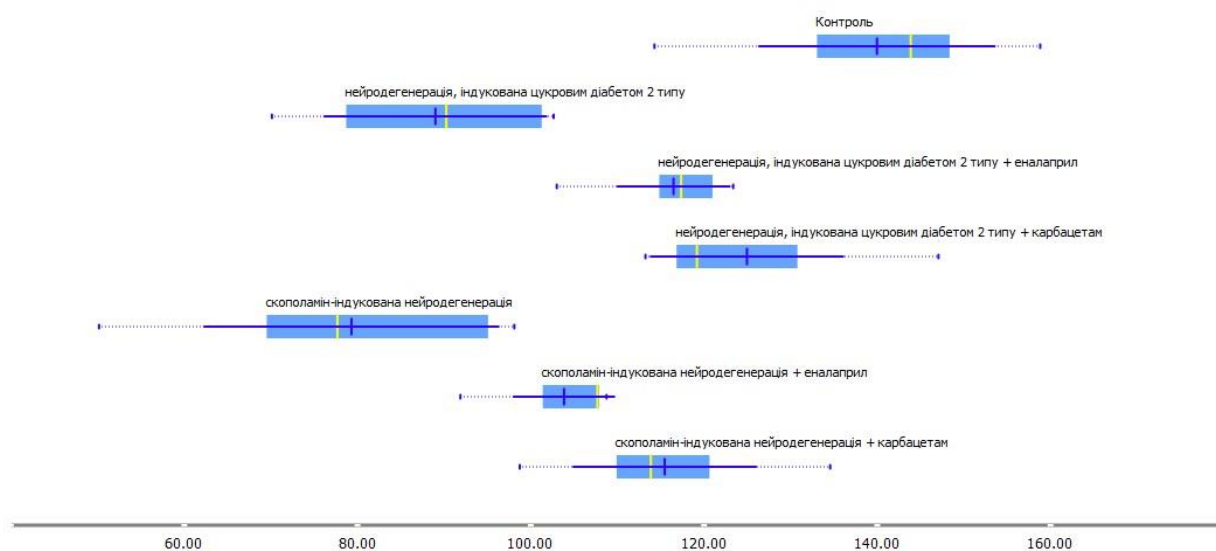


Рис. 8.17. Розподіл значень каталази (мкмоль H₂O₂/хв. мг протеїну) гіпокампа досліджуваних груп тварин

Отримані дані дозволяють зробити такі проміжні висновки:

1. Під впливом еналаприлу (14 днів) у щурів із ЦД 2 типу в обох досліджуваних структурах головного мозку виявлено корегувальний вплив еналаприлу на прооксидантно-антиоксидантний баланс: зниження вмісту ТБК АП та продуктів ОМБ, зростання активності каталази та СОД.
2. Після введення еналаприлу щурам із модельною патологією збільшується вміст SH-груп, зростає активність глутатіон-залежних ензимів в корі головного мозку та гіпокампі; при цьому зменшується вміст нітрит-аніонів в обох

досліджуваних структурах головного мозку та активність NO-синтази – лише в гіпокампі. Отже, еналаприл підвищує активність антиоксидантної системи головного мозку та стабілізує показники системи NO у корі головного мозку та гіпокампі при нейродегенерації, індукованій ЦД 2 типу у щурів.

3. У щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу після введення 14 днів еналаприлу в мітохондріальній фракції кори головного мозку та гіпокампа знижується вміст продуктів, що реагують із 2-ТБК та ОМБ; зростає активність каталази у корі, α -КГДГ у гіпокампі, а СДГ – в обох досліджуваних структурах, що вказує на його антиоксидантні властивості. Зниження відносної швидкості набухання мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів підтверджує протективний вплив карбацетама за умов мітохондріальної дисфункції.

4. Після введення 14 днів еналаприлу у щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом в корі головного мозку та гіпокампі знижуються процеси фібринолізу та протеолізу, що вказує на зменшення, підвищеного за умов діабетичної нейродегенерації, протеолітичного та фібринолітичного процесу.

За результатами дослідження опубліковано наступні роботи:

[513] Kmet O.G. Functional disorders of the antioxidant protection glutathione component in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus and carbacetam and enalapril effect produced on it. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 2. P. 303–308.

[494] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vlasova K.V. Enalapril effect on the state of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the brain under conditions of blockade of central cholinergic system. *Georgian medical news*. 2019. № 2 (287). P. 128–132.

[530] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters of the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2089–2095.

- [531] Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Tymkul D.M. Experimental evaluation of enalapril on the antioxidant protection and nitrogen oxide system of the brain in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2732–2738.
- [468] Kmet O., Filipets N., Kmet T., Andriychuk N., Vlasova K., Tymkul D. Experimental evaluation of enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2021. XLIX (290). P. 138–143.
- [532] Кметь О.Г. Експериментальна оцінка впливу еналаприлу на антиоксидантний захист та системи оксиду азоту головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології". (27-28 лютого 2020, Харків). С. 77–78.
- [533] Кметь О.Г. Особливості впливу еналаприлу на функціональний стан мітохондрій кори головного мозку щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (4-5 березня 2021, Харків). С. 31–32.
- [534] Кметь О.Г. Фармакотерапія еналаприлом експериментальної нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу у щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021, Чернівці). С. 67–68.
- [535] Кметь О.Г. Фармакологічна модуляція ГАМК-рецепторів головного мозку щурів карбацетамом при експериментальній нейродегенерації. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (22 червня 2022, Чернівці). С. 71–73.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Протягом останніх років ми стикаємося не тільки з історичними викликами COVID-19, а також – зі значними викликами суспільства, яке швидко зростає. Відповідно до звіту, опублікованого Організацією Об'єднаних Націй, у 2019 році 1 з 11 населення світу було старше 65 років, а до 2050 року це співвідношення збільшиться майже вдвічі до 1 на 6 [14]. У міру старіння населення планети поширеність НДЗ, включаючи ХА і хворобу Паркінсона та інші, швидко зростає. Прогнозується, що кількість випадків деменції в розвиненому світі зросте з 13,5 мільйонів у 2000 році до 21,2 мільйона у 2025 році та до 36,7 мільйонів у 2050 році. Водночас кількість смертей, спричинених НДЗ, зараз на одному рівні з кількістю смертей викликаних інсультом, який є третьою за поширеністю причиною смерті у світі [15, 16].

На жаль, досі все ще не вистачає достатньої інформації, яка б підтверджувала єдину теорію патогенезу ХА та інших НДЗ; досі бракує чіткого розуміння етіопатогенезу, не кажучи вже про ефективну терапію цих захворювань. Ситуацію погіршує й те, що хворобу у цих пацієнтів зазвичай діагностують лише після появи симптомів, тобто через 10 – 20 років після початкових патологічних змін головного мозку, що робить майже неможливим виліковування або уповільнення прогресування захворювання [72–74, 84].

Сьогодні ведеться активний пошук ефективних патогенетичних напрямів превентивної терапії чи лікування НДЗ. Варто зазначити, що універсальним нейромедіатором, від якого залежить баланс між збудженням і гальмуванням, обмінні процеси, енергозабезпечення, стійкість головного мозку до гіпоксії, є ГАМК. Препарати ГАМК володіють широким фармакологічним спектром і активно призначаються для підвищення інтегративної діяльності ЦНС. Водночас з метаболізмом глюкози тісно

пов'язаний функціональний цикл ГАМК [385, 540]. Крім того, при дисглікемії змінюється функціональна активність ГАМК, універсального нейромедіатора ЦНС, від якого залежать процеси гальмування та збудження, енергозабезпечення, когнітивні функції [451]. Отже, актуальним було дослідження патогенетичних механізмів дегенеративних процесів у ЦНС за участі ГАМК з використанням модулятора даних рецепторів – карбацетаму [541].

Отримані нами результати досліджень інформують про участь модуляції ГАМК системи у мнестичних процесах. Підтвердженням даного судження є дослідження інших науковців, зокрема вивчення когнітивних порушень при черепно-мозковій травмі; відновлення секреції вазопресину, який чинить антистресорну дію та позитивний вплив на когнітивні й мнестичні функції [377, 542]. За даними наших експериментальних досліджень виявлено здатність карбацетаму знижувати рівень тривожності та покращувати пізнавальну активність щурів із експериментальною нейродегенерацією. Так, поведінка щурів із нейродегенерацією в тесті «відкрите поле» після введення препарату характеризувалася зменшенням ЛП «нерухомості» на 22,7 % ($p \leq 0,05$). Подовження даного періоду адаптації у щурів із нейродегенерацією вказує на збільшення ступеня ризику: розгубленість, страх, дезорієнтацію в незнайомій обстановці.

Водночас після введення карбацетаму зростав показник горизонтальної рухової активності на 29,2 % ($p \leq 0,05$), що вказує на пригнічення рівня психологічної напруги у щурів. Після корекції значною мірою покращувалась вертикальна рухова активність щурів із нейродегенерацією: збільшення частоти вертикальних стійок – на 136,7 % ($p \leq 0,05$), кількість обстежених щурами отворів – на 54,7 % ($p \leq 0,05$), що інформує про здатність карбацетаму знижувати рівень тривожності та покращувати пізнавальну активність щурів із нейродегенерацією. Однак аналіз вегетативної поведінки не виявив змін кількості уринацій і фекальних болюсів при застосуванні карбацетаму, що в цілому дозволяє судження про відсутність його значущого впливу на рівень

емоційності щурів за даних умов експерименту. Вірогідні відмінності отриманих результатів вказують на швидше відновлення асоціативних зв'язків нейронів та, відповідно – більшу активність нейропластичних процесів на тлі введення карбацетаму.

У ході проведеного нами дослідження оцінка когнітивної здатності за тестом УРПУ показала, що у щурів із моделлю нейродегенерації сформувався стійкий рефлекс на больове подразнення електричним струмом. Зокрема після введення 14 днів карбацетаму динаміка змін характеризувалась підвищенням ЛП у 3,8 та 1,3 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з нелікованими та контрольними щурами відповідно. Покращення пам'яті під впливом карбацетаму проявляється відновленням у щурів із нейродегенерацією здатності пригнічувати вроджену поведінку для уникнення повторного больового подразнення.

Отримані дані щодо антиамнестичного ефекту зумовлені патогенетичними механізмами дії. Власне ноотропну активність карбацетаму можна пов'язати із впливом на ГАМК-ергічну систему [451], модуляція стану якої сприяє покращанню мозкового кровотоку. Підтвердженням даного припущення є відомості [510] про існування в стінках мозкових судин системи синтезу та деградації ГАМК, що відіграє суттєву роль у регуляції мозкового кровообігу: розширенню мозкових судин, підвищенню об'ємного кровотоку, оксигенації та покращання енергетики головного мозку. Окрім того, карбацетам модулює ГАМК А-рецептори – регулятори проникності хлорних каналів у ЦНС [543]. При збільшенні внутрішньоклітинного аніону хлору виникає гіперполяризація, покращується нейронна комунікація та синхронізація популяцій нейронів, активуються когнітивні процеси [544]. Слід зазначити, що дані, отримані провідними вітчизняними науковцями, інформують про відновлення секреції вазопресину під впливом карбацетаму, який чинить антистресорну дію та позитивно впливає на когнітивні й мнестичні функції тварин [545].

Беззаперечним фактом є регуляторна роль головного мозку в інтегративному функціонуванні органів і систем, яка забезпечується узгодженою дією нейронів та клітин глії, завдяки великій кількості енергії, що генерується мітохондріями [546]. Відомо, що цим органелам, значна кількість яких є у клітинах ЦНС, належить провідне місце в підтримці енергетичного обміну, відповідного до функціональних потреб головного мозку. Отже, мітохондрії вважаються найважливішими внутрішньоклітинними структурами, що визначають долю нейронів при патологічних, зокрема, нейродеструктивних процесах, оскільки одними з перших зазнають пошкоджувальних впливів [490, 547, 548]. Зміна проникності внутрішньої мембрани мітохондрій пов'язана з відкриттям мітохондріальної пори [549]. За фізіологічних умов відкриття пори ініціюється сумісною дією таких чинників, як вільнорадикальні та пероксидні сполуки, зокрема, активні форми кисню і азоту, інгібітори дихання і деполяризуючі агенти. Їх надлишок, що супроводжується Ca^{2+} -перенавантаженням, індукує надмірне відкриття пори при патологічних процесах, ознакою якого є мітохондріальне набухання [490]. Результуюче роз'єднання окисного фосфорилування перешкоджає мітохондріям виробляти АТФ, що призводить до виснаження АТФ і збільшення генерації АФК. Це сприяє набуханням мітохондрій з вивільненням цитохрому с. У свою чергу, цитохром с ініціює клітинний апоптоз шляхом активації проапоптотичних факторів. Таким чином, за патологічних умов виникає серйозне пошкодження мітохондрій і загибель клітин.

Враховуючи вищесказане, не викликало сумнівів проаналізувати доцільність фармакологічної корекції функціонального стану мітохондрій за умов нейродегенеративних процесів при введенні карбацетаму. У контрольних щурів після інкубації протягом 60 хв мітохондріальної суспензії кори головного мозку та гіпокампа рівень розсіювання світла зменшувався на 8 та 9,4 % ($p \leq 0,05$) відповідно. У щурів із нейродегенерацією мало місце зменшення світлорозсіювання мітохондріальної суспензії через 60 хв інкубації на 17,1 % ($p \leq 0,05$) у корі головного мозку та на 21,5 % ($p \leq 0,05$) – у гіпокампі.

Після 14-ти денного введення карбацетаму у щурів із нейродегенерацією спостерігали поступове зменшення світлорозсіювання як у корі головного мозку, так і гіпокампі – відповідно на 8,5 і 8,3 % ($p \leq 0,05$). Слід зазначити, що у щурів з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, спостерігається більш виражене пошкодження мітохондрій, що свідчить про їх підвищену вразливість за наших умов експерименту. Отримані результати вказують на здатність препарату зменшувати надмірне відкриття мітохондріальної пори.

Відносна швидкість набухання мітохондрій у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією зростала порівняно з контрольної групою – у корі головного мозку і гіпокампі – на 18,8 і 23,5 % ($p \leq 0,05$), а у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу – збільшувалась на 25,0 % у корі головного мозку та на 27,8 % ($p \leq 0,05$) – у гіпокампі. Після введення карбацетаму, порівняно з даними щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією, знижувалась відносна швидкість набухання мітохондрій: на 5,3 % ($p \leq 0,05$) – у корі головного мозку та на 9,5 % ($p \leq 0,05$) – у гіпокампі. У щурів з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, відносна швидкість набухання мітохондрій також знижувалась в обох досліджуваних структурах: на 15,0 % ($p \leq 0,05$) – у корі головного мозку і 17,4 % ($p \leq 0,05$) – у гіпокампі.

Аналізуючи отримані дані бачимо, що за розвитку нейродегенерації збільшувався вміст ТБК АП та КФГ як у корі головного мозку так і у гіпокампі, відносно даних контролю. Так, зростав вміст ТБК АП у 1,7 раза ($p \leq 0,05$) в корі головного мозку, у гіпокампі – у 2 раза ($p \leq 0,05$), та КФГ обох досліджуваних структур в 1,5 раза ($p \leq 0,05$) відносно даних контрольної групи. Це вказувало на посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та ушкодження біологічних мембран. Перекисне окислення мембранних ліпідів впливає на різноманітні функції, що призводить до підвищення жорсткості мембрани, зниження активності пов'язаних з мембраною ферментів порушення мембранних рецепторів і зміни проникності. На додаток до пошкодження фосфоліпідів, радикали також можуть безпосередньо

атакувати мембранні білки та індукувати зшивання ліпідів-білків і білків-білків, усі з яких сприяють зміні цілісності мембрани.

Водночас діабетичний мозок голодує через недостатню експресію транспортерів глюкози (головним чином GLUT4) на мембрані нейронів, без яких глюкоза не може транспортуватися в клітини [138]. Це є ще однією причиною розвитку окислювального стресу в мітохондріях, викликаючи дегенерацію нейронів шляхом індукції апоптозу [201–203]. З іншого боку, порушення сигналізації інсуліну у мозку також має на увазі гіперфосфорилювання тау-білка однією з багатьох кіназ сигнальних шляхів інсуліну. Порушення регуляції будь-якої з цих кіназ у діабетичному мозку може призвести до гіперфосфорилювання та накопичення тау-білка, що є однією з характерних ознак нейродегенерації [154, 184]. Отже порушення всіх вищезазначених функцій разом із модифікацією білків впливають на гомеостаз нейронів, таким чином сприяючи дисфункції мозку.

Водночас виявлено порушення функціонування ензимних систем антиоксидантного захисту, на що вказувало зменшення активності СОД і каталази в 1,4 і 1,3 раза ($p \leq 0,05$) в корі головного мозку, а також – каталази в гіпокампі – у 1,8 раза ($p \leq 0,05$). У мітохондріях ГМ щурів із нейродегенерацією зменшувались показники енергетичного обміну: активність НАД⁺-залежної α -КГДГ та ФАД⁺-залежної СДГ. Після введення карбацетаму в обох структурах головного мозку зменшувався вміст ТБК АП та продуктів КФГ у 1,4 раза ($p \leq 0,05$), що, у цілому, вказує на сповільнення процесів пероксидації ліпідів та протеїнів. Встановлено підвищення активності ензимів антиоксидантного захисту: у корі головного мозку активність СОД і каталази збільшувалась відповідно в 1,3 та 1,5 раза ($p \leq 0,05$). Виявлено зростання активності ензимів циклу Кребса: α -КГДГ і СДГ. Отримані результати вказують на посилення процесів антиоксидантного захисту та активацію енергетичного заберпечення в мітохондріях.

Таким чином, у щурів із нейродегенерацією підвищується чутливість мітохондріальної пори до дії Ca^{2+} , що ймовірно пов'язано з його

перевантаженням за умов патології. Причиною даних процесів є порушення мембранної проникності для цих іонів. Водночас введення 14 днів карбацетаму щурам зменшувало набухання мітохондрій. Отриманий результат можна обґрунтувати механізмом дії карбацетаму, який пов'язаний з переважною інтенсифікацією НАД-залежного окиснення (одного із основних шляхів підвищення резистентності дихального ланцюга мітохондрій) [550]. Окрім того, не виключено, моделюючий вплив карбацетаму на потік Ca^{2+} та K^+ , адже відомо, що активація мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів приводить до зменшення навантаження Ca^{2+} та інгібування надмірного відкриття мітохондріальної пори [488, 489]. Оскільки надмірне надходження іонів кальцію до нейронів сприяє процесам ексайтотоксичності та апоптозу. За фізіологічних умов мітохондріальні шляхи транспорту кальцію виступають регуляторами важливих функцій нервових клітин, зокрема, вивільнення нейротрансмітерів у синаптичний простір (серед яких ацетилхолін), дихання мітохондрій через вплив на Ca^{2+} -залежні дегідрогенази. Відновлення гомеостазу кальцію підвищує стійкість нейронів до різних стрес-факторів.

Водночас регуляція вмісту цитозольного Ca^{2+} сприятиме сповільненню накопиченню β -амілоїду та гіперфосфорилуванню тау-білка, кількість яких теж пов'язана з даним мікроелементом [488]. При цьому знижується проникність неспецифічної пори мітохондрій, що сповільнює процеси загибелі нейронів, а також відновлюється рівновага прооксидантно-антиоксидантної системи.

Аналіз отриманих даних показав зростання активності ензимів антиоксидантного захисту – СОД, яка знешкоджує супероксидний аніон-радикал – родоначальник інших активних форм кисню, та каталази, що руйнує таку агресивну форму кисню, як гідроген пероксид. Це дозволяє припускати певний антиоксидантний ефект лікарського засобу. У низці досліджень отримані дані щодо позитивного, корегувального впливу карбацетаму завдяки зменшенню вільнорадикального ушкодження і покращення метаболізму та енергозабезпечення нейронів у головного мозку

щурів із експериментальною черепно-мозковою травмою [542]. Експериментальні дані окремих авторів свідчать про наявність системного антиоксидантного впливу, зокрема, підтверджено антиоксидантні ефекти за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, нівелював прооксидантний вплив цього ураження на паренхіму нирок, печінки, легень та тонкої кишки [551–553].

Окрім антиоксидантного ефекту, карбацетам сприяв відновленню активності таких важливих ензимів циклу Кребса, як α -КГДГ і СДГ, які постачають дихальний ланцюг мітохондрій відповідно відновними еквівалентами НАДН+Н⁺ і ФАДН₂, тим самим сприяючи синтезу АТФ шляхом окиснювального фосфорилування, що забезпечує покращання енергетичного обміну мітохондрій нейронів кори головного мозку та гіпокампа.

Беручи до уваги наукові дані стосовно участі поліолового шляху обміну глюкози в механізмах дисфункцій ЦНС, можна припустити пригнічувальний вплив карбацетаму на даний процес. Підґрунтям такого припущення є наукові роботи провідних вітчизняних науковців, що засвідчують його вплив на інші органи [551]. Не виключено, що карбацетам впливає на ГАМК-рецептори підшлункової залози [554], модуляція яких сприяє зниженню синтезу сорбітолу через покращання регуляції секреції інсуліну та зменшення медіаторів запалення. Перераховані чинники сприяють підвищенню запасів НАДФН, як основного джерела біотрансформації енергії в мітохондріях нейронів досліджуваних структур – кори головного мозку та гіпокампа. Це, у цілому, покращує функціональний стан ЦНС, що підтверджують наші дослідження [452], де, за відсутності гіпоглікемічних впливів, карбацетам покращував запам'ятовування, пізнавальну та інтегральну розсудкову активність у щурів при експериментальній нейродегенерації, змодельованій ЦД 2 типу.

Оксид азоту є важливою сигнальною молекулою в організмі людини, яка відіграє вирішальну роль у клітинному та нейрональному зв'язку. Однак

надмірне його виробництво є однією з фундаментальних причин нейродегенеративних розладів, зокрема – визнано важливим патологічним компонентом таких захворювань, як ХА і хвороба Паркінсона [555]. Джерелом синтезу даної молекули у головного мозку є гліальні клітини, які активують свою діяльність у відповідь на запалення, а надмірний вміст оксиду азоту може загострювати нейрозапалення, викликаючи загибель нейронів та ушкодження тканин [555].

Останні дослідження показали, що блокування виробництва оксиду азоту при захворюванні показало певний успіх, однак у деяких випадках це призвело до небажаних результатів. Наприклад, інгібування синтезу даної сполуки запобігало клінічному прогресуванню в моделі експериментального алергічного енцефаломієліту розсіяного склерозу. Однак у мишей з блокадою синтезу оксиду азоту симптоми погіршилися, а рівень смертності збільшився порівняно з тваринами дикого типу, що свідчить про те, що оксид азоту може мати певний захисний ефект [556].

Нещодавні дослідження покращили наші знання про фундаментальні процеси, пов'язані зі загибеллю нейронів. Існує велика кількість доказів того, що ексайтотоксичність виникає як при гострих, так і при хронічних неврологічних захворюваннях. Активація рецептора NMDA призводить до підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію і, таким чином, до активації кальційзалежної нейрональної NOS [557]. Оксид азоту, що виробляється нейронами, опосередковує нейротоксичність *in vitro* та *in vivo*. У тваринних моделях нейродегенеративних захворювань, що викликають вторинні ексайтотоксичні ураження, утворення пероксинітриту може бути ключовим посередником токсичності оксиду азоту.

Науково підтверджено декілька варіантів пошкоджуючого впливу оксиду азоту на нейрони: нітрозилування білків, що спричиняє пошкодження мітохондрій та неправильне згортання білка; утворення пероксинітриту, який збільшує окислювальний стрес і призводить до апоптозу; пригнічення окисного фосфорилювання та гліколізу, що впливає на дихання мітохондрій.

Таким чином, вважається, що зниження оксид азоту у мікроглії дає сприятливі результати при хронічних запальних захворюваннях ЦНС, серед яких чільне місце відводиться дегенеративним процесам. Водночас у головного мозку оксид азоту регулює церебральний кровотік і вивільнення нейромедіаторів, відповідає за гомеостаз мікрооточення, який є важливим для нормального функціонування нейронів і гліальних клітин [558]. Ці та інші дослідження вказують на те, що вплив на систему оксиду азоту має бути збалансованим, щоб використовувати його позитивні ефекти, одночасно блокуючи шкідливу діяльність.

На основі вище сказаного нами досліджено стан системи оксиду азоту при моделюванні нейродегенеративних процесів. Так, у щурів із нейродегенерацією підвищується NO_2 у 2,8 рази ($p \leq 0,05$) як у корі головного мозку, так і в гіпокампі. У щурів, яким вводили карбацетам, вміст нітрит-аніону знижувався в 2,5 рази ($p \leq 0,05$) в обох досліджуваних структурах. При цьому встановлено, що у щурів із моделлю нейродегенерації, порівняно з контрольною групою, активність NOS збільшувалась у 1,7 рази ($p \leq 0,05$) – у корі головного мозку та в 1,9 рази ($p \leq 0,05$) – у гіпокампі. Слід зауважити, що активність NOS знижувалась у 1,4 рази ($p \leq 0,05$) після введення карбацетаму лише в гіпокампі.

Протекторні ефекти карбацетаму пояснюються його механізмом дії [378]. Як модулятор ГАМК, карбацетам зв'язується з ГАМК А-рецепторами, викликає конформаційні зміни іонних каналів клітинних мембран, завдяки яким підвищується проникливість центральної частини каналу для іонів хлору. Збільшення входу іонів хлору зумовлює гіперполяризацію і відповідність метаболізму до функціональних потреб клітин, водночас – модуляцію глутамат-кальцієвого ексайтотоксичного каскаду і зниження кальцій-залежних патологічних реакцій. Результатом вказаних змін є зменшення утворення активних форм кисню, ПОЛ, підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

Варто зазначити, що пригнічення вільнорадикальних реакцій карбацетамом взаємопов'язаним чином стабілізує показники системи оксиду азоту, від якої залежить функціональний стан судин, синаптична передача нервового імпульсу, морфологічна картина кіркових нейронів. Усунення діабетичної судинної дистонії внаслідок збалансування вазодилататорних (оксиду азот-залежних) і нейрогуморальних вазоконстрикторних реакцій приводить до покращання судинного тону, реології крові, кровопостачання ЦНС і сповільнення закономірної структурної перебудови нейронів із подальшим розвитком нейродегенеративних процесів.

Одночасно з дослідженням показників ПОЛ ми визначали зміни основних ферментів антиоксидантної системи. Установлено, що у щурів з моделями нейродегенерації знижені певні показники активності ферментів антиоксидантного захисту. При цьому застосування карбацетама демонструє позитивний вплив на стан антиоксидантного захисту нейронів ГМ при нейродегенеративних процесах. Наявність антиоксидантного ефекту у модулятора ГАМК-рецепторів у першу чергу пов'язано з впливом на аналогічні рецептори [559]. Відомо, що модулятори ГАМК попереджають руйнівну дію продуктів ліпопероксидації, сприяють нормалізації якісного та кількісного складу фосфоліпідів, тим самим здійснюють протекторний вплив на мембранні структури нервової клітини [376]. Зокрема, досліджуваний препарат внаслідок посилення афінності нейронів до ГАМК-бензодіазепін-рецепторного комплексу зменшує гіперзбудливість глутаматних рецепторів і, відповідно, глутаматну ексайтотоксичність [560]. Результатом є зниження активності NO-синтази, зменшення продукції оксиду азоту, що є важливою складовою біологічної регуляторної та захисної дії [560], водночас збільшується вміст відновленого глутатіону та його ензимів. Як наслідок – підвищується функціональна стійкість нейронів, що підтверджується позитивною структурною перебудовою кори головного мозку щурів у проведених нами дослідженнях [423, 560].

Одним із етапів роботи було дослідження впливу карбацетаму на величини необмеженого (тотального) протеолізу та фібринолітичної активності тканин кори головного мозку та гіпокампа за умов розвитку експериментальних нейродегенерацій. Проведені дослідження показали, що за умов розвитку нейродегенерації протеолітична активність у корі головного мозку характеризувалась підвищенням ферментативного розщеплення азоальбуміну на 22,5 % ($p \leq 0,05$), збільшенням на 20,9 % ($p \leq 0,05$) лізису азоказеїну та збільшенням протеолізу за азоколом на 53,8 % ($p \leq 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась при вивченні протеолітичної активності гіпокампа. Так, лізис азоальбуміну підвищувався на 17,7 % ($p \leq 0,05$), протеоліз за азоказеїном зростав на 16,3 % ($p \leq 0,05$), показники деградації азоколу вірогідно зростали на 51,4 % ($p \leq 0,05$) відносно контролю

Стан фібринолізу у скополамін індукованих щурів відрізнявся від контролю зростанням всередньому на 13,4 % ($p \leq 0,05$), показників СФА, НФА та ФФА у корі, та на 35,3 % ($p \leq 0,05$), 42,5 % ($p \leq 0,05$), 22,6 % ($p \leq 0,05$), відповідно у гіпокампі.

При цьому введення модулятора ГАМК рецепторів карбацетаму щурам з нейродегенерацією сприяло зниженню лізису азоальбуміну лише у гіпокампі на 5,2 % ($p \leq 0,05$). Водночас виявлено лише тенденцію до зниження ферментативного розщеплення азоказеїну як у корі так і у гіпокампі. Показники деградації азоколу вірогідно знижувались на 14,8 % ($p \leq 0,05$) лише у корі. При дослідженні фібринолітичної активності виявлено, що при застосуванні карбацетаму спостерігається тенденція до зниження активності як СФА так і НФА і ФФА у обох досліджуваних структурах. Винятком є зниження ФФА у корі головного мозку на 9,2 % ($p \leq 0,05$).

Отримані результати проведених досліджень засвідчили зростання інтенсивності необмеженого протеолізу при нейродегенерації як низькомолекулярних, так і високомолекулярних білків, які зумовлені значною активацією вільнорадикальних процесів у досліджуваних структурах [561]. Зокрема відомо, що і в умовах гіперглікемії утворюються вільні радикали в

процесі “самоокиснення” глюкози під час утворення кінцевих продуктів прискороного глікування. В подальшому вони вступають у реакції з ненасиченими сполуками, порушуючи структуру ферментних білків і ліпідів клітинних мембран [562]. Ці процеси активізують протеоліз та перекисне окиснення ліпідів, що призводить до зміни фізико-хімічних властивостей біологічних мембран. Як наслідок розвивається деструкція ліпідів мембран, основну роль в якій відіграють гідролітичні ферменти. Надлишкове утворення вільних радикалів із наступним пошкодженням мембранних структур нейронів і ДНК призводить до порушення функцій нервових клітин [562], що супроводжується зростанням активності мембран зв'язаних ферментів, до яких відносяться і ферменти протеолізу. Адже протеолітичні ферменти, розщеплюючи пептидні зв'язки білкових молекул, є одним із важливих механізмів контролю функцій органів і тканин, зокрема і в головному мозку. Водночас, збільшення інтенсивності фібринолізу у щурів з нейродегенерацією можна вважати як компенсаторну реакцію на гіперкоагуляцію у зв'язку із значним накопиченням патологічного пептиду, власне β -амілоїду.

Введення карбацетама шурам із нейродегенерацією, сприяє зниженню процесів протеолізу, які, ймовірно, пов'язані з фармакодинамікою препарату. Оскільки модуляція ГАМК рецепторів контролює як пряме надходження іонів кальцію в нейрони так і, опосередковане, через астроцити та гліальні мережі. Виникає гіперполяризація нейронів, яка і відіграє вирішальну роль у довготривалому гальмуванні синаптичної передачі [563, 564]. Під час фази гіперполяризації канали кальцію, блокуються, захищаючи таким чином нейрони від токсичності іонів кальцію і дають їм час для видалення його надлишку [565, 566]. Відповідно сповільнюються процеси окиснюваності мітохондрій (ПОЛ та ПОБ) [567], і як наслідок зниження протеолітичних механізмів [568]. Отже, внаслідок виведення токсичного надлишку кальцію з клітини швидко зростає мітохондріальна продукція АТФ. Знижується надмірна збудливість нейронів. Сповільнюються процеси, що призводять до апоптозу нейронів.

Ще одним із ймовірних впливів карбацетаму є регуляція рівня нейромедіаторів та підтримання метаболізму у нейронах [465], адже активність мозку в значній мірі залежить від балансу між нейронною активністю та її метаболічними потребами. При цьому, вивільняється велика кількість лактату у позаклітинний простір, який використовується через астроцитарну мережу та рятує активність нейронів під час дефіциту глюкози [569].

Водночас, вплив тривалої гіперглікемії на ендотеліальні клітини призводить до збільшення продукції фібринолітичних факторів, посилення тромботичної активності (зменшення синтезу простагліцину та збільшення синтезу тромбоксану A₂ тромбоцитами) [570, 571]. Це сприяє ще більшій агрегації тромбоцитів, спазму судин та пошкодженню ендотелію капілярів. Всі перераховані процеси порушують цілісність гематоенцефалічного бар'єру, функціонування якого в значній мірі залежить від діяльності ГАМК-рецепторів [572, 573].

Процес агрегації фібрил та відкладення у вигляді позаклітинних бляшок β -амілоїдного пептиду у паренхімі мозку пов'язаний ще і з плазміновим протеолітичним каскадом [574]. Він розпочинається з локалізованого синтезу та секреції тканинного активатора плазміногену та активатора плазміногену типу урокінази. У фібринолізі тканинний активатор плазміногену зв'язується з агрегатами фібрину, що призводить до конформаційної зміни тканинного активатора плазміногену. Це різко підвищує його спорідненість до плазміногену і сприяє перетворенню в активний плазмін. Останні роботи показали, що тканинний активатор плазміногену активується β -амілоїдом при ХА [575]. Власне підвищений рівень фібриногену призводить до зміни реологічних властивостей крові, реактивності судин і порушення цілісності ендотеліального шару [536]. Осадження фібриногену з перетворенням у фібрин, збільшує запалення та проникність судин у місці утворення [574]. Відкладання фібрину в центральній нервовій системі збільшує запалення за

рахунок активації мікроглії [562]. Отже, підвищення рівня фібриногену може сприяти патології судин та дисфункції нейронів.

За даними наукових досліджень, зниження рівня фібриногену фармакологічно призводить до зниження нервово-судинної патології та запальної реакції у мишей [574]. Більше того, виснаження фібриногену зменшує частоту церебральної амілоїдної ангіопатії у мозку та зменшує їх когнітивне порушення.

Відповідно модуляція карбацетамом сприятиме збереженню цілісності бар'єру та зменшенню запальних процесів. Внаслідок таких механізмів сповільнюються процеси як фібринолізу, так і протеолізу. Власне, що й ми спостерігаємо у наших дослідженнях.

Відомо, що системна РАС є ендокринною, а локалізована в мозку – бере участь у когнітивних процесах, таких як пам'ять і навчання, відіграє ключову роль у численних дегенеративних захворюваннях, включаючи ХА, хвороби Паркінсона, Хантінгтона, деменцію, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, черепно-мозкову травму та інсульт [576, 577]. Згідно наукових даних, інгібітори АПФ, при ішемії головного мозку знижують апоптоз у гіпокампі, значно покращують просторове навчання і пам'ять [386]. Однак роль ІАПФ при розвитку центральної нейродегенерації ще остаточно не визначена. Тому нас зацікавило вивчити вплив еналаприлу на функціональний стан ЦНС щурів за умов розвитку нейродегенеративних змін.

Результати експериментальної оцінки функціонального стану центральної нервової системи щурів з експериментальною нейродегенерацією після введення еналаприлу засвідчують активацію природних пристосувальних реакцій до незвичних умов середовища за зменшенням ЛП. При цьому введення даного лікарського засобу спричинило зростання в 2,5 раза ($p \leq 0,05$) тільки вертикальної рухової активності, як «неспецифічної» дослідницької діяльності, що свідчить про підвищення адаптації до нових умов.

Аналіз емоційних реакцій продемонстрував зростання показника грумінгу на 96 % ($p \leq 0,05$); кількості уринацій та фекальних болюсів відповідно в 2 та

3 рази ($p \leq 0,05$) після введення еналаприлу. На основі отриманих даних можна припускати про можливий вплив еналаприлу на емоційну складову, яка характеризує поведінку щурів як прояв комфортності.

Оцінка когнітивної здатності за тестом УРПУ показала підвищення ЛП входу щурів у темний відсік на 1-шу і 14-ту добу введення еналаприлу на 21 % ($p \leq 0,05$) та 23 % ($p \leq 0,05$). На основі отриманих результатів можна стверджувати про ефективне збереження умовної реакції пасивного уникання та про покращання когнітивної здатності щурів з експериментальною нейродегенерацією, хоча дещо меншою мірою, ніж при застосуванні карбацетаму.

Покращання запам'ятовування, пізнавальної та інтегральної розсудкової діяльності після введення еналаприлу зумовлено пригніченням надмірної активності А II, який у надмірній кількості є нейротоксином [578]. Не виключено і регуляторний вплив мозкової РАС у процесах навчання та пам'яті, покращання мозкового кровопостачання, що є провідним механізмом стійкості до нейродегенерації [493]. Варто зауважити, що ефект блокаторів РАС реалізується через peroxisome proliferator-activated receptor- γ , які є центральною ланкою регуляції метаболізму інсуліну і глюкози, що забезпечує пригнічення прогресування процесів нейродегенерації, опосередкованих гіперфосфорилюванням тау-білка, що також є одним із нейропротекторних механізмів дії еналаприлу [579].

Дисфункція мітохондрій є одним із основних патогенетичних ланцюгів нейродегенеративних процесів, а РАС посідає чільне місце у їхньому функціонуванні. Зокрема загальноновизнаним є факт існування внутрішньомітохондріальної РАС [580], відомості про те що, інгібітори АПФ при ішемії головного мозку знижують апоптоз у гіпокампі, значно покращують просторове навчання і пам'ять [581].

Враховуючи дані з літературних джерел, нас зацікавило вивчити функціональний стан мітохондрій за умов нейродегенеративних процесів та фармакологічної корекції еналаприлом. Введення еналаприлу 14 днів щурам із

нейродегенерацією зменшувало світлорозсіювання як у корі головного мозку, так і гіпокампі – відповідно у 1,0 і 1,1 рази ($p \leq 0,05$). Водночас знижувалась відносна швидкість набухання мітохондрій на 25,0 % ($p \leq 0,05$) – у корі ГМ та 21,7 % ($p \leq 0,05$) – у гіпокампі.

Варто відзначити позитивний вплив еналаприлу на активність ензимів антиоксидантного захисту. Так, у корі головного мозку активність СОД і каталази збільшувалась відповідно на 29 та 40,7 % ($p \leq 0,05$). У гіпокампі зростала активність лише каталази – на 69,9% ($p \leq 0,05$). Що ще раз підтверджує першочерговість пошкодження гіпокампа. Водночас виявлено зростання активності ензимів циклу Кребса: у корі активність α -КГДГ і СДГ збільшувалась на 24,9 та 100 % ($p \leq 0,05$), у гіпокампі – на 45,9 та 78,8 % ($p \leq 0,05$) відповідно.

Ймовірним механізмом дії препарату є пригнічення продукції реактивних форм кисню, які стимулюються надмірним утворенням А II, таким чином покращуючи когнітивні функції. Водночас знижується вміст ТБК АП і КФГ та зростає активність антиоксидантних ензимів як у корі головного мозку, так і в гіпокампі. Вищезазначені процеси сповільнюють розвиток мітохондріальної дисфункції завдяки блокаді НАДФ-оксидази ендотеліальних клітин та пригнічення утворення пероксинітриду, що сприяє покращанню мозкового кровотоку і пригнічує ішемічно-гіпоксичні впливи на ЦНС [505].

Не менш важливе значення в механізмах дії еналаприлу є те, що блокада А II стимулює K^+ -опосередковане вивільнення ацетилхоліну – одного з головних нейротрансмітерів холінергічної системи. Клінічні прояви нейродегенеративних процесів пов'язані з втратою холінергічної інервації в корі головного мозку [142], що підтверджує клінічно доведена ефективність антихолінергічних препаратів центральної дії [582].

Спираючись на наукові дані стосовно взаємозв'язку між функціонуванням ензимів електрон-транспортного ланцюга мітохондрій та структурним станом мембран, який забезпечуються їх ліпідним складом, отриманий позитивний вплив еналаприлу можна пов'язати з блокадою

ангіотензинових рецепторів першого типу [546]. Відповідно знижується активність НАДФН-оксидази, прозапальних та проапоптичних замкнених ланцюгів: зниження вироблення активних форм кисню в мітохондріях. Як результат – зниження вмісту ТБК АП та КФГ – маркерів стану прооксидантної системи. Покращання структурно-функціонального стану мембран мітохондрій забезпечують біоенергетичні процеси. Цей факт засвідчує підвищення активності α -КГДГ та СДГ. Власне СДГ – фермент, який сприяє мітохондріальному окиснювальному фосфорилуванню, приймає участь у циклі лимонної кислоти, модулює мітохондріальний транспорт K^+ , бере участь у формуванні внутрішньомембранного багатопротеїнового комплексу, який проявляє чутливість до АТФ K^+ -канальної активності. Сукцинат – проміжний продукт у циклі лимонної кислоти, діє як сигнальна молекула через зв'язування з рецепторами пов'язаними з G-білком [583]. Все перераховане сприяє зростанню кількості АТФ у нейронах завдяки збалансованості процесів окиснення і фосфорилування, інтенсифікації функціонування іонних насосів і відповідно – відновлення функціонально-метаболічних показників мітохондрій [584].

Низка досліджень показали вплив А II на виробництво оксиду азоту через активацію NO-синтазою мозкового типу, присутньою в нейронах різних ділянок мозку [585]. Окрім того, А II впливає на нейрональні потоки NMDA, що призводить до збільшення утворення АФК, які є ініціаторами синтезу надлишкового вироблення оксиду азоту та активації окисного пошкодження. Це в свою чергу переконливо доказує участь PAC у нейродегенеративних захворюваннях мозку. Тому нами проведено дослідження стану системи оксиду азоту за умов експериментальної нейродегенерації.

У досліджуваних структурах щурів із нейродегенерацією, індукованою скополаміном, яким вводили еналаприл, вміст нітрит аніону був нижчим 1,4 рази ($p \leq 0,05$), а у щурів з нейродегенерацією індукованою діабетом в 2,5 рази ($p \leq 0,05$) в обох досліджуваних структурах порівняно з нелікованою групою. Слід зауважити, що активність NOS знижувалась у 1,4 рази ($p \leq 0,05$)

після введення еналаприлу лише в гіпокампі за умов різних моделей нейродегенерації.

Отримані результати при введенні еналаприлу обумовлені його фармакодинамікою, зокрема блокадою РАС. Оскільки, її активація відіграє важливу роль у патогенезі нейродегенеративних процесів [491]. Підвищення рівня найпотужнішого вазоконстриктора А II призводить до порушення кровообігу у нервовій тканині. Зокрема А II стимулює продукцію реактивних кисневих сполук, які інактивуються NO, що призводить до деградації NO і, як наслідок, розвитку ендотеліальної дисфункції [586]. У наших дослідженнях ми отримали зниження вмісту нітрит аніону, кінцевого продукту розпаду оксиду азоту, та активності NOS, що вказує на збільшення синтезу ендотеліального вазодилататора і здатність еналаприлу чинити корегувальний вплив на систему NO за умов нейродегенеративного пошкодження головного мозку.

Ще одним із ймовірних позитивних впливів еналаприлу слугує можливий факт утворення інших ангіотензинів при зменшеній активності ангіотензину II, а саме – АIII, AIV [133]. Ці пептиди викликають додаткову стимуляцію відповідних рецепторів, таким чином сприяють додатковій вазодилатації, антипроліферативній дії та регенерації тканин.

Відомо, що циркуляторний і місцевий компоненти РАС відіграють ключову роль у процесах нейрозапалення та нейродегенерації, а надмірне утворення АII вважається однією з основних причин нейрозапалення [574]. Згідно літературних даних відомо, що нейрозапальні шляхи можуть спричиняти шкідливий вплив на нейрональні клітини. Зокрема у гіперглікемічному стані нейрозапальні шляхи можуть бути викликані багатьма способами. По-перше, підвищена активність мітохондрій створює стресове середовище всередині клітини, таким чином посилюючи виробництво АФК, що призводить до активації шляхів запалення. Однією з інших ключових особливостей ЦД2 є надмірне вироблення прозапальних цитокінів, частково через гіперактивацію мікроглії та астроцитів, імунних клітин мозку [181–183]. У пацієнтів із ЦД 2 типу можна спостерігати стійке запалення та аномальні

рівні циркулюючих цитокінів, які можуть навіть порушувати гематоенцефалічний бар'єр [172, 200]. Таким чином, підвищення рівня цитокінів у мозку може призвести до дефектної передачі сигналів інсуліну, що є одним із механізмів, за допомогою яких гіперглікемія впливає на функціональний стан мозку [162, 190, 200]. Зрозуміло, що хронічне запалення, спричинене ЦД2, має значний вплив на мозок і є одним із важливих причинних механізмів багатьох неврологічних розладів, таких як ХА [200].

Інший механізм, за допомогою якого індуковані гіперглікемією нейрозапальні шляхи можуть впливати на мозок, — це Toll-подібний рецептор 4 (TLR4). TLR4 потужно експресується в усіх відділах ЦНС і може бути ще одним зв'язком між ЦД 2 типу та ХА [587]. Сигнальні шляхи TLR4 постійно активні при діабеті, що призводить до інсулінорезистентності. Хоча активація TLR4 на початкових стадіях ХА допомагає видалити відкладення β -амілоїду. Хронічна активація TLR4 викликає хронічне запалення, що призводить до діабетичної нейропатії та нейродегенерації [588, 589]. Периферичні компоненти РАС не мають повного доступу до мозку через наявність гематоенцефалічного бар'єру. Однак при захворюваннях порушується його цілісність, це дозволяє проникати компонентам РАС в мозкові ділянки [590]. Тому можна припустити наявність цитопротекторної дії еналаприлу — інгібітора АПФ, яка пов'язана з інгібування системи оксиду азоту, що спостерігаємо у наших дослідженнях. Як наслідок зменшення продукції реактивних форм кисню, медіаторів запалення, сповільнення запальних та нейродегенеративних процесів [591].

Сповільнення прогресування нейродегенерації, опосередкованої гіперфосфорилуванням тау-білка є ще одним із можливих механізмів нейропротекторної дії еналаприлу, оскільки блокада РАС здійснюється через peroxisome proliferator-activated receptor- γ -рецептори, які виступають центральною ланкою регуляції метаболізму інсуліну і глюкози [535]. Це активує експресію генів для білків, необхідних для росту клітин, синапсів, а також для її відновлення та підтримки. Активація інсулінового рецептора має

прямий вплив на нейротрансмісію та налаштовує синапси для індукції довготривалої потенціації нейронної передачі. Модуляція нейротрансмісії покращує формування пам'яті, обробку інформації та когнітивні процеси. Крім того, рецептори інсуліну безпосередньо модулюють нейротрансмісію шляхом зміни активності глутаматергічних і ГАМК-ергічних рецепторів.

Враховуючи тісний взаємозв'язок між системами оксиду азоту та антиоксидантною нас зацікавило подивитись на стан останньої. Оскільки найбільш розповсюдженою ознакою для більшості нейродегенеративних розладів є надмірне утворення реактивних форм кисню внаслідок окисного стресу, що спричиняє пошкодження та втрату нейрональних клітин. Тому окисний стрес є причиною і провідним компонентом багатьох патологічних процесів центральної нервової системи, зокрема – нейродегенеративних захворювань.

Відомо, що система глутатіону приймає провідну участь у підтримці тіол-дисульфідної рівноваги за рахунок перетворення відновленої форми глутатіону в окиснену, яка необхідна для здійснення таких процесів життєдіяльності клітин, як функціонування мембранних структур, цитоскелету та клітинний поділ. Виснаження функціональних можливостей системи глутатіону призводить до активації вільнорадикального окиснення, підвищення проникності клітинних мембран для іонів Ca^{2+} , активації фосфоліпаз і ендонуклеаз, що, зі свого боку, є причиною вільнорадикального або ферментативного пошкодження молекул ДНК.

Аналіз отриманих результатів показав, що після введення еналаприлу щурам із нейродегенерацією підвищувались показники антиоксидантного захисту в головному мозку. Так під впливом еналаприлу підвищувався вміст SH-груп у корі головного мозку та гіпокампів 1,3 і 1,1 раза ($p \leq 0,05$). Позитивний вплив еналаприлу також характеризувався зростанням активності ГР у корі в 1,7 раза ($p \leq 0,05$) та у гіпокампі в 1,6 раза ($p \leq 0,05$).

Зважаючи на відсутність у групі з еналаприлом значущих відмінностей активності Г-6-ФДГ порівняно з патологією, причиною виявлених змін у

досліджуваних структурах можна вважати залучення цього фермента до пентозофосфатного шляху метаболізму вуглеводів для стабілізації окисно-відновних процесів у головному мозку. Адже однією з функцій пентозофосфатного шляху метаболізму вуглеводів є постачання відновних еквівалентів NADPH, необхідних для продукції енергії та відновлення окисненого глутатіону в мозку.

Антиоксидантний захист еналаприлу можна пояснити, у першу чергу, пригніченням впливів ангіотензину II – основного ефектора РАС, який, крім потужної вазоконстрикції, стимулює NADPH-оксидазу, надмірне утворення якої відіграє ключову роль у розвитку оксидативного та запального процесів, посилює вразливість нейронів та індукує нейрональну мітохондріальну дисфункцію [561]. Ще одним об'єктом позитивного впливу еналаприлу слугує факт утворення інших ангіотензинів про що було сказано раніше [128], локалізовані у внутрішній мембрані мітохондрій. Спільна локалізація є важливою, оскільки відомо, що мітохондріальний NOS – фермент, який регулює дихання мітохондрій, також знаходиться у внутрішній мембрані мітохондрій. Крім того, наукові дані свідчать про те, що надмірна активність АII, АIII і АIV знижує вміст ГАМК і посилює вивільнення глутамату. Відповідно пригнічення активності даних ферментів сприятиме протилежним ефектам, що є важливим аспектом при процесах нейродегенерації. Адже на основі цього відбувається стимуляція відповідних рецепторів, спостерігається додаткова вазодилатація, антипроліферативна дія та регенерація тканин. Водночас покращується мозковий кровотік, завдяки пригніченню системних вазоконстрикторних впливів АII, та посилюються необхідні для функціонування мозку процеси антиоксидантного захисту.

Водночас зменшення активності АII індукує нейрозахисні механізми, ріст нейритів і розвиток мозку, таким чином покращуючи когнітивні функції. Зокрема зниження активності А-IV сприяє виробленню арахідонової кислоти та активації ендотеліальної та нейрональної NO-синтази, які мають вирішальне значення для пам'яті розпізнавання об'єктів та довготривалої

потенціації у гіпокампі. При цьому збільшується щільність капілярів головного мозку, покращується регіональний церебральний кровотік і зменшується неврологічний дефіцит.

Згідно літературних даних відомо про збільшення утилізації глюкози та зниження інсулінорезистентності при інгібуванні РАС. Відповідно до цього ефекту тривале введення еналаприлу, ймовірно покращуватиме толерантність до глюкози у щурів, впливаючи на стимульоване інсуліном підвищення активності фосфоінозитол-3-кінази.

Ще одним із ймовірних механізмів є регуляція вивільнення нейромедіаторів. Зокрема знижена експресія АПФ підвищує вивільнення ацетилхоліну з холінергічних нейронів [390, 529]. Це опосередковане ренін-ангіотензин регульоване зниження регуляції окисного стресу призводить до сповільнення прозапальної відповіді, що сповільнює загибель клітин [493].

Одним із етапів роботи було дослідження впливу еналаприлу на величини необмеженого (тотального) протеолізу та фібринолітичної активності тканин кори головного мозку та гіпокампа за умов розвитку експериментальних нейродегенерацій. Оцінка показників протеолізу-фібринолізу характеризується змінами показників фібринолітичної та протеолітичної активності тканини кори головного мозку та гіпокампа.

Результати проведених досліджень показали зростання інтенсивності необмеженого протеолізу при нейродегенерації як низькомолекулярних, так і високомолекулярних білків, що ймовірно зумовлено значною активацією вільнорадикальних процесів у досліджуваних структурах [561]. Відомо, що в умовах гіперглікемії утворюються вільні радикали в процесі “самоокиснення” глюкози під час утворення кінцевих продуктів прискореного глікування. В подальшому вони вступають у реакції з ненасиченими сполуками, порушуючи структуру ферментних білків і ліпідів клітинних мембран [562]. Ці процеси активізують протеоліз та перекисне окиснення ліпідів, що призводить до зміни фізико-хімічних властивостей біологічних мембран. Як наслідок розвивається деструкція ліпідів мембран, основну роль в якій відіграють гідролітичні

ферменти. Надлишкове утворення вільних радикалів із наступним пошкодженням мембранних структур нейронів і ДНК призводить до порушення функцій нервових клітин [562], що супроводжується зростанням активності мембран зв'язаних ферментів, до яких відносяться і ферменти протеолізу. Адже протеолітичні ферменти, розщеплюючи пептидні зв'язки білкових молекул, є одним із важливих механізмів контролю функцій органів і тканин, зокрема і в головного мозку. Водночас, збільшення інтенсивності фібринолізу у щурів з нейродегенерацією можна вважати як компенсаторну реакцію на гіперкоагуляцію у зв'язку із значним накопиченням патологічного пептиду, власне β -амілоїду.

Можна припустити, що такі зміни пов'язані і з регуляторною активністю ренін-ангіотензинової системи, оскільки існують механізми регулювання запалення, індуковані рецепторами РАС. Оскільки встановлено тонкий баланс між прооксидантною та прозапальною система через рецептори РАС, які визначають їх ефекти в мозку. Зокрема, збільшення активності РАС мозку викликає хронічне запалення, що призводить до вивільнення АФК і медіаторів запалення через активацію гліальних клітин [541, 590]. Неконтрольовані ефекти цих медіаторів активізують різноманітні запальні каскади, що призводить до когнітивної дисфункції та нейродегенерації [590, 591].

Еналаприл, як інгібітор АПФ, пригнічує комплекс НАДФ-оксидази, сповільнює процеси окисного стресу [561], що описано у наших попередніх роботах, та мікрогліальну запальну реакцію. Як наслідок, зменшується кількість нейротоксинів та прозапальних факторів, які є ініціаторами процесів протеолізу та фібринолізу. Зменшення медіаторів запалення знижує експресію інгібіторів активатора плазміногену, тим самим зменшуючи активність плазміну. Крім брадикініну, інгібування АПФ також сприяє накопиченню ангіотензину 1–7, що може покращити мозковий кровотік та сприяти нейрорегенерації [574, 592]. Водночас блокада АПФ і активація ГАМК-рецепторів, зменшують запалення шляхом модуляції нейротрофічних факторів, які активують нейрозахисні шляхи [592].

Також, зниження процесів фібринолізу еналаприлом покращує реологічні властивості крові, реактивність судин і компрометацію цілісності ендотеліального шару [593, 594]. Як результат, сповільнюються процеси осадження фібриногену, зменшується запалення та нормалізується проникність судин. Описані механізми сприяють сповільненню процесів ушкодження судин і, як наслідок, попереджують дисфункцію нейронів [503].

Водночас фармакологічне інгібування АПФ чинить позитивний вплив на ендогенний фібринолітичний баланс. Оскільки, блокуючи утворення ангіотензину II, зменшується руйнування брадикініну та сповільнюється каскад нейродегенеративних процесів [443]. А тривале підвищення вмісту прозапальних ферментів в головному мозку є ключовим фактором розвитку дегенерації нейронів, включаючи ХА [473]. Хоча конкретної причини нейродегенерації, зокрема і ХА, все ще не відомо, однак більшість даних свідчать про те, що хронічне запалення є основним процесом, який ініціює прогресуючий характер даної патології.

Проблема нейродегенеративних процесів потребує системного підходу і ґрунтується на принципах доказової медицини. Одним із підходів, що відображає природній процес мислення при диференціальній діагностиці, є метод індукції дерева рішень (рис 1).

Власне, саме дерево рішень – це метод представлення вирішальних правил в ієрархічній структурі, що складається з елементів двох типів – вузлів (node) і листя (leaf). Процес створення дерева відбувається зверху вниз, тобто є низхідним. В ході процесу алгоритм знаходить критерій розгалуження (критерій розбиття), який розбиває множину на підмножини, які асоціюють з даним вузлом перевірки. Кожен вузол перевірки позначений атрибутом. Згідно правила вибору атрибута: він розбиває вихідну множину даних таким чином, що об'єкти підмножин, які утворилися у результаті цього розбиття, є представниками одного класу або ж максимально наближені до такого розбиття. Кількість об'єктів з інших класів, так званих "домішків", в кожному класі мінімізується. У результаті в останньому вузлі перевірка і розбиття не

робиться і він виступає листом. Лист — це рішення для кожного прикладу, що потрапив в нього.

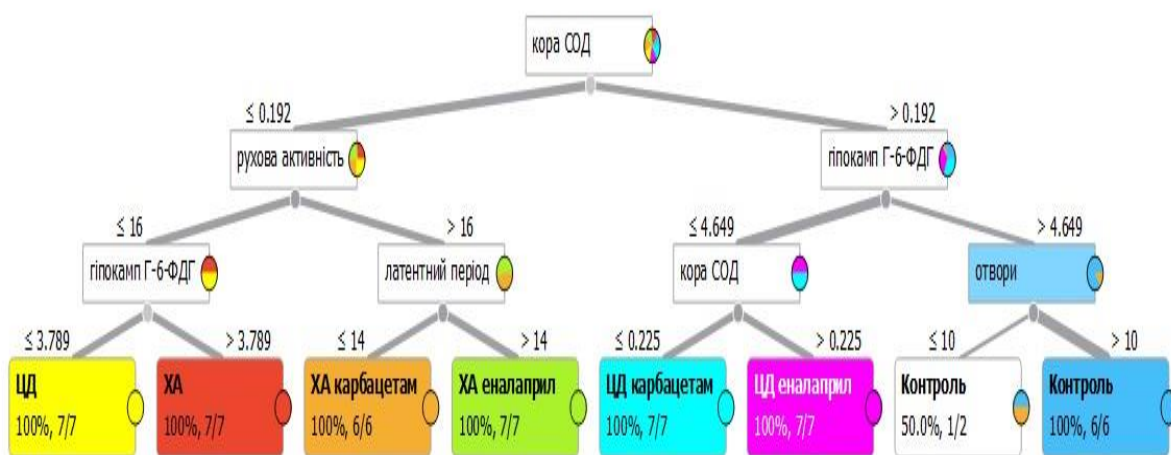


Рис. 1. Дерево рішень для нейродегенеративних процесів.

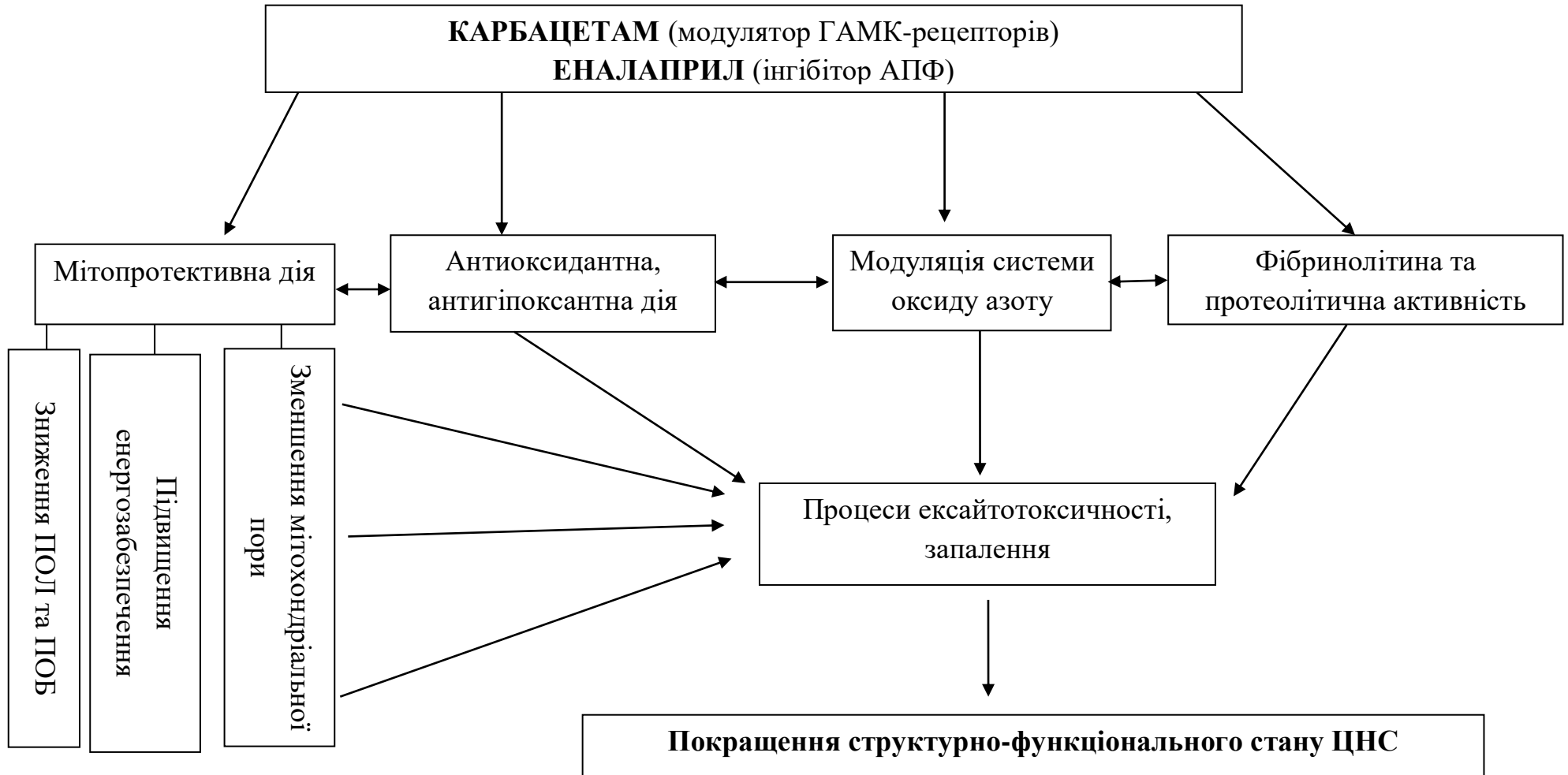
Завдяки дереву рішень зберігається інформація про отримані дані в компактній формі з точним описом об'єктів. Водночас встановлено залежність між досліджуваними показниками різних груп при процесах нейродегенерації різного генезу. Наприклад, до цього класу відносяться задачі чисельного прогнозування (передбачення значень цільової змінної).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження реалізована стратегія нової наукової концепції, завдяки якій розширені уявлення про патогенез нейродегенеративних процесів, що відображено на рис. 2. Результати досліджень патогенетичних ланок та фармакологічної корекції нейродегенерації, індукованої скополаміном та ЦД 2 типу, продемонстрували ефективність модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму при оцінці впливу на когнітивні процеси, окисантно-антиоксидантний баланс, енергетичне забезпечення нейронів, стан систем протеолізу/фібринолізу, оксиду азоту, структурні зміни в корі головного мозку та гіпокампі щурів. Встановлені механізми цитозахисту мозку нового похідного β -карболінів карбацетаму є експериментальним підґрунтям подальших клінічних досліджень

перспективного нейропротектора. Водночас наявність аналогічних впливів еналаприлу при розвитку нейродегенерації, за умов зниженої холінергічної активності і ЦД 2 типу, значною мірою розширюють його фармакологічні властивості та доповнюють органопротективний спектр новими ефектами.

Рис. 2.

Патогенетичні ланки нейродегенеративних процесів за умов підвищених антихолінергічних впливів і цукрового діабету 2 типу та мішені корекції модуляторів ГАМК- та ренін-ангіотензинової систем (схема)



ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено узагальнення патогенетичних ланцюгів пошкодження нейронів, на основі експериментального підходу та теоретичного обґрунтування вирішення наукової проблеми недостатньої ефективності існуючих класів потенційних церебропротекторів. Науковий аналіз їх фармакодинаміки через призму універсальних механізмів патогенезу нейродегенерації дозволили судження щодо доцільності вивчення модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем як засобів фармакологічної корекції.

1. Функціональний стан центральної нервової системи у лабораторних нелінійних білих щурів самців із нейродегенерацією, індукованою скополаміном (*scopolaminum hydrochloridum* внутрішньочеревинно, 1,0 мг/кг, 27 днів) і цукровим діабетом 2 типу (*streptozotocin* внутрішньочеревинно, 30,0 мг/кг на 30-ту добу високожирової дієти з вільним доступом щурів до фруктози) за помірно аверсивних умов тестів «відкрите поле», «умовного рефлексу пасивного уникнення» характеризується збільшенням латентного періоду нерухомості на 56 % ($p < 0,05$), зниженням кількості перетнутих квадратів на 38,6 % ($p < 0,05$), частоти вертикальних стійок та обстежених отворів – на 65,3 % ($p < 0,05$), грумінгу, уринацій, фекальних болюсів – відповідно на 61, 52,7, 68,3 % ($p < 0,05$), латентного періоду входу в темний відсік – 58,7 % ($p < 0,05$), що вказує на підвищення рівня тривожності, рухової, орієнтовно-дослідницької, емоційної активності та пам'яті.

2. У щурів із моделями центральної нейродегенерації карбацетам (внутрішньоочеревинно, 5,0 мг/кг, 14 днів) зменшував час нерухомості на 23,4% ($p < 0,05$), підвищував показники рухової та пізнавальної активності, відповідно на 31,6 і 132,4% ($p < 0,05$), показник умовної реакції пасивного уникання на електробольову стимуляцію – на 69,4% ($p < 0,05$), без змін показників емоційного фону. Поведінкові реакції після введення еналаприлу (внутрішньоочеревинно, 1,0 мг/кг, 14 днів) відрізнялися лише збільшенням

показників орієнтовно-дослідницької активності на 84,7% ($p < 0,05$), водночас підвищення грумінгу на 86,5% ($p < 0,05$) свідчить про більш виражений вплив препарату на емоційний стан щурів.

3. У щурів із моделями нейродегенерації знижується показник рівня світлорозсіювання мітохондріальної суспензії кори головного мозку та гіпокампа щурів на 63,2 та 58,7 % ($p < 0,05$); підвищується відносна швидкість набухання мітохондрій на 12,3 % ($p < 0,05$); збільшується вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою в 1,9 рази ($p < 0,05$) та продуктів карбоксилфенілгідразину в 1,5 рази ($p < 0,05$); знижується активність супероксиддисмутази – 1,4 рази ($p < 0,05$), каталази – 1,5 рази ($p < 0,05$); знижується активність α -кетоглутаратдегідрогенази на 36,4 % ($p < 0,05$) та сукцинатдегідрогенази на 66,4 % ($p < 0,05$), що демонструє підвищення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків, зниження ферментативної ланки антиоксидантного захисту, енергетичного обміну та структурно-функціональну перебудову мітохондрій.

4. Карбацетам та еналаприл підвищували показник рівня світлорозсіювання мітохондріальної суспензії у щурів при скополамін-індукованій нейродегенерації: у корі на 42,7 і 31,4 % ($p < 0,05$); та гіпокампі на 37,8 і 39,3 % ($p < 0,05$); при нейродегенерації внаслідок цукрового діабету: у корі – на 36,5 і 27,4 % ($p < 0,05$) та гіпокампі – на 43,4 та 37,3 % ($p < 0,05$). Водночас карбацетам знижував відносну швидкість набухання мітохондрій при скополамін-індукованій нейродегенерації у корі на 5,3 % ($p < 0,05$), а у гіпокампі на 9,5 % ($p < 0,05$), при нейродегенерації змодельованій цукровим діабетом на 15 та 17,4 % ($p < 0,05$) відповідно. Еналаприл знижував даний показник при скополамін-індукованій нейродегенерації та внаслідок цукрового діабету у корі на 7,9 та 25 % ($p < 0,05$) та гіпокампі на 4,7 і 21,7 % ($p < 0,05$) відповідно, що також є свідченням зменшення набухання мітохондрій.

5. В мітохондріальній фракції кори та гіпокампа щурів з моделями центральної нейродегенерації карбацетам та еналаприл зменшують вміст

продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та продуктів карбоксилфенілгідразину у 1,4 рази ($p < 0,05$). Встановлено позитивний вплив препаратів на антиоксидантний захист: карбацетам підвищує активність супероксиддисмутази і каталази у корі головного мозку і гіпокампі в 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$) при моделюванні обох типів нейродегенерацій; еналаприл – підвищував активність каталази у обох структурах в 1,4 рази ($p < 0,05$), а супероксиддисмутази лише у корі в 1,3 рази ($p < 0,05$) за умов підвищеної антихолінергічної активності.

6. У щурів із моделями центральної нейродегенерації карбацетам підвищував активність α -кетоглутаратдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази у досліджуваних структурах на 35,1 та 73,3 % ($p < 0,05$) відповідно. Водночас еналаприл, за умов моделювання нейродегенерації індукованої скополаміном та цукровим діабетом підвищував активності у корі α -кетоглутаратдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази на 24,9 та 100 % ($p < 0,05$), у гіпокампі – на 45,9 та 78,8 % ($p < 0,05$). Отримані результати демонструють позитивну дію на ферменти енергетичного обміну у мітохондріях під впливом обох досліджуваних препаратів.

7. Моделювання нейродегенерації індукованої скополаміном та цукровим діабетом 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі щурів характеризується зниженням вмісту глутатіону відновленого в 2,2 рази ($p < 0,05$) та SH-груп в 1,3 рази ($p < 0,05$); зниження ензимів антиоксидантного захисту, а саме: активності глутатіонредуктази в 1,4 рази ($p < 0,05$), глутатіонпероксидази в 1,5 рази ($p < 0,05$) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в 1,6 рази ($p < 0,05$). Карбацетам та еналаприл обмежували розвиток оксидативних пошкоджень індукованих нейродегенеративними процесами модулюючи тіол-дисульфідну систему: підвищення вмісту SH-груп в 1,7 рази ($p < 0,05$), глутатіону відновленого в 1,3 рази ($p < 0,05$) у обох досліджуваних структурах, окрім гіпокампа при скополамін-індукованій нейродегенерації за умов введення карбацетама; зростання активності глюкозо-6-

фосфатдегідрогенази при введенні карбацетаму в 1,3 рази ($p < 0,05$) у корі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та в 1,5 рази ($p < 0,05$) в обох досліджуваних структурах при нейродегенерації індукованій цукровим діабетом, при введенні еналаприлу – зростання активності даного ферменту в 1,4 рази ($p < 0,05$) лише у корі щурів з нейродегенерацією внаслідок цукрового діабету.

8. У корі та гіпокампі щурів з моделями центральної нейродегенерації зростає вміст нітрит-аніонів в 2,2 та 2,8 рази ($p < 0,05$), активність NO-синтази в 1,5 та 1,8 рази ($p < 0,05$) відповідно. Карбацетам та еналаприл у досліджуваних структурах щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією, знижують вміст нітрит-аніонів у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$), а при нейродегенерації індукованій цукровим діабетом в 2,5 рази ($p < 0,05$); активність NO-синтази знижувалась у 1,4 рази ($p < 0,05$) лише в гіпокампі за умов обох моделей. Зниження активності досліджуваних показників системи оксиду азоту демонструє вазопротекторні властивості карбацетаму та еналаприлу.

9. Розвиток експериментальної нейродегенерації характеризується збільшенням: лізису низькомолекулярних білків на 21,5 та 18,7 % ($p < 0,05$), лізису високомолекулярних білків – на 22,9 та 15,3 % ($p < 0,05$), лізису колагену – на 52,8 та 50,4 % ($p < 0,05$); сумарної фібринолітичної активності в середньому на 13,4 % ($p < 0,05$), нефібринолітичної активності та фібринолітичної активності в корі, та в гіпокампі – на 35,3, 42,5, 22,6 % ($p < 0,05$) відповідно. Карбацетам знижує лізис колагену на 14,8 % ($p < 0,05$) у корі, низькомолекулярних білків – на 5,2 % ($p < 0,05$) у гіпокампі. Еналаприл знижує лізис низькомолекулярних білків у корі головного мозку на 8,1 %, у гіпокампі – на 8,5 % ($p < 0,05$); лізис високомолекулярних білків в корі на 8,7 % ($p < 0,05$), у гіпокампі – на 9,1 % ($p < 0,05$), та лізис колагену на 16,7 % ($p < 0,05$) лише в гіпокампі. При цьому зменшується сумарна фібринолітична активність у корі головного мозку на 6,7 % ($p < 0,05$), у гіпокампі – на 12,3 % ($p < 0,05$).

10. Морфологічні дослідження засвідчують розвиток церебральної дегенерації під впливом скополаміну та внаслідок цукрового діабету 2 типу у корі та гіпокампі: наявність $6,8 \pm 0,18\%$ нейронів з ознаками каріопікнозу і зниження в 2,1 рази ($p < 0,05$) відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів; у білій речовині бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення гомогенної або волокнистої будови різних розмірів, поряд – окремі дрібні кальцинати та денудація судин при нейродегенерації індукованій цукровим діабетом. Карбацетам та еналаприл зменшували у 2,0 рази ($p < 0,05$) кількість клітин із каріопікнозом, підвищували на 39,3 % ($p < 0,05$) відносну густину забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, за відсутності ознак денудації судин (при нейродегенерації, індукованій цукровим діабетом 2 типу), що свідчить про позитивну перебудову структури нейронів під впливом досліджуваних препаратів.

11. Результати експериментальних досліджень продемонстрували виражену нейропротективну активність нового модулятора ГАМК-рецепторів карбацетама, при оцінці впливу на когнітивні процеси, оксидантно-антиоксидантний баланс, енергетичне забезпечення нейронів, стан систем протеолізу-фібринолізу, оксиду азоту, структурні зміни в корі головного мозку та в гіпокампі при нейродегенерації у щурів, індукованій скополаміном та цукровим діабетом 2 типу. Встановлені нами механізми нейропротективної дії похідного β -карболінів карбацетама є експериментальним підґрунтям подальших клінічних досліджень нового модулятора ГАМК-рецепторів. Водночас наявність аналогічних захисних впливів еналаприлу при розвитку центральної нейродегенерації, за умов підвищеної антихолінергічної активності і цукрового діабету 2 типу, значною мірою розширюють його фармакологічні властивості та доповнюють органопротективний спектр новими ефектами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kovacs G. G. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *J. Clin. Pathol.* 2019. № 72. С. 725–735.
2. Gitler A. D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis .Model. Mech.* 2017. Vol. 10, № 5. P. 499–502.
3. Heemels M. T. Neurodegenerative diseases. *Nature.* 2016. Vol. 539, № 7628. P.179 – 185.
4. World Alzheimer Report 2016. Режим доступу: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>. 2016.
5. Cottler L. B., Zunt J., Weiss B. [et al.]. Building global capacity for brain and nervous system disorders research. *Nature.* 2015. Vol. 19, № 527. P. 7578 – 7589.
6. Міщенко Т. С., Міщенко В. М., Здесенко І. В., Михайлов В. Б. Нейраксон в лікуванні хворих з постінсультною деменцією. *Український вісник психоневрології.* 2016. Т. 24, № 2 (87). С. 19 – 23.
7. Слободін Т. М., Горева Г. В., Головченко Ю. І., Клименко О. В. Клініко-неврологічні особливості перебігу та когнітивних порушень при ортостатичній гіпотензії у пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2017. Т. 19, № 11. С. 4 – 24.
8. Карабань І. Н., Шаленко О. В., Крижановский С. А. Немоторні симптоми в клінічній картині хвороби Паркінсона. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2017. Т. 87, № 1. С. 58 – 63.
9. De Ture M. A., Dickson D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer’s disease. *Mol. Neurodegeneration.* 2019. Vol. 14, № 32. P. 1 – 13.
10. Erkkinen M. G., Kim, M. O., Geschwind, M. D.. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2018. Vol. 10, № 4. P. 1 – 46.

11. Pereira T. M. C., Côco L. Z., Ton A. M. M. [et al.]. The Emerging Scenario of the Gut-Brain Axis: The Therapeutic Actions of the New Actor Kefir against Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, № 11. P. 1845 – 1859.
12. Muddapu V. R., Dharshini S. A. P., Chakravarthy V. S., Gromiha M. M. Neurodegenerative Diseases – Is Metabolic Deficiency the Root Cause? *Front. Neurosci.* 2020. № 14. P. 213 – 245.
13. Стельмашук Е. В., Исаев Н. К., Генрихс Е. Е. [и др.]. Роль іонів цинку і міді в механізмах патогенезу хвороби Альцгеймера і Паркінсона. *Біохімія*. 2014. Т. 7, (5). С. 501–508.
14. Global status report on the public health response to dementia. WHO: 1 Sept 2021. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
15. Михайличенко Т. Є., Волос Л. І. Цукровий діабет і хвороба Альцгеймера: нейроморфологія когнітивних порушень. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Том 5, № 2 (24). С. 70 – 76.
16. Armstrong R. What causes neurodegenerative disease? *Folia Neuropathol.* 2020. Vol. 58, № 2. P. 93 – 112.
17. Yu H., Wang D., Zou L. [et al.]. Proteomic alterations of brain subcellular organelles caused by low-dose copper exposure: implication for Alzheimer's disease. *Arch Toxicol.* 2018. Vol. 92, № 4. P. 1363 – 1382.
18. Wu Y., Xu X., Chen Z. [et al.]. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain. Behav. Immun.* 2020. № 87. P. 18 – 22.
19. Helms J., Kremer S., Merdji H. [et al.]. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, № 23. P. 2268 – 2270.
20. Жарікова Ю. В. Нейрокогнітивні порушення після COVID-19. *Укр. Мед. Часопис*. 2021. Т. 6, № 146. С. 2 – 4.

21. Sirisha N., Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *International journal of environmental research and public health*. 2016. Vol. 13, № 9. P. 881 – 894.
22. Huat T. J., Camats-Perna J., Newcombe E. A. [et al.]. Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. *J. Mol. Biol.* 2019. Vol. 431, № 9. P. 1843 – 1868.
23. Armstrong R. A. What causes neurodegenerative disease? *Folia Neuropathol.* 2020. Vol. 58, № 2. P. 93 – 112.
24. Min Jy., Min Kb. Blood cadmium levels and Alzheimer's disease mortality risk in older US adults. *Environ Health*. 2016. № 15. P. 34 – 69.
25. Gunnarsson L. G., Bodin L. Occupational exposures and neurodegenerative diseases—a systematic literature review and meta-analyses. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. Vol. 16, № 3. P. 329 – 337.
26. Bakulski K. M., Seo Y. A., Hickman R. C. [et al.]. Heavy metals exposure and Alzheimer's disease and related dementias. *J. Alzheimers Dis.* 2020. Vol. 76, № 4. P. 1215 – 1242.
27. Cui L., Hou N. N., Wu H. M. [et al.]. Prevalence of Alzheimer's disease and Parkinson's disease in China: an updated systematical analysis. *Front Aging Neurosci.* 2020. № 12. P. 603847 – 603854.
28. Rodrigues J. L. G., Araújo C. F.S., Santos N. R. dos [et al.]. Airborne manganese exposure and neurobehavior in school-aged children living near a ferro-manganese alloy plant. *Environmental Research*. 2018. Vol. 167. P. 66 – 77.
29. Nyarko-Danquah I., Pajarillo E., Digman A. [et al.]. Manganese Accumulation in the Brain via Various Transporters and Its Neurotoxicity Mechanisms. *Molecules*. 2020. Vol. 12, № 25 (24). P. 5880 – 5874.
30. Popa-Wagner A., Dumitrascu D. I., Capitanescu B. [et al.]. Dietary habits, lifestyle factors and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2020. Vol. 15, № 3. P. 394 – 400.

31. Nandwana V., Nandwana N. K., Das Y. [et al.]. The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2022. Vol. 25, № 27 (11). P. 3397 – 3402.
32. Zhao Q., Wang L., Kurlansky P. A. [et al.]. Cardiovascular outcomes among elderly patients with heart failure and coronary artery disease and without atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019. Vol. 15, №19 (1). P. 9 – 19.
33. Kim S. Y., Lim J. S., Kong I. G. [et al.]. Hearing impairment and the risk of neurodegenerative dementia: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *Sci Rep*. 2018. № 8. P. 15266 – 15258.
34. Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В. [та ін.]. Ноотропні властивості тетрапептиду ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE (КК-1) на моделі хвороби Альцгеймера у щурів, зумовленої хронічним введенням скополаміну. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 4. С. 52 – 61.
35. Muñoz A., Lopez-Lopez A., Labandeira C. M. [et al.]. Interactions Between the Serotonergic and Other Neurotransmitter Systems in the Basal Ganglia: Role in Parkinson's Disease and Adverse Effects of L-DOPA. *Front. Neuroanat*. 2020. Vol. 14, № 26. P. 1 – 10.
36. Ghumatkar P.J., Patil S. P., Jain P. D. [et al.]. Nootropic, neuroprotective and neurotrophic effects of phloretin in scopolamine induced amnesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015. № 135. P. 182-191.
37. Chatterjee S., Mudher A. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: A Critical Assessment of the Shared Pathological Traits. *Front. Neurosci*. 2018. № 12. P. 1 – 23.
38. Жердьова Н. М. Ризик розвитку деменції в пацієнтів зрілого віку із цукровим діабетом 2-го типу залежно від наявних ускладнень та методи його корекції. *Ендокринологія*. 2017. Т. 22, № 2. С. 102 – 107.
39. Kalaria R. N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016. № 131. P. 659 – 685.

40. Blanco-Silvente L., Castells X., Saez M. [et al.]. Discontinuation, efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16106 patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 20. P. 519 – 528.
41. Sun, Q., Zhang, J., Li, A. [et al.]. Acetylcholine deficiency disrupts extratelencephalic projection neurons in the prefrontal cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13, № 998. P. 1 – 22.
42. Fernández-Calle R., Konings S. C, Frontiñán-Rubio J. [at al.]. APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. *Mol Neurodegener.* 2022. Vol. 24, № 17 (1). P. 62 –71.
43. Melissa K. E., Mhatre-Winters I., Richardson J. R. Microglia in Aging and Alzheimer's Disease: A Comparative Species Review. *Cells.* 2021. Vol. 10, № 5. P. 1138 – 1147.
44. Sajjad R., Arif R., Shah A. A. [et al.]. Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Role of Amyloid-beta and Hyperphosphorylated Tau Protein. *Indian. J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 80, № 4. P. 581 – 591.
45. De Ture M. A., Dickson D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegeneration.* 2019. Vol. 14, № 32. P. 1 – 12.
46. Grossmann K. Direct oral anticoagulants (DOACs) for therapeutic targeting of thrombin, a key mediator of cerebrovascular and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Biomedicines.* 2022. № 10. P.1 – 34.
47. Haam J., Yakel J. L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *J. Neurochem.* 2017. Vol. 142, № 2. P. 111 – 121.
48. Vandecasteele M., Varga V., Berényi A. [et al.]. Optogenetic activation of septal cholinergic neurons suppresses sharp wave ripples and enhances theta oscillations in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 16, № 111. P. 13535 – 40.

49. Saunders A., Granger A. J., Sabatini B. L. Corelease of acetylcholine and GABA from cholinergic forebrain neurons. *Elife*. 2015. № 27. P. 1 – 13.
50. Chen Z.-R., Huang J.-B., Yang, S.-L. [et al.]. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2022. № 27. P. 1 – 23.
51. Shimojo M., Takuwa H., Takado Y. [et al.]. Selective Disruption of Inhibitory Synapses Leading to Neuronal Hyperexcitability at an Early Stage of Tau Pathogenesis in a Mouse Model. *J. Neurosci*. 2020. Vol. 22, № 40. P. 3491 – 3501.
52. Лук'янець О. О. Хвороба Альцгеймера: сучасні гіпотези патогенезу, перспективи розроблення новітніх методів ранньої діагностики та лікування. *Вісн. НАН України*. 2021. № 4. С. 22 – 28.
53. Ryman D. C., Acosta-Baena N., Aisen P. S. [et al.]. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014. № 83. P. 253 – 260.
54. Hodges A. K., Piers T. M., Collier D. [et al.]. Pathways linking Alzheimer's disease risk genes expressed highly in microglia. *Neuroimmunol. Neuroinflammation*. 2021. № 8. P. 1 – 24.
55. Kumar A., Singh A. Ekavali: a review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol. Rep*. 2015. № 67. P. 195 – 203.
56. Sun X., Chen W. D., Wang Y. D. β -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front. Pharmacol*. 2015. Vol. 6, № 221. P. 1 – 9.
57. Papuč E., Rejdak K. The role of myelin damage in Alzheimer's disease pathology. *Archives of Medical Science*. 2020. Vol. 16, № 2. P. 345 – 351.
58. Bloom G. S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014. Vol. 71, № 4. P. 505 – 508.
59. Pérez-González R., Kim Y., Miller C. [et al.]. Extracellular vesicles: Where the amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragments accumulate and amyloid-oligomerizes. *The FASEB Journal*. 2020. № 34. P. 12922 – 12931.

60. Ding Y., Zhao J., Zhang X. [et al.]. Amyloid Beta Oligomers Target to Extracellular and Intracellular Neuronal Synaptic Proteins in Alzheimer's Disease. *Front. Neurol.* 2019. № 10. P. 1140 – 1149.
61. Chen X-Q., Mobley W. C. Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric A β and Tau Species. *Front. Neurosci.* 2019. № 13. P. 659 – 678.
62. Wiatrak B., Piasny J., Kuźniarski A. [et al.]. Interactions of Amyloid- β with Membrane Proteins. *International journal of molecular sciences.* 2021. Vol. 22, № 11. P. 6075 – 6085.
63. Tian Y., Liang R., Kumar A. [et al.]. 3D-visualization of amyloid- β oligomer interactions with lipid membranes by cryo-electron tomography. *Chemical science.* 2021. Vol. 12, № 20. P. 6896 – 6907.
64. Lai A. Y., McLaurin J. A. Mechanisms of Amyloid-Beta Peptide Uptake by Neurons: The Role of Lipid Rafts and Lipid Raft-Associated Proteins. *International Journal of Alzheimer's Disease.* Vol. 2011. P. 1 – 11.
65. Bharadwaj P., Solomon T., Chris J. [et al.]. Role of the cell membrane interface in modulating production and uptake of Alzheimer's beta amyloid protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes.* 2018. Vol. 1860, № 9. P. 1639 – 1651.
66. Wiatrak B., Piasny J., Kuźniarski A. [et al.]. Interactions of Amyloid- β with Membrane Proteins. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. № 22. P. 6075 – 6087.
67. Stefani M., Rigacci S. Protein Folding and Aggregation into Amyloid: The Interference by Natural Phenolic Compounds. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14, № 6. 12411 – 12457.
68. Sultzer D. L., Lim A. C., Gordon H.L. [et al.]. Cholinergic receptor binding in unimpaired older adults, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease dementia. *Alz. Res. Therapy.* 2022. Vol. 14, № 25.
69. Ravi R., Reddy P. H. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *Journal of Alzheimer's disease.* 2017. Vol. 57, № 4. P. 975 – 999.

70. Miranda M., Morici J. F., Zanoni M. B. [et al.]. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2019. № 13. P. 363 – 376.
71. Liu J., Chang L., Song Y. [et al.]. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.* 2019. Vol. 13, № 43. P. 1 – 22.
72. Crupi R., Impellizzeri D., Cuzzocrea S. Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Front. Mol. Neurosci.* 2019. Vol. 12, № 20. P. 1 – 11.
73. Penke B., Bogár F., Fülöp L. β -Amyloid and the Pathomechanisms of Alzheimer's Disease: A Comprehensive View. *Molecules*. 2017. Vol. 22, № 10. P. 1692 – 1698.
74. Misrani A., Tabassum S., Yang L. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2021. Vol. 13. P. 1 – 20.
75. Marcovina S. M., Sirtori C., Peracino A. [et al.]. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of l-carnitine. *Transl. Res.* 2013. № 161. P. 73 – 84.
76. Ishii T., Shimpo Y., Matsuoka Y. [et al.]. Anti-apoptotic effect of acetyl-l-carnitine and l-carnitine in primary cultured neurons. *Jpn J. Pharmacol.* 2000. Vol. 83, № 2. P. 119 – 124.
77. Jones L. L., McDonald D. A., Borum P. R. Acylcarnitines: role in brain. *Prog. Lipid Res.* 2010. № 49. P. 61 – 75.
78. Mitta M., Siddiqui M. R., Tran K. [et al.]. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & redox signaling*. 2014. Vol. 20, № 7. P. 1 – 42.
79. Wang W., Zhao F., Ma X. [et al.]. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Molecular Neurodegeneration*. 2020. Vol. 15, № 30. P. 1 – 22.

80. Xia Z., Wang F., Zhou S. [et al.]. Catalpol protects synaptic proteins from beta-amyloid induced neuron injury and improves cognitive functions in aged rats. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 41. P. 69303–69315.
81. Datta S., Jaiswal M. Mitochondrial calcium at the synapse. *Mitochondrion*. 2021. Vol. 59. P. 135 – 153.
82. Wang B., Huang M., Shang D. [et al.]. Mitochondrial Behavior in Axon Degeneration and Regeneration. *Front. Aging Neurosci*. 2021. № 13. P. 1 – 17.
83. Misgeld T., Schwarz T. L. Mitostasis in Neurons: Maintaining Mitochondria in an Extended Cellular Architecture. *Neuron*. 2017. Vol. 1, № 96. P. 651 – 666.
84. Baev A. Y., Vinokurov A. Y., Novikova I. N. [et al.]. Interaction of Mitochondrial Calcium and ROS in Neurodegeneration. *Cells*. 2022. Vol. 11, № 706. P. 1 – 13.
85. Xu S., Waddell J., Zhu W. [et al.]. In vivo longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy on neonatal hypoxic-ischemic rat brain injury: Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine. *Magn. Reson. Med*. 2015. Vol. 74, № 6. P. 1530 – 1542.
86. Tang J., Oliveros A., Jang M. H. Dysfunctional Mitochondrial Bioenergetics and Synaptic Degeneration in Alzheimer Disease. *International neurourology journal*. 2019. Vol. 23, № 1. P. 5 – 10.
87. Grimm A., Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *J. Neurochem*. 2017. Vol. 143, № 4. P. 418 – 431.
88. McKenna M. C., Ferreira G. C. Enzyme Complexes Important for the Glutamate-Glutamine Cycle. *Adv. Neurobiol*. 2016. № 13. P. 59 – 98.
89. Reddy P. H., Oliver D. M. Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer’s Disease. *Cells*. 2019. Vol. 8, № 5. P. 488 – 459.

90. Bertholet A. M., Delerue T., Millet A. M. [et al.]. Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity. *Neurobiol. Dis.* 2016. № 90. P. 3 – 19.
91. Belov Kirdajova D., Kriska J., Tureckova J. [et al.]. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Frontiers in cellular neuroscience.* 2020. Vol. 14, № 51. P. 1 – 16.
92. Yan L., Guo M. S., Zhang Y. [et al.]. Dietary Plant Polyphenols as the Potential Drugs in Neurodegenerative Diseases: Current Evidence, Advances, and Opportunities. *Oxid Med Cell Longev.* 2022. Vol. 21. P. 5288 – 5293.
93. Prentice H., Modi J. P., Wu J. Y., Mechanisms of Neuronal Protection against Excitotoxicity, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Dysfunction in Stroke and Neurodegenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015. Vol. 35, № 65. P. 1 – 7.
94. Belov Kirdajova D., Kriska J., Tureckova J. [et al.]. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Frontiers in cellular neuroscience.* 2020. Vol. 14, № 51. P. 1 – 17.
95. Carvajal F. J., Mattison H. A., Cerpa W. Role of NMDA Receptor-Mediated Glutamatergic Signaling in Chronic and Acute Neuropathologies. *Neural Plasticity.* 2016. Vol. 237, № 64. P. 1 – 20.
96. Ходаківський М. І. Дослідження роботи синаптичних молекулярних машин. *Комп'ютерні засоби, мережі та системи.* 2019. № 18. С. 18 – 23.
97. Akanji M. A., Rotimi D. E., Elebiyo T. C. [et al.]. Redox Homeostasis and Prospects for Therapeutic Targeting in Neurodegenerative Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021. Vol. 202, № 1. P. 1 – 14.
98. Mironova G. D., Pavlov E. V. Mitochondrial Cyclosporine A-Independent Palmitate/Ca²⁺-Induced Permeability Transition Pore (PA-mPT Pore) and Its Role in Mitochondrial Function and Protection against Calcium Overload and Glutamate Toxicity. *Cells.* 2021. Vol. 10, № 1. P. 109 – 125.

99. Hurst S., Hoek J., Sheu S. S. Mitochondrial Ca^{2+} and regulation of the permeability transition pore. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2017. Vol. 49, № 1. P. 27 – 47.
100. Strubbe-Rivera J. O., Schrad J. R., Pavlov E. V. [et al.]. The mitochondrial permeability transition phenomenon elucidated by cryo-EM reveals the genuine impact of calcium overload on mitochondrial structure and function. *Sci. Rep.* 2021. № 11. P. 1028 – 1037.
101. Zhang M., Zheng J., Nussinov R. [et al.]. Release of Cytochrome C from Bax Pores at the Mitochondrial Membrane. *Sci. Rep.* 2017. № 7. P. 2623 – 2635.
102. Li Y., Sun H., Chen Z. [et al.]. Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuro*. 2016. № 8. P. 1 – 31.
103. Tong L. M., Yoon S. Y., Andrews-Zwilling Y. [et al.]. Enhancing GABA Signaling during Middle Adulthood Prevents Age-Dependent GABAergic Interneuron Decline and Learning and Memory Deficits in ApoE4 Mice. *J Neurosci*. 2016. Vol. 36, № 7. P. 2316 – 2322.
104. Bi D., Wen L., Wu Z. [et al.]. GABAergic dysfunction in excitatory and inhibitory (E/I) imbalance drives the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020. Vol. 16, № 9. P. 1312 – 1329.
105. Xu Y., Zhao M., Han Y. [et al.]. GABAergic Inhibitory Interneuron Deficits in Alzheimer's Disease: Implications for Treatment. *Front. Neurosci*. 2020. Vol. 14, № 660. P. 1 – 24.
106. Jiménez-Balado J., Eich T. S. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2021. Vol. 116. P. 146-159.
107. Rozycka A., Liguz-Leczna M. The space where aging acts: focus on the GABAergic synapse. *Aging. Cell*. 2017. № 16. P. 634 – 643.

108. Murari G., Ri-Sheng Liang D., Ali A. [et al.]. Prefrontal GABA Levels Correlate with Memory in Older Adults at High Risk for Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex Communications*. 2020. Vol. 1, № 1. P. 1 – 22.
109. Hollnagel J.O., Elzoheiry S., Gorgas K. [et al.]. Early alterations in hippocampal perisomatic GABAergic synapses and network oscillations in a mouse model of Alzheimer's disease amyloidosis. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 1. P. 1 – 18.
110. Hijazi S., Heistek T. S., Scheltens P. [et al.]. Early restoration of parvalbumin interneuron activity prevents memory loss and network hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2020. Vol. 25. P. 3380–3398.
111. Behuet S., Cremer J. N., Cremer M. [et al.]. Developmental Changes of Glutamate and GABA Receptor Densities in Wistar Rats. *Front. Neuroanat*. 2019. Vol. 13, № 100. P. 1 – 14.
112. Sallard E., Letourneur D., Legendre P. Electrophysiology of ionotropic GABA receptors. *Cell. Mol. Life Sci*. 2021. № 78. P. 5341 – 5370.
113. Amundarain M. J., Ribeiro R. P., Costabel M. D. [et al.]. GABAA receptor family: overview on structural characterization. *Future Med. Chem*. 2019. Vol. 11, № 3. P. 229–245.
114. Montandon G., Wu H., Liu H. [et al.]. δ -Subunit Containing GABAA Receptors Modulate Respiratory Networks. *Sci Rep*. 2017. № 7. P. 1 – 13.
115. Lenin D., Ochoa-de la Paz., Rosario Gullias-Cañizo [et al.]. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Rev. Mex. Neuroci*. 2021. Vol. 22, № 2. P. 67 – 76.
116. Gonçalves J. T., Schafer S. T., Gage F. H. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell*. 2016. Vol. 167, № 4. P. 897 – 914.
117. Leal-Galicia P., Chávez-Hernández M. E., Mata F. [et al.]. Adult Neurogenesis: A Story Ranging from Controversial New Neurogenic Areas

- and Human Adult Neurogenesis to Molecular Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 21. P. 1 – 14.
118. Ghulam A., Wajahat M., Nurul K. Recent progress on the role of GABAergic neurotransmission in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 2016. Vol. 27, № 4. P. 449 – 455.
119. Govindpani K., Calvo-Flores G. B, Vinnakota C. [et al.]. Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, № 8. P. 1 – 18.
120. Tönnies E., Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2017. Vol. 57, № 4. P. 1105–1121.
121. Rotpenpian N., Yakkaphan P. Review of Literatures: Physiology of Orofacial Pain in Dentistry. *ENEURO*. 2021. Vol. 8, № 2. P. 1 – 7.
122. Cosarderelioglu C., Nidadavolu L. S., George C.J. [et al.]. Brain Renin–Angiotensin System at the Intersect of Physical and Cognitive Frailty. *Front. Neurosci*. 2020. № 14. P. 1 – 18.
123. Dupont A. G., Légat L. GABA is a mediator of brain AT1 and AT2 receptor-mediated blood pressure responses. *Hypertens. Res*. 2020. № 43. P. 995 – 1005.
124. Xu B., Li H. Brain mechanisms of sympathetic activation in heart failure: Roles of the renin-angiotensin system, nitric oxide and pro-inflammatory cytokines (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2015. Vol. 12, № 6. P. 7823 – 7829.
125. Deng Y., Tan X., Li M. L. [et al.]. Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Rostral Ventrolateral Medulla Regulates Cholinergic Signaling and Cardiovascular and Sympathetic Responses in Hypertensive Rats. *Neuroscience bulletin*. 2019. Vol. 35, № 1. P. 67 – 78.
126. Rukavina Mikusic N. L., Pineda A. M., Gironacci M. M. Angiotensin-(1-7) and Mas receptor in the brain. *Explor Med*. 2021. № 2. P. 268 – 93.

127. Wu H., Sun Q., Yuan S. [et al.]. AT1 Receptors: Their Actions from Hypertension to Cognitive Impairment. *Cardiovasc. Toxicol.* 2022. № 22. P. 311 – 325.
128. Jackson L., Eldahshan W., Fagan, S. C. [et al.]. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *International journal of molecular sciences.* 2018. Vol. 19, № 3. P. 876 – 789.
129. Rukavina Mikusic N. L., Silva M. G., Pineda A. M. [et al.]. Angiotensin Receptors Heterodimerization and Trafficking: How Much Do They Influence Their Biological Function? *Front. Pharmacol.* 2020. № 11. P. 1179 – 1187.
130. Royea J., Hamel E. Brain angiotensin II and angiotensin IV receptors as potential Alzheimer's disease therapeutic targets. *Geroscience.* 2020. Vol. 42, № 5. P. 1237 – 1256.
131. Rivas-Santisteban R., Lillo J., Muñoz A. [et al.]. Novel Interactions Involving the Mas Receptor Show Potential of the Renin-Angiotensin system in the Regulation of Microglia Activation: Altered Expression in Parkinsonism and Dyskinesia. *Neurotherapeutics.* 2021. Vol. 18, № 2. P. 998 – 1016.
132. Labandeira-Garcia J. L., Valenzuela R., Costa-Besada M. A. [et al.]. The intracellular renin-angiotensin system: Friend or foe. Some light from the dopaminergic neurons. *Progress in Neurobiology.* 2021. Vol. 199. P. 1 – 12.
133. Villar-Cheda B., Costa-Besada M., Valenzuela R. [et al.]. The intracellular angiotensin system buffers deleterious effects of the extracellular paracrine system. *Cell Death Dis.* 2017. № 8. P. 1 – 12.
134. Mascolo A., Sessa M., Scavone C. [et al.]. New and old roles of the peripheral and brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): Focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Cardiol.* 2017. Vol. 15, № 227. P. 734 – 742.
135. Costa-Besada M. A., Valenzuela R., Garrido-Gil P. [et al.]. Paracrine and intracrine angiotensin 1–7/Mas receptor axis in the substantia nigra of rodents, monkeys, and humans. *Mol. Neurobiol.* 2018. Vol. 55, № 7. P. 5847 – 5867.

136. Zawada W. M., Mrak R. E., Biedermann J. [et al.]. Loss of angiotensin II receptor expression in dopamine neurons in Parkinson's disease correlates with pathological progression and is accompanied by increases in Nox4- and 8-OH guanosine-related nucleic acid oxidation and caspase-3 activation. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015. Vol. 3, № 9. P.1 – 18.
137. Szczepanska-Sadowska E., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A. Dysregulation of the Renin-Angiotensin System and the Vasopressinergic System Interactions in Cardiovascular Disorders. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018. Vol. 20, № 19. P. 1 – 24.
138. Ismail M. M., Mateos L., Maioli S. [et al.]. 27-Hydroxycholesterol impairs neuronal glucose uptake through an IRAP/GLUT4 system dysregulation. *J. Exp. Med.* 2017. Vol. 214, №3. P. 699–717.
139. Jackson L. D., Wael E., Fagan S. C. [et al.]. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *International journal of molecular sciences.* 2018. Vol. 19, № 3. P. 1 – 23.
140. Stuart A. F., Lorraine A. N., Work M. The counter regulatory axis of the renin angiotensin system in the brain and ischaemic stroke: Insight from preclinical stroke studies and therapeutic potential. *Cellular Signalling.* 2020. Vol. 76. P. 1 – 12.
141. Caruso P., Signori R., Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vascular Health and Risk Management.* 2019. № 15. P. 259 – 281.
142. Deng Y., Tan X., Li ML. [et al.]. Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Rostral Ventrolateral Medulla Regulates Cholinergic Signaling and Cardiovascular and Sympathetic Responses in Hypertensive Rats. *Neuroscience bulletin.* 2019. Vol. 35, № 1. P. 67 – 78.
143. Hampel H., Mesulam M.-M., Cuello A. C. [et al.]. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018. Vol. 141, № 7. P. 1917 – 1933.

144. Siddappaji K. K., Gopal Sh. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. *AIMS Neuroscience*. 2021. Vol. 8, № 3. P. 357 – 389.
145. Sanabria-Castro A., Alvarado-Echeverría I., Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Ann Neurosci*. 2017. № 24. P. 46 – 54.
146. Ricciarelli R., Fedele E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Curr Neuropharmacol*. 2017. Vol. 15, № 6. P. 926 – 935.
147. Jayaraj R. L., Azimullah S, Beiram R. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. *Saudi J Biol Sci*. 2020. Vol. 27, № 2. P. 736 – 750.
148. Barbagallo M., Dominguez L. J. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*. 2014. Vol. 5, № 6. P. 889 – 893.
149. Li W., Wang T., Xiao S. Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2016. № 1. P. 2489 – 2495.
150. Cholerton B., Baker L. D., Montine T. J. [et al.]. Type 2 Diabetes, Cognition, and Dementia in Older Adults: Toward a Precision Health Approach. *Diabetes Spectr*. 2016. Vol. 29, № 4. P. 210 – 219.
151. Bornstein M. M., Korczyn A., Brainin M. [et al.]. Diabetes and the brain: questions and unresolved problems. *Neurol. Sci*. 2014. Vol. 35, № 7. P. 995 – 1001.
152. Albai O., Frandes M., Timar R. [et al.]. Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019. Vol. 3, № 15. P. 167 – 175.
153. Nwokolo M., Amiel S. A., O'Daly O. [et al.]. Impaired Awareness of Hypoglycemia Disrupts Blood Flow to Brain Regions Involved in Arousal and Decision Making in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, № 11. P. 2127 – 2135.

154. Giri B., Dey S., Das T. [et al.]. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed. Pharmacother.* 2018. № 107. P. 306 – 328.
155. Ortiz G. G., Huerta M., González-Usigli H. A. [et al.]. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. *World. J. Diabetes.* 2022. Vol. 15, №13(4). P. 319 – 337.
156. Folch J., Olloquequi J., Ettcheto M. [et al.]. The Involvement of Peripheral and Brain Insulin Resistance in Late Onset Alzheimer’s Dementia. *Front. Aging Neurosci.* 2019. № 11. P. 236 – 249.
157. Takeo E., Sugiura Y., Ohnishi Yu. [et al.]. Mass Spectrometric Enzyme Histochemistry for Choline Acetyltransferase Reveals De Novo Acetylcholine Synthesis in Rodent Brain and Spinal Cord. *ACS Chemical. Neuroscience.* 2021. Vol. 12, 12. P. 2079 – 2087.
158. Пурденко Т. Й. Проблема когнітивних розладів у неврологічній практиці (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник.* 2014. Т. 18, № 4. С. 216 – 221.
159. Fishwick K. J., Rylett R. J. Insulin Regulates the Activity of the High-Affinity Choline Transporter CHT. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 7. P. 1 – 23.
160. Czech M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine.* 2017. Vol. 23, № 7. P. 804 – 814.
161. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O. [et al.]. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018. Vol. 17, № 122. P. 1 – 24.
162. Arnold S. E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach, S. L. [et al.]. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature reviews. Neurology.* 2018. Vol. 14, № 3. P. 168 – 181.

163. Bomba M., Granzotto A., Castelli V. [et al.]. Exenatide exerts cognitive effects by modulating the BDNF-TrkB neurotrophic axis in adult mice. *Neurobiol. Aging*. 2017. Vol. 19, № 64. P. 33 – 43.
164. Folch J., Olloquequi J., Ettcheto M. [et al.]. The Involvement of Peripheral and Brain Insulin Resistance in Late Onset Alzheimer's Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2019. Vol. 11, № 236. P. 1 – 23.
165. Wei L. M., Zhu Y. Q., Bao, Y. Q. [et al.]. Atherosclerosis in intracranial or extracranial vessels in diabetic patients and the association with stroke subtype. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2019. Vol. 9, № 6. P. 960 – 967.
166. Heiss W. D. Neuroimaging in Cerebral Small Vessel Disease. *J. Neurol. Neuromed*. 2018. Vol. 3, № 2. P. 1 – 7.
167. Chaudhuri J., Bains Y., Guha S. [et al.]. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell metabolism*. 2018. Vol. 28, № 3. № 337 – 352.
168. Raz L., Knoefel J., Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016. Vol. 36, № 1. P. 172 – 186.
169. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013. Vol. 80, № 4. P. 844–866.
170. Stanciu G. D., Bild V., Ababei D. C. [et al.]. Link Between Diabetes and Alzheimer's Disease due to the Shared Amyloid Aggregation and Deposition Involving both Neurodegenerative Changes and Neurovascular Damages. *J. Clin Med*. 2020. Vol. 9, № 6. P. 1713 – 1728.
171. Biessels G. J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018. Vol. 14, № 10. P. 591 – 604.

172. Lewitt M. S., Boyd G. W. The Role of Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in the Nervous System. *Biochemistry insights*. 2019. № 12. P. 1 – 17.
173. Pino A. D., De Fronzo R. A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents, *Endocrine Reviews*. 2019. Vol. 40, № 6. P. 1447 – 1467.
174. Tran V., De Silva T. M., Sobey C. G. [et al.]. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. № 148. P. 1 – 25.
175. Шатинська О., Іскра Р. Корекція цитратом магнію оксидативного стресу в крові щурів з експериментальним діабетом. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка*. 2016. № 1, № 71. С. 81 – 84.
176. Кучмеровська Т. М., Пентек Ю. Т., Донченко Г. В. [та інш.]. Окиснювальний стрес у серці щурів при експериментальному цукровому діабеті: ефект нікотинаміду. *Доповіді Національної Академії наук України*. 2013. № 8. С. 176 – 181.
177. Poznyak A. V., Grechko A. V., Orekhova V. A [et al.]. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology*. 2020. Vol. 9, № 60. P. 1 – 14.
178. Bhansali S., Bhansali A., Walia R. [et al.]. Alterations in Mitochondrial Oxidative Stress and Mitophagy in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol.* 2017. Vol. 15, № 8. P. 347 – 359.
179. Горбенко Н. І., Кіприч Т. В., Боріков О. Ю. [та інш.]. Вплив ендогенних та екзогенних естрогенів на функціональний стан мітохондрій серця щурів із цукровим діабетом 2-го типу. *Ендокринологія*. 2017. Т. 22, № 2. С. 121 – 126.
180. Курило Х. І., Кліщ І. М. Порівняльний вплив фармацевтичних засобів на основі козлятника лікарського на біохімічні показники у крові тварин з

експериментальним цукровим діабетом 2 типу. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 3. С. 35 – 41.

181. Triggle C. R., Ding H., Marei I. [et al.]. Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2020. Vol. 98, № 7. P. 415 – 430.
182. Horinouchi T., Terada K., Higashi T. [et al.]. Endothelin Receptor Signaling: New Insight Into Its Regulatory Mechanisms. *J. Pharmacol. Sci.* 2013. № 123 P. 85 – 101.
183. Lien C-F., Chen S-J., Tsai M-C. [et al.]. Potential Role of Protein Kinase C in the Pathophysiology of Diabetes-Associated Atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 2021. № 12. P. 1 – 22.
184. Kizub I. V. Protein Kinase C and Rho-Associated Coiled-Coil Kinase in Mechanisms of Ca²⁺ Sensitization in Diabetes-Induced Vascular Smooth Muscle Hypercontractility. *Austin J Vasc Med.* 2014. Vol. 1, № 1. P. 1 – 8.
185. Гоженко А. И., Кузнецова А. С., Кузнецова Е. С. [та інш.]. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі ускладнень цукрового діабету. Повідомлення І. Ендотеліальна дисфункція: етіологія, патогенез і методи діагностики. *Ендокринологія*. 2017. Т. 22, № 2. С. 171 – 181.
186. Hsieh H. J., Liu C. A., Huang B. [et al.]. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J. Biomed. Sci.* 2014. Vol. 21, № 3. P. 1 – 21.
187. Sokolovska J., Dekante A., Bauman L. [et al.]. Nitric oxide metabolism is impaired by type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Biomedical Reports*. 2020. № 12. P. 251 – 258.
188. Łuczak A., Madej M., Kasprzyk A. [et al.]. Role of the eNOS Uncoupling and the Nitric Oxide Metabolic Pathway in the Pathogenesis of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. Vol. 13. P. 1 – 17.

189. Batthyány C., Bartesaghi S., Mastrogiovanni M. [et al.]. Tyrosine-Nitrated Proteins: Proteomic and Bioanalytical Aspects. *Antioxidants & redox signaling*. 2017. Vol. 26, № 7. P. 313 – 328.
190. Dhananjayan R., Koundinya K. S., Malati T. [et al.]. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian journal of clinical biochemistry : IJC*. 2016. Vol. 31, № 4. P. 372 – 379.
191. Скрипник І. М., Маслоva Г. С., Гавловський О. Д. [та інші.]. Антиоксидантно-прооксидантний статусу хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу у динаміці комплексного патогенетичного лікування. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1, № 3. С. 211 – 217.
192. Родинський О. Г., Гузь В. А. Механізми формування ураження центральної та периферичної нервової системи за умов експериментального цукрового діабету. *Теоретична медицина*. 2009. Т. 14, № 3. С. 4 – 14.
193. Freeman A. M, Pennings N. Insulin Resistance. *Treasure Island NIH NLM*. 2022. № 3. P. 1 – 2.
194. Gonçalves N., Vægter C., Andersen H. [et al.]. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat Rev Neurol*. 2017. Vol. 13. P. 135 – 147.
195. Hao W., Tashiro S, Hasegawa T. [et al.]. Hyperglycemia Promotes Schwann Cell De-differentiation and De-myelination via Sorbitol Accumulation and Igf1 Protein Down-regulation. *J Biol Chem*. 2015. Vol. 10, № 290. P. 17106 – 17115.
196. Vikramadithyan R. K., Hu Y., Noh H. L. [et al.]. Human aldose reductase expression accelerates diabetic atherosclerosis in transgenic mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005. Vol. 115, №. 9. P. 2434 – 2443.
197. Stewart M. A., Sherman W. R., Kurien M. M. [et al.]. Polyol accumulations in nervous tissue of rats with experimental diabetes and galactosaemia. *Journal of Neurochemistry*. 1967. Vol. 14, № 11. P. 1057 – 1066.

198. Uehara K., Yamagishi S. I., Otsuki S. S. [et al.]. Effects of polyol pathway hyperactivity on protein kinase C activity, nociceptive peptide expression, and neuronal structure in dorsal root ganglia in diabetic mice. *Diabetes*. 2004. Vol. 53, № 12. P. 3239 – 3247.
199. Buse M. G. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2006. Vol. 290, № 1. P. E1 – E8.
200. Marshall S., Bacote V., Traxinger R. R. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *The Journal of Biological Chemistry*. 1991. Vol. 266. P. 4706 – 4712.
201. Pang L., Lian X., Huanqiu L. [et al.]. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. Vol. 2020. P. 1 – 13.
202. Smith S., Normahan, P., Lane, T. [et al.]. Pathogenesis of Distal Symmetrical Polyneuropathy in Diabetes. *Life*. 2022. Vol. 12, № 1074. P. 1 – 14.
203. Rajchgot T., Thomas S. C., Wang J-C. [et al.]. Neurons and Microglia; A Sickly-Sweet Duo in Diabetic Pain Neuropathy. *Front. Neurosci*. 2019. Vol. 13, № 25. P. 1 – 15.
204. Niimi N., Yako H., Takaku S. [et al.]. Aldose Reductase and the Polyol Pathway in Schwann Cells: Old and New Problems. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22, № 1031. P. 1 – 18.
205. Burgos-Morón E., Abad-Jiménez Z., Martínez de Marañón A. [et al.]. Relationship between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues *J. Clin. Med*. 2019. Vol. 8, № 9. P. 1385 – 1397.
206. Kun-Che C., Petrash J. M. Aldo-Keto Reductases: Multifunctional Proteins as Therapeutic Targets in Diabetes and Inflammatory Disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018. Vol. 1032. P. 173 – 202.

207. Jítcía G., Osz B. E., Tero-Vescan A. [et al.]. Positive Aspects of Oxidative Stress at Different Levels of the Human Body: A Review. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, № 572. P. 1 – 30.
208. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 15, № № 20. P. 1 – 17.
209. Muramatsu K. Diabetes Mellitus-Related Dysfunction of the Motor System. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, № 20. P.1 – 11.
210. Feldman E. L., Callaghan B. C., Pop-Busui R. [et al.]. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5, № 41. P. 1 – 19.
211. Ren X., Ren L., Wei Q. [et al.]. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16, № 52. P. 1 – 19.
212. Садляк О. В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 4. С. 107 – 112.
213. Малярська Н. В., Каліченко М. А. Ендотеліальна дисфункція як універсальний пре диктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2017. № 1. С. 38 – 41.
214. Gao F., Lucke-Wold B. P., Li X. [et al.]. Reduction of Endothelial Nitric Oxide Increases the Adhesiveness of Constitutive Endothelial Membrane ICAM-1 through Src-Mediated Phosphorylation. *Front. Physiol.* 2018. № 8. P. 1124 – 1137.
215. Ahmad W., Ijaz B., Shabbiri K. [et al.]. Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/ RNS generation. *J. Biomed. Sci.* 2017. Vol. 24, № 76. P. 1 – 23.
216. Daia Y., Faula E. M., Ghosha A. [et al.]. NO rapidly mobilizes cellular heme to trigger assembly of its own receptor. *PNAS*. 2022. Vol. 119, №. 4. P. 1 – 9.

217. Охотнікова О. М., Поночевна О. В., Мелліна К.В. [та інш.]. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку, тяжкого перебігу і прогнозу системних васкулітів у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. Т. 99, № 2. С. 46 – 52.
218. Безруков В. В., Купраш Л. П., Горчакова Н. О. [та ін.]. Фармакотерія геріатричній клініці : Монографія. – Дніпро: Журфонд, 2020.– 166 с.
219. Coucha M., Abdelsaid M., Ward R. [et al.]. Impact of Metabolic Diseases on Cerebral Circulation: Structural and Functional Consequences. *Compr Physiol*. 2018. Vol. 8, № 2. P. 773 – 799.
220. Nader E., Skinner S., Romana M. [et al.]. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sickle Cell Disease and Effects of Exercise. *Front. Physiol*. 2019. Vol. 10. P. 1329 – 1341.
221. Crews L., Human E. M. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Molecular Genetics*. 2010. Vol. 19. P. 1 – 22.
222. Maurer S. V., Williams C. L. The Cholinergic System Modulates Memory and Hippocampal Plasticity via Its Interactions with Non-Neuronal Cells. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. P. 1489 – 1497.
223. Gamage R., Wagnon I., Rossetti I. [et al.]. Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2020. Vol. 15, № 14. P. 1 – 27.
224. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep*. 2019. Vol. 20, № 2. P. 1479 – 1487.
225. Xu H., Garcia-Ptacek S., Jönsson L. [et al.]. Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. *Neurology*. 2021. Vol. 96, № 17. P. 2220 – 2230.
226. Mehta M., Adem A., n Sabbagh M. New Acetylcholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2012. Vol. 2012. P. 1 – 8.
227. Fernando D., Pinto M., Sousa E. Old Drugs as New Treatments for Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals*. 2018. Vol. 11, № 2. P. 1 – 24.

228. Ruangritchankul S., Chantharit P., Srisuma S. [et al.]. Adverse Drug Reactions of Acetylcholinesterase Inhibitors in Older People Living with Dementia: A Comprehensive Literature Review. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2021. Vol. 17. P. 927 – 949.
229. Kamlesh Sh. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular Medicine reports.* 2019. № 20. P. 1479 – 1487.
230. Hogan D. B. Re: Long-Term Efficacy and Toxicity of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer Disease. *Can. J. Psychiatry.* 2015. Vol. 60, № 7. P. 338 – 349.
231. Adeyinka A., Kondamudi N. P. Cholinergic Crisis. *Treasure Island.* 2021. № 9. P. 1 – 23.
232. Gasiorowska A., Wydrych M., Drapich P. [et al.]. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front. Aging Neurosci.* 2021. № 13. P. 1 – 32.
233. Cutuli D., De Bartolo P., Caporali P. [et al.]. Neuroprotective effects of donepezil against cholinergic depletion. *Alz. Res. Therapy.* 2013. Vol. 5, № 50. P. 1 – 27.
234. Kandiah N., Pai M. C., Senanarong V. [et al.]. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. *Clin. Interv Aging.* 2017. Vol. 12. P. 697 – 707.
235. Souza F. M., Busquet N., Blatner M. [et al.]. Galantamine improves olfactory learning in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Sci. Rep.* 2011. № 1. P. 1 – 37.
236. Karami A., Erikdotter M., Kadir A. [et al.]. CSF Cholinergic Index, a New Biomeasure of Treatment Effect in Patients With Alzheimer's Disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2019. Vol. 12, № 239. P. 1 – 15.
237. Li Q., He S., Chen Y. [et al.]. Donepezil-based multi-functional cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 158. P. 463 – 477.

238. Pochwat B., Nowak G., Szewczyk B. Relationship between Zinc (Zn^{2+}) and Glutamate Receptors in the Processes Underlying Neurodegeneration. *Neural Plasticity*. 2015. Vol. 2015. P. 1 – 9.
239. Carvajal F. J., Mattison H. A., Cerpa W. Role of NMDA Receptor-Mediated Glutamatergic Signaling in Chronic and Acute Neuropathologies. *Neural Plasticity*. 2016. Vol. 2016. P. 1 – 20.
240. Ramesh K., Reddy P. H. Therapeutics of Neurotransmitters in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease. JAD*. 2017. Vol. 57, № 4. P. 1049 – 1069.
241. Tanqueiro S. R., Ramalho R. M., Rodrigues T. M. [et al.]. Inhibition of NMDA Receptors Prevents the Loss of BDNF Function Induced by Amyloid β . *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. № 237. P. 1 – 32.
242. Masnata M., Salem S., Jacquet A. de R. [et al.]. Targeting Tau to Treat Clinical Features of Huntington's Disease. *Frontiers in neurology*. 2020. Vol. 11. № 19. P. 1 – 33.
243. Folch J., Busquets O., Ettcheto M. [et al.]. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2018. Vol. 62, № 3. P. 1223 – 1240.
244. Ondo W. G., Mejia N. I., Hunter C. B. A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007. Vol. 13, № 7. P. 453 – 454.
245. Aarsland D., Ballard C, Walker Z. [et al.]. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8, № 7. P. 613 – 628.
246. Amidfar M., Réus G. Z., Quevedo J. [et al.]. Effect of co-administration of memantine and sertraline on the antidepressant-like activity and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in the rat brain. *Brain Res. Bull*. 2017. № 128. P. 29 – 33.

247. Amidfar M., Khiabany M., Kohi A. [et al.]. Effect of memantine combination therapy on symptoms in patients with moderate-to-severe depressive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017. Vol. 42, № 1. P. 44 – 50.
248. Pelton G. H., Harper O. L., Roose S. P. [et al.]. Combined treatment with memantine/es-citalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016. Vol. 31, № 6. P. 648 – 655.
249. Veronese N., Solmi M., Luchini C. [et al.]. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine in bipolar disorder: A systematic review and best evidence synthesis of the efficacy and safety for multiple disease dimensions. *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 197. P. 268 – 280.
250. Koola M. M., Buchanan R. W., Pillai A. [et al.]. Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 157. № 1-3. P. 84 – 89.
251. Peyro Saint Paul L., Creveuil C., Heinzlef O. [et al.]. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J. Neurol. Sci.* 2016. Vol. 15. № 363. P. 69 – 76.
252. Ondo W. G., Mejia N. I., Hunter C. B. A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007. Vol. 13. № 7. P. 453 – 454.
253. Kouémou N. E., Taiwe G. S., Moto F. C. O. [et al.] Nootropic and Neuroprotective Effects of *Dichrocephala integrifolia* on Scopolamine Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2017. Vol. 21, № 8. P. 847 – 856.
254. Trigiani L. J., Royea J., Tong X. K., Hamel E. Comparative benefits of simvastatin and exercise in a mouse model of vascular cognitive impairment and dementia. *FASEB J.* 2019. Vol. 33, № 12. P. 13280 – 13293.

255. Chiroma S. M., Baharuldin M. T. H., Mat Taib C. N. [et al.]. Centella asiatica Protects d-Galactose/A β Mediated Alzheimer's Disease-Like Rats via PP2A/GSK-3 β Signaling Pathway in Their Hippocampus. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1871 – 1885.
256. Dinesh K. V., Sonam G., Joyshree B. [et al.]. New therapeutic activity of metabolic enhancer piracetam in treatment of neurodegenerative disease: Participation of caspase independent death factors, oxidative stress, inflammatory responses and apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. 2018. Vol. 1864, № 6. P. 2078 – 2096.
257. Winnicka K., Tomasiak M., Bielawska A. Piracetam – an old drug with novel properties? *Acta Pol Pharm.* 2005. Vol. 62, № 5. P. 405 – 409.
258. Suliman N. A., Mat Taib C. N., Mohd Moklas M. A. [et al.]. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016. Vol. 2016. P. 4391375 – 4391383.
259. Moriguchi S., Tanaka T., Narahashi T. [et al.]. Novel nootropic drug sunifiram enhances hippocampal synaptic efficacy via glycine-binding site of N-methyl-D-aspartate receptor. *Hippocampus*. 2013. Vol. 23, № 10. P. 942 – 951.
260. Stuve O., Weideman R. A., Mc Mahan D. M. [et al.]. Diclofenac reduces the risk of Alzheimer's disease: a pilot analysis of NSAIDs in two US veteran populations. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2020. Vol. 13. P. 1 – 25.
261. Ali M., Ghouri R. G., Ans A. H. [et al.]. Recommendations for Anti-inflammatory Treatments in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*. 2019. Vol. 11, № 5. P. 4620 – 4632.
262. Kaduševičius E. Novel Applications of NSAIDs: Insight and Future Perspectives in Cardiovascular, Neurodegenerative, Diabetes and Cancer Disease Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. № 22. P. 6637 – 6645.

263. Rayar A. M., Lagarde N., Ferroud C. [et al.]. Update on COX-2 Selective Inhibitors: Chemical Classification, Side Effects and their Use in Cancers and Neuronal Diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry, Bentham Science Publishers*. 2017. Vol. 17, № 26. P. 1 – 32.
264. Pardridge W. M. Blood-Brain Barrier and Delivery of Protein and Gene Therapeutics to Brain. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020. Vol. 11, № 373. P. 1 – 10.
265. Soto-Rojas L. O., Cruz-López F., Torres, M. A. [et al.]. Neuroinflammation and Alteration of the Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease - Challenges for the Future*. 2015. № 48. P. 1 – 7.
266. Benito-León J., Contador I., Vega S. [et al.]. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in older adults decreases risk of Alzheimer's disease mortality. *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14, № 9. P. 1 – 14.
267. Rivers-Auty J., Mather A. E., Peters R. [et al.]. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Anti-inflammatories in Alzheimer's disease—potential therapy or spurious correlate? *Brain Communications*. 2020. Vol. 2, № 2. P. 1 – 12.
268. Biringer R. G. The Role of Eicosanoids in Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 18, № 16. P. 2560 – 2573.
269. Wang B., Wu L., Chen J. [et al.]. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6, № 94. P. 1 – 12.
270. Giovannoni F., Quintana F. J. The Role of Astrocytes in CNS Inflammation. *Trends Immunol*. 2020. Vol. 41, № 9. P. 805 – 819.
271. Eldik L. J. V., Carrillo M. C., Cole P. E. [et al.]. The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease, *Alzheimer's & Dementia. Translational Research & Clinical Interventions*. 2016. Vol. 2, № 2. P. 99 – 109.

272. Ghosh N., Kundu L. M. Breaker peptides against amyloid- β aggregation: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Future medicinal chemistry*. 2021. Vol. 13, № 20. P. 1 – 9.
273. Dieter W., Kutzsche J. Do We Need Anti-Prion Compounds to Treat Alzheimer's Disease? *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 12. P. 2237 – 2242.
274. Linse S. Mechanism of amyloid protein aggregation and the role of inhibitors. *Pure and Applied Chemistry*. 2019. Vol. 91, № 2. P. 211 – 229.
275. Zuroff L., Daley D., Black K. L. [et al.]. Clearance of cerebral A β in Alzheimer's disease: reassessing the role of microglia and monocytes. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017. № 74. P. 2167 – 2201
276. Huang L. K., Chao S. P., Hu C. J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of biomedical science*. 2020. Vol. 27, № 1. P. 1 – 18.
277. Ruthirakuhan M., Herrmann N., Suridjan I. [et al.]. Natural and Synthetic Cannabinoids for Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J. Clin. Psychiatry*. 2019. Vol. 29, № 80. P. 2417 – 2429.
278. Justin M. L., David M. H. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019. Vol. 179, № 2. P. 312 – 339.
279. Bittar A., Sengupta U., Kayed R. Prospects for strain-specific immunotherapy in Alzheimer's disease and tauopathies. *Vaccines*. 2018. Vol. 3, № 9. P. 1 – 22.
280. Steven S., Plotkina N. R. C. Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 2020. Vol. 144. P. 1 – 19.
281. Ginestal-López R. C. Immunotherapy for neurological diseases, present and future. *Farmacía Hospitalaria*. 2018. Vol. 42, № 6. P. 1 – 24.
282. Silvestro S., Valeri A., Mazzon E. Aducanumab and Its Effects on Tau Pathology: Is This the Turning Point of Amyloid Hypothesis? *Int. J. Mol. Sci*. 2022. № 23. P. 2011 – 2027.
283. Marciani D. J. Promising Results from Alzheimer's Disease Passive Immunotherapy Support the Development of a Preventive Vaccine. *Research*. 2019. Vol. 2019. P.1 – 14.

284. Зяблицев С. В., Стародубська О. О, Дядик О. О. Вплив карбацетаму на процеси нейродеструкції в гіпокампі при експериментальній черепномозковій травмі. *Morphologia*. 2017. Т. 11, № 2. С. 12 – 18.
285. Van Dyck C. H. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry*. 2018. Vol. 15, № 83. P. 311 – 319.
286. Mortada I., Farah R., Nabha S. [et al.]. Immunotherapies for Neurodegenerative Diseases. *Front. Neurol*. 2021. № 12. P.1 – 23.
287. Brian S., Masliah E. Immunotherapy for Alzheimer's disease: past, present and future. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014. Vol. 6, № 114. P. 1 – 10.
288. Salloway S., Sperling R., Fox N. C. [et al.]. Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2014. Vol. 23, № 370. P. 322 – 333.
289. Blennow K., Zetterberg H., Rinne J. O. [et al.]. Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarker levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2012. Vol. 69, № 8. P. 1002 – 1010.
290. Doody R. S., Thomas R. G., Farlow M. [et al.]. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Solanezumab Study Group. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2014. Vol. 23, № 370. P. 311 – 321.
291. Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В. [та інш.]. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Том 4, № 5. С. 17 – 32.
292. Loureiro J. C., Pais M. V., Stella F. [et al.]. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2020. Vol. 33, № 3. P. 284 – 291.
293. Valera E., Masliah E. Immunotherapy for neurodegenerative diseases: focus on α -synucleinopathies. *Pharmacol. Ther*. 2013. Vol. 138, № 3. P. 311 – 322.

294. Zhao J., Nussinov R., Ma B. Mechanisms of recognition of amyloid- β (A β) monomer, oligomer, and fibril by homologous antibodies. *The Journal of biological chemistry*. 2017. Vol. 292, № 44. P. 18325 – 18343.
295. Meilandt W. J., Maloney J. A., Imperio J. [et al.]. Characterization of the selective in vitro and in vivo binding properties of crenezumab to oligomeric A β . *Alz. Res. Therapy*. 2019. Vol. 11, № 97. P. 1 – 24.
296. Congdon E. E., Lin Y., Rajamohamedsait H. B. [et al.]. Affinity of Tau antibodies for solubilized pathological Tau species but not their immunogen or insoluble Tau aggregates predicts in vivo and ex vivo efficacy. *Mol Neurodegener*. 2016. Vol. 30, № 11. P. 62 – 75.
297. Bittar A., Sengupta U., Kaye R. Prospects for strain-specific immunotherapy in Alzheimer's disease and tauopathies. *NPJ Vaccines*. 2018. Vol. 27. № 3. P. 1 – 9.
298. Wisniewski T., Goñi F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. *Neuron*. 2015. Vol 18, № 85. P. 1162 – 1176.
299. Valera E., Masliah E. Combination therapies: The next logical Step for the treatment of synucleinopathies? *Mov Disord*. 2016. Vol. 31, № 2. P. 225 – 234.
300. Valera E., Spencer B, Fields J. A. [et al.]. Combination of alpha-synuclein immunotherapy with anti-inflammatory treatment in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol. Commun*. 2017. Vol. 5, № 5. P. 1 – 13.
301. Mandler M., Rockenstein E., Overk C. [et al.]. Effects of single and combined immunotherapy approach targeting amyloid β protein and α -synuclein in a dementia with Lewy bodies-like model. *Alzheimers Dement*. 2019. Vol. 15, № 9. P. 1133 – 1148.
302. Bednar M. M. Combination therapy for Alzheimer's disease and related dementias. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2019. Vol. 168. P. 289 – 296.

303. Kennedy R. E., Cutter G. R., Wang G. [et al.]. Post Hoc Analyses of ApoE Genotype-Defined Subgroups in Clinical Trials. *J. Alzheimers. Dis.* 2016. Vol. 50, № 4. P. 1205 – 1215.
304. Overk C., Masliah E. Dale Schenk One Year Anniversary: Fighting to Preserve the Memories. *J. Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 62, № 1. P. 1 – 13.
305. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *PNAS.* 2018. Vol. 115, № 23. P. 5839 – 5848.
306. Wang J., Wang F., Mai D. [et al.]. Molecular Mechanisms of Glutamate Toxicity in Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 1 – 12.
307. Angelova P. R., Abramov A. Y. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS LETTERS.* 2018. Vol. 592. P. 692 – 702.
308. Monteiro M. C., Coleman M. D., Hill E. J. [et al.]. Neuroprotection in Neurodegenerative Disease: From Basic Science to Clinical Applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017. Vol. 2017. P. 1 – 3.
309. Moeinabadi-Bidgoli K., Babajani A., Yazdanpanah G. [et al.]. Translational insights into stem cell preconditioning: From molecular mechanisms to preclinical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021. Vol. 142. P. 1 – 14.
310. Jurcau A. The Role of Natural Antioxidants in the Prevention of Dementia- Where Do We Stand and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021. Vol. 13, № 2. P. 282 – 293.
311. Abdel M. A. E. Oxidant/Antioxidant imbalance and the risk of Alzheimer's disease. *Current. Alzheimer research.* 2015. Vol. 12, № 4. P. 335 – 349.
312. Gugliandolo A., Bramanti P., Mazzon E. Role of Vitamin E in the Treatment of Alzheimer's Disease: Evidence from Animal Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. № 18. P. 1 – 12.
313. Boyd-Kimball D., Sultana R., Mohmmad-Abdul H. [et al.]. Rodent Abeta(1-42) exhibits oxidative stress properties similar to those of human Abeta(1-42):

- Implications for proposed mechanisms of toxicity. *J. Alzheimers. Dis.* 2004. Vol. 6, № 5. P. 515 – 525.
314. Ashok A. A., Mansoor S., Kuang Y. [et al.]. Antioxidant Therapy in Oxidative Stress-Induced Neurodegenerative Diseases: Role of Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems in Clinical Translation. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11. P. 408 – 493.
315. Wang L., Yin Y. L., Liu X. Z. [et al.]. Current understanding of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Transl. Neurodegener.* 2020. Vol. 9, № 10. P. 1 – 13.
316. Adlard P. A., Parncutt J. M., Finkelstein D. I. [et al.]. Cognitive loss in zinc transporter-3 knock-out mice: a phenocopy for the synaptic and memory deficits of Alzheimer's disease? *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30, № 30. P. 1631 – 1636.
317. Browne D., Mc Guinness B., Woodside J. V. [et al.]. Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far?. *Clin. Interv. Aging.* 2019. № 14. P. 1303 – 1317.
318. Shukla M., Sotthibundhu A., Govitrapong P. Role of melatonin in regulating neurogenesis: Implications for the neurodegenerative pathology and analogous therapeutics for Alzheimer's disease. *Melatonin Research*. 2020. Vol. 3, № 2. P. 216 – 242.
319. Shukla M., Chinchalongporn V., Govitrapong P. [et al.]. The role of melatonin in targeting cell signaling pathways in neurodegeneration. *Annals of the New York academy of sciences*. 2019. Vol. 1443, № 1. P. 75 – 96.
320. Linyi L., Zhao Z., Ma J. [et al.]. Elevated Plasma Melatonin Levels Are Correlated With the Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in neuroscience*. 2020. Vol. 14, № 505. P. 1 – 19.
321. Cardinali D. P. Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10, № 480. P. 1 – 16.
322. Ashok A., Andrabi S. S., Mansoor S. [et al.]. Antioxidant Therapy in Oxidative Stress-Induced Neurodegenerative Diseases: Role of Nanoparticle-

Based Drug Delivery Systems in Clinical Translation. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, № 408.

323. Saragovi H. U., Galan A., Levin L. A. Neuroprotection: Pro-survival and Anti-neurotoxic Mechanisms as Therapeutic Strategies in Neurodegeneration. *Front. Cell. Neurosci.* 2019. Vol. 13, № 231. P. 1 – 22.
324. Kim K. H., Kim M. A., Moon E. [et al.]. Furostanol saponins from the rhizomes of *Dioscorea japonica* and their effects on NGF induction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011. Vol. 21, № 7. P. 2075 – 2078.
325. Bohn T. Carotenoids and Markers of Oxidative Stress in Human Observational Studies and Intervention Trials: Implications for Chronic Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 17, № 8 (6). P. 179 – 186.
326. Perrone L., Sampaolo S., Melone M. A. B. Bioactive phenolic compounds in the modulation of central and peripheral nervous system cancers: facts and misdeeds. *Cancers*. 2020. Vol. 12, № 2. P. 454 – 461.
327. Palasz E., Wysocka A., Gasiorowska A. M. [et al.]. BDNF as a promising therapeutic agent in parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 3. P. 1170 – 1178.
328. Jiao S. S., Shen L. L., Zhu C. [et al.]. Brain-derived neurotrophic factor protects against tau-related neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*. 2016. Vol. 6, № 10. P. 1 – 9.
329. Woo K. W., Kwon O. W., Kim S. Y. [et al.]. Phenolic derivatives from the rhizomes of *Dioscorea nipponica* and their anti-neuroinflammatory and neuroprotective activities. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014. Vol. 155, № 2. P. 1164 – 1170.
330. Tan B. L., Norhaizan M. E., Liew W. P. [et al.]. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol*. 2018. Vol. 16, № 9. P. 1162 – 1172.
331. Bawari S., Tewari D., Argüelles S. [et al.]. Targeting BDNF signaling by natural products: novel synaptic repair therapeutics for neurodegeneration and

- behavior disorders. *Pharmacological Research*. 2019. Vol. 148. P. 104458 – 104462.
332. Tewari D., Stankiewicz A. M., Mocan A. [et al.]. Ethnopharmacological approaches for dementia therapy and significance of natural products and herbal drugs. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018. Vol. 10. P. 1 –12.
333. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int. J. Mol.Sci*. 2020. Vol. 21, № 21. P. 1 – 9.
334. Kwon G., Lee H. E., Lee D. H. [et al.]. Spicatoside a enhances memory consolidation through the brain-derived neurotrophic factor in mice. *Neuroscience Letters*. 2014. Vol. 572. P. 58 – 62.
335. Wang Z. J., Nie B. M., Chen H. Z. [et al.]. Panaxynol induces neurite outgrowth in PC12D cells via c AMP- and MAP kinase-dependent mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*. 2006. Vol. 159, № 1. P. 58 – 64.
336. Karpagam M., Sathishkumar N., Sathiyamoorthy S. [et al.]. Identification of BACE1 inhibitors from Panax ginseng saponins --An Insilco approach. *Computers in Biology and Medicine*. 2013. Vol. 43, № 8. P. 1037 – 1044.
337. Castrén E., Antila H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Molecular Psychiatry*. 2017. Vol. 22, № 8. P. 1085–1095.
338. Lanni C., Stanga S., Racchi M. [et al.]. The expanding universe of neurotrophic factors: therapeutic potential in aging and age-associated disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 2010. Vol. 16, № 6. P. 698 – 717.
339. Descamps S., Toillon R. A., Adriaenssens E. [et al.]. Nerve Growth Factor Stimulates Proliferation and Survival of Human Breast Cancer Cells through Two Distinct Signaling Pathways. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276, № 21. P. 17864 – 17870.

340. Mitra S., Behbahani H., Eriksson M. Innovative therapy for Alzheimer's disease-with focus on biodelivery of NGF. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P 1 – 22.
341. Xu C. J., Wang J. L., Jin W. L. The emerging therapeutic role of NGF in Alzheimer's disease. *Neurochemical Research*. 2016. Vol. 41, № 6. P. 1211 – 1218.
342. Pilakka-Kanthikeel S., Atluri V. S. R., Sagar V. [et al.]. Targeted brain derived neurotrophic factors (BDNF) delivery across the blood-brain barrier for neuro-protection using magnetic nano carriers: an in-vitro study. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 4. P. 1 – 13.
343. Xing Y., Wen C. Y., Li S. T. [et al.]. Non-viral liposome-mediated transfer of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neural Regeneration Research*. 2016. Vol. 11, № 4. P. 617–622.
344. Lane C. A., Hardy J., Schott J. M. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2018. № 25. P. 59 – 70.
345. Hwang K., Jung K., Kim I. S. [et al.]. Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor-overexpressing Human Neural Stem/Progenitor Cells Enhance Therapeutic Efficiency in Rat with Traumatic Spinal Cord Injury. *Experimental neurobiology*. 2019. Vol. 28, № 6. P. 679 – 696.
346. Farzi A., Reichmann F., Holzer P. The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta physiologica*. 2015. Vol. 213, № 3. P. 603 – 627.
347. Monacelli F., Cea M., Borghi R. [et al.]. Do Cancer Drugs Counteract Neurodegeneration? Repurposing for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017. Vol. 55, № 4. P. 1295 – 1306.
348. Blakeley J., Grossman S. A. Chemotherapy with cytotoxic and cytostatic agents in brain cancer. *Handb Clin Neurol*. 2012. № 104. P. 229 – 254.
349. Hayes C. D., Dey D., Palavicini J. P. [et al.]. Striking reduction of amyloid plaque burden in an Alzheimer's mouse model after chronic administration of carmustine. *BMC Med*. 2013. Vol. 26, № 11. P. 81 – 95.

350. Tousi B. The emerging role of bexarotene in the treatment of Alzheimer's disease: current evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015. Vol. 5, № 11. P. 311 – 315.
351. Fukasawa H., Nakagomi M., Yamagata N. [et al.]. Tamibarotene: a candidate retinoid drug for Alzheimer's disease. *Biol. Pharm. Bull.* 2012. Vol. 35, № 8. P. 1206 – 1212.
352. Netzer W. J., Dou F., Cai D. [et al.]. Gleevec inhibits beta-amyloid production but not Notch cleavage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 14, № 100. P. 12444 – 12449.
353. Brunden K. R., Yao Y., Potuzak J. S. [et al.]. The characterization of microtubule-stabilizing drugs as possible therapeutic agents for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Pharmacol. Res.* 2011. Vol. 63, № 4. P. 341 – 351.
354. Zhang B., Maiti A., Shively S. [et al.]. Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 4. № 102. P. 227 – 231.
355. Appleby B. S., Nacopoulos D., Milano N. [et al.]. A review: treatment of Alzheimer's disease discovered in repurposed agents. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2013. Vol. 35, № 1 – 2. P. 1 – 22.
356. Ryu J. K., McLarnon J. G. Thalidomide inhibition of perturbed vasculature and glial-derived tumor necrosis factor-alpha in an animal model of inflamed Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Dis.* 2008. Vol. 29, № 2. P. 254 – 266.
357. Diomedea L., Cassata G., Fiordaliso F. [et al.]. Tetracycline and its analogues protect *Caenorhabditis elegans* from β amyloid-induced toxicity by targeting oligomers. *Neurobiol. Dis.* 2010. Vol. 40, № 2. P. 424 – 431.
358. Costa R., Speretta E., Crowther D. C. [et al.]. Testing the therapeutic potential of doxycycline in a *Drosophila melanogaster* model of Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 2, № 286. P. 41647 – 41655.

359. Loeb M. B., Molloy D. W., Smieja M. [et al.]. A randomized, controlled trial of doxycycline and rifampin for patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52, № 3. P. 381 – 387.
360. Molloy D. W., Standish T. I., Zhou Q. [et al.]. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013. Vol. 28, № 5. P. 463 – 470.
361. Tomiyama T., Shoji A., Kataoka K. [et al.]. Inhibition of amyloid beta protein aggregation and neurotoxicity by rifampicin. Its possible function as a hydroxyl radical scavenger. *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271, № 27. P. 6839 – 6844.
362. Kimura T., Goto M. Existence of senile plaques in the brains of elderly leprosy patients. *Lancet.* 1993. Vol. 342, № 9002. P. 1364 – 1371.
363. Chui D. H., Tabira T., Izumi S. [et al.]. Decreased beta-amyloid and increased abnormal Tau deposition in the brain of aged patients with leprosy. *Am. J. Pathol.* 1994. Vol. 145, № 4. P. 771 – 775.
364. Goto M., Kimura T., Hagio S. [et al.]. Neuropathological analysis of dementia in a Japanese leprosarium. *Dementia.* 1995. Vol. 6, № 3. P. 157 – 161.
365. Endoh M., Kunishita T., Tabira T. No effect of anti-leprosy drugs in the prevention of Alzheimer's disease and beta-amyloid neurotoxicity. *J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 165, № 1. P. 28 – 30.
366. Wozniak M. A., Itzhaki R. F. Antiviral agents in Alzheimer's disease: hope for the future? *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2010. Vol. 3, № 3. P. 141 – 152.
367. Hartsel S. C., Weiland T. R. Amphotericin B binds to amyloid fibrils and delays their formation: a therapeutic mechanism? *Biochemistry.* 2003. Vol. 42, № 27. P. 6228 – 6233.
368. Smith N. W., Annunziata O., Dzyuba S. V. Amphotericin B interactions with soluble oligomers of amyloid Abeta1-42 peptide. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 15, № 17. P. 2366 – 2370.

369. Grossi C., Francese S., Casini A. [et al.]. Clioquinol decreases amyloid-beta burden and reduces working memory impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.* 2009. Vol. 17, № 2. P. 423 – 440.
370. Bermejo P. E., Anciones B. A review of the use of zonisamide in Parkinson's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009. Vol. 2, № 5. P. 313 – 317.
371. Fox S. H., Katzenschlager R., Lim S. Y. [et al.]. Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018. Vol. 33, № 8. P. 1248 – 1266.
372. Riederer P., Müller T. Monoamine oxidase-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease: clinical-pharmacological aspects. *J. Neural. Transm.* 2018. Vol. 125, № 11. P. 1751 – 1757.
373. Trishchynska M., Polivoda M. Some aspects of pathogenetic impact on the GABAergic system. *International neurological journal.* 2021. № 6, Vol. 108. P. 52 – 58.
374. Mascia M. P., Bachis E., Obili N. [et al.]. Thiocolchicoside inhibits the activity of various subtypes of recombinant GABAA receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *EJP.* 2007. № 558. P. 37 – 42.
375. Gervasi M., Sisti D., Benelli P. [et al.]. The effect of topical thiocolchicoside in preventing and reducing the increase of muscle tone, stiffness, and soreness. *Medicine.* 2017. № 96. P. 1 – 30.
376. Богза С. Л. Новые гетероциклические системы для новых лекарств. *Nauka innov.* 2015. Том 6, № 11. С. 85 – 93.
377. Зяблицев С. В., Стародубська О. О., Богза С. Л. Вплив карбацетаму на когнітивні порушення при експериментальній черепно-мозковій травмі, можлива роль вазопресину. *Травма.* 2017. Том 2, № 18. С. 53 – 58.
378. Журавський А. В. Церебропротекторні властивості адамантилвмісних діамінів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» /Журавський Андрій Володимирович; ДУ

«Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – Київ, 2007. – 19 с.

379. Зяблицев С. В., Панова Т. І., Стародубська О. О. [та інш.]. Експериментальне дослідження впливу карбацетама на тканину гіпоталамусу при травмі головного мозку. *Медична наука України*. 2018. Т. 1, № 1-2. С. 11 – 17.
380. Семенов Н. С., Морозов М. В., Кібальний А. В. Безпечна технологія виробництва карбацетама - нового ефективного нейропротектора. Охорона навколишнього середовища та раціональне використання природних ресурсів /Збірка доповідей V Міжнародної наукової конференції аспірантів і студентів. Т.2 - Донецьк: ДонНТУ, ДонНУ, 2006. - 229 с. (с. 98-99)
381. Стародубська О. О. Ефективність використання карбацетама для відновлення когнітивних порушень при експериментальній черепно-мозковій травмі. *Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія»*. 2017. Том. 58, №2. С. 50 – 54.
382. Стрельбицька В. В., Гудима А. А. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу тонкої кишки під впливом гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, №2. С. 108 – 115.
383. Li Y., Sun H., Chen Z. [et al.]. Implications of GABAergic neurotransmission in Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8, № 31. P. 1 – 17.
384. Mandai P. K., Kansara K., Dabas A. The GABA – working memory relationship in Alzheimer's disease. *JADR's*. 2017. Vol. 1, № 1. P. 43 – 45.
385. Hertz L. The glutamate–glutamine (GABA) cycle: importance of late postnatal development and potential reciprocal interactions between biosynthesis and degradation. *Front. Endocrinol.* 2013. Vol. 4, № 59. P. 1 – 16.
386. Huang X., Lu G., Li G. [et al.]. Dynamic Changes in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Beneficial Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors on Spatial Learning and Memory in a Rat Model of

- Chronic Cerebral Ischemia. *Front. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P 1 – 11.
387. Meamar R., Dehghani L., Ghasemi M. [et al.]. Enalapril protects endothelial cells against induced apoptosis in Alzheimer's disease. *J. Res. Med. Sci.* 2013. Vol. 18, № 1. P. 1 – 5.
388. Ouk M., Wu C. Y., Rabin J. S. [et al.]. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors vs. angiotensin receptor blockers and cognitive decline in Alzheimer's disease: the importance of blood-brain barrier penetration and APOE ϵ 4 carrier status. *Alz. Res. Therapy.* 2021. Vol. 13, № 43. P. 1 – 21.
389. Panahpour H., Dehghani G. A. Attenuation of Focal Cerebral Ischemic Injury Following PostIschemic Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Activity in Normotensive Rat. *Iranian Biomedical Journal.* 2012. Vol. 16, № 4. P. 202 – 208
390. Ye R., Hu Y., Yao A. [et al.]. Impact of renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2015. № 69. P. 67 – 81.
391. Labandeira-Garcia J. L., Rodríguez Perez A. I., Garrido-Gil P. [et al.]. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. *Front. Aging Neurosci.* 2017. № 9. P. 1 – 29.
392. Gebre A. K., Altaye B. M., Atey T. M. [et al.]. Targeting Renin-Angiotensin System Against Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 30, № 9. P. 1-14.
393. Lebouvier T., Chen Y., Duriez P. [et al.]. Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection. *Expert. Rev. Neurother.* 2020. Vol. 20, № 2. P. 175 – 187.
394. Gao Y., O'Caomh R., Healy L. [et al.]. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open.* 2013. Vol. 25, № 3(7). P. 1 – 15.
395. Javanmard S. H., Sonbolestan S. A., Heshmat-Ghahdarijani K. [et al.]. Enalapril improves endothelial function in patients with migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Res. Med. Sci.* 2011. Vol.

16, № 1. P. 26 – 32.

396. Toshio H., Seinosuke K., Hideki N. [et al.] Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 10, № 1. P. 86 – 89.
397. Bangasser D. A., Wiersiel K. R. Sex differences in stress responses: a critical role for corticotropin-releasing factor. *Hormones.* 2018. № 17. P. 5 – 13.
398. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg [18 March, 1986]: Council of Europe, 1986. – 51p.
399. Стефанов А. В., редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Київ: Авіцена, 2002. 568 с.
400. Drummond E., Wisniewski T. Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017. Vol. 133, № 2. P. 155 – 175.
401. Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В. [та інш.]. Ноотропні властивості тетрапептиду ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE (КК-1) на моделі хвороби Альцгеймера у щурів, зумовленої хронічним введенням скополаміну. *Клінічна фармація.* 2016. Т. 20, № 4. С. 52 – 61.
402. Mckean N. E.; Handley R. R.; Snel R. G. A Review of the Current Mammalian Models of Alzheimer's Disease and Challenges That need to Be Overcome. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. № 22. P. 13168 – 13172.
403. Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Лар'яновська Ю. Б. [та інш.]. Хронічна блокада центральних мускаринових рецепторів у щурів відтворює первинні патогенетичні ланки хвороби Альцгеймера. *Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія».* 2017. Т. 17, № 59. С. 13 – 24.
404. Katakam K., Chipitsyna G., Gong Q. [et al.]. Streptozotocin (STZ) mediates acute upregulation of serum and pancreatic osteopontin (OPN): a novel islet-protective effect of OPN through inhibition of STZ-induced nitric oxide production. *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 187, №2 . P. 237 – 247.
405. Soriano F. G., Pacher P., Mabley J. [et al.]. Rapid reversal of the diabetic endothelial dysfunction by pharmacological inhibition of poly(ADP-

- ribose)polymerase. *Circ. Res.* 2001. № 89. P. 684 – 691.
406. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B-cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 2001. Vol. 50, № 6. P. 537 – 546.
407. Колесник Ю. М., Іваненко Т. В., Абрамов А. В., Кузьо Н. В. Сучасні методи моделювання експериментального цукрового діабету 2 типу. *Патологія.* 2016. № 1. С. 10 – 14.
408. Посохова К. А., Степчишин І. П. Ефективність препаратів кверцетину за експериментального цукрового діабету. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2014. № 6. С. 66 – 70.
409. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики та основні експерименти по вивченню мозку та поведінки. М. Вища школа. 1991. 527 с.
410. Ning S., Jorfi M., Patel S. R. [et al.]. Neurotechnological Approaches to the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.* 2022. № 16. P. 1 – 22.
411. Gao Y. L., Wang N., Sun F. R. [et al.]. Tau in neurodegenerative disease. *Ann. Transl. Med.* 2018. Vol. 6, № 10. P. 175 – 183.
412. De Ture M. A., Dickson D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegeneration.* 2019. Vol. 14, № 32. P. 1 – 13.
413. Западнюк І. П., Западнюк В. І., Захарія Е. А. и др. Лабораторные животные. Киев: Вища школа, 1983. 383 с.
414. Кметь О. Г., Філіпець Н. Д., Давиденко І. С. [та інш.]. Експериментальне моделювання цукрового діабету 2 типу. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2019. № 1. С. 59 – 64.
415. Birgani G. A., Ahangarpour A., Khorsandi L. [et al.]. Anti-diabetic effect of betulinic acid on streptozotocin nicotinamide induced diabetic male mouse model. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018. Vol. 54, № 2. P. 17171 – 17176.
416. Чубірко К. І. Інсулінорезистентність та ожиріння. *Україна. Здоров'я нації.* 2017. Том. 2, № 43. P. 125 – 128.

417. Gvazava I. G., Rogovaya O. S., Borisov M. A. [et al.]. Pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus and Rodent Experimental Models. *Acta Naturae*. 2018. Vol. 10, № 1. P. 24 – 33.
418. Махронь Н. О., Мамчур В. Й., Жилюк В. І. [та інш.]. Порівняльний аналіз експериментальних підходів у відтворенні метаболічного синдрому. *Клінічна та експериментальна медицина*. 2015. Том. 1, № 117. P. 156 – 162.
419. Полторак В. В., редактор. Експериментальне вивчення нових лікарських засобів: метод.рекоменд. Київ, 2001. 396 – 408.
420. Jurgoński A., Juśkiewicz J., Zduńczyk Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients*. 2014. Vol 3, № 6. P. 616 – 626.
421. Галенова Т. І., Конопельнюк В. В., Савчук О. М. [та інш.]. Відтворення експериментальної стрептозотоцин-індукованої моделі цукрового діабету 2 типу. *Фізика живого*. 2010. Т. 18. № 3. С. 50–54.
422. Damasceno D. C., Netto A. O., Iessi I. L. [et al.]. Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes. *Bio. Med. Research International*. 2014. № 2014. P. 1 –11.
423. Кметь О. Г., Філіпець Н. Д., Давиденко І. С. Стан глутатіонового ланцюга антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку після введення карбацетаму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. Т. 61, № 6. С. 20 – 27.
424. Rubin R. D., Watson P. D., Duff M. C. [et al.]. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Front. Hum. Neurosci*. 2014. №8. P. 742 – 754.
425. Yang Y., Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2009. Vol. 30, № 174. P. 81 – 88.
426. Журавський А. В. Церебропротекторні властивості адамантилвмісних діамінів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук:

- 14.03.05 «Фармакологія» / Журавський Андрій Володимирович; ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – Київ, 2007. – 19 с.
427. Зяблицев С. В., Стародубська О. О., Дядик О. О. Вплив карбацетама на процеси нейродеструкції в гіпокампі при експериментальній черепномозковій травмі. *Морфологія*. 2017. Том. 11, № 2. С. 1 – 18.
428. Гоженко А. І., Філіпець Н. Д. Зміни показників діяльності нирок за умов поєданого застосування флокаліну та еналаприлу. *Буковинський мед. вісник*. 2013. Том. 7, № 3. С. 38 – 42.
429. Giglio C. A., Defino H. L. A., da-Silva C. A. [et al.]. Behavioral and physiological methods for early quantitative assessment of spinal cord injury and prognosis in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006. № 39. P. 1613 – 1623.
430. Беленічев І. Ф., Демченко А. В. Порівняльне оцінювання ефективності дії сучасних нейропротекторів в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку. *Запорізький медичний журнал*. 2015. №2. С. 37 – 41.
431. Bures J., Buresuda O. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor. *J. Comp. Psychol.* 1973. Vol. 56, № 2. P. 268 – 272.
432. Weinbach E. C. A procedure for isolating stable mitochondria from rat liver and kidney. *Anal Biochem*. 1961. Vol. 2, № 4. P. 335 – 343.
433. Yaremii I., Kushnir O., Vepriuk Y. [et al.]. Effect of melatonin injections on the glutathione system in heart tissue of rats under experimental diabetes. *Georgian medical news*. 2020. № 302. P. 136 – 140.
434. Gerush I. V., Bevzo V. V., Ferenchuk Ye. O. The effect of melatonin on lipid peroxide oxidation, oxidative modification of proteins and mitochondria swelling in the skeletal muscle tissue of rats under alloxan diabetes. *Ukr. Biochem. J*. 2018. Vol. 90, № 3. P. 62 – 69.
435. Лугініч Н. М. Стан антиоксидантної системи обміну гідроген сульфідом за умов експериментального цукрового діабету та вплив мелатоніну автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 03.00.04 «Біохімія»

- /Лугініч Наталія Михайлівна;. Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2020. – 24с.
436. Григор'єва Н. П., Мацьопа І. В. Хроноритми активності супероксиддисмутази у нирках щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2008. № 1. С. 41 – 43.
437. Semenovich D. S., Plotnikov E. Y., Lukiyenko E. P. [et al.]. Protective Effect of D-Panthenol in Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23. 12273.
438. Gupta S. C., Dekker E. E. Evidence for the identity and some comparative properties of α -ketoglutarate and 2-keto-4-hydroxyglutarate dehydrogenase. *The J. Biol. Chem.* 1980. Vol. 255, № 3. P. 1107 – 1112.
439. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. [et al.]. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951. Vol. 193, № 1. P. 265 – 275.
440. Чекман І. С., Губський Ю. І., Громов Л. О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних нейропротективних препаратів. Методичні рекомендації Державного Фармакологічного Центра МОЗ України. Київ, 2010. – 81 с.
441. Патент 13132 Україна, МПК JOIN 33/48. Спосіб визначення активності NO-синтази в гомогенатах тканин. Колесник Ю.М., Беленічев І.Ф., Абрамов А.В., Павлов С.В. №200509119. заявл. 27.09.2005.
442. Voloshchuk O. M., Kopylchuk G. P., Mishyna Y. I. Activity of the mitochondrial isoenzymes of endogenous aldehydes catabolism under the conditions of acetaminophen-induced hepatitis. *Ukr. Biochem. J.*, 2018. Vol. 90, № 1 P. 42 – 47.
443. Eisenhofer S., Toókos F., Hense B. A. [et al.]. A mathematical model of mitochondrial swelling. *BMC RES Notes*. 2010. № 3. P. 67 – 73.
444. Магальяс В. М., Міхеєв А. О., Роговий Ю.Є. [та ін.]. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-

- метод. посіб. Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
445. Venerucci F. Histopathology kits: methods and applications. / F. Venerucci – Bologna, Milan: Bio-Optica, 2016. – 98 p.
446. Ferreira T. Image J. User Guide / T. Ferreira, W. Rasband. – New York: National Institute of Health, 2012. – 187 p.
447. Niu H., Álvarez-Álvarez I., Guillén-Grima F. [et al.]. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología*. 2017. Vol. 32, № 8. P. 523 – 532.
448. Yin F., Sancheti H., Patil I. [et al.]. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol. Med.* 2016. № 100. P. 108 – 122.
449. Kalchenko V. I., Wovk M. V., Rodik R. V. [et al.]. Yarosh AK. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2016. Vol. 6, № 51. P. 21 – 31.
450. Полторак В. В., Горшунська М. Ю., Красова Н. С. Глікемічна пам'ять як патогенетична основа для формування алгоритму сучасної антидіабетичної терапії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. Том. 5, № 6. С. 15 – 21.
451. Li Y., Sun H, Chen Z. [et al.]. Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8, № 31. P. 1 – 12.
452. Кметь О. Г. Вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. *Буковинський медичний вісник*. 2018. № 4. С. 48–53.
453. Kmet O. G., Ziablitsev S. V., Filipets N. D. [et al.]. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 1. P. 124 – 129.
454. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Кметь Т.І. Експериментальне моделювання цукрового діабету 2 типу. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. № 1. С. 59–64.
455. Kmet O. G., Filipets N. D., Kmet T. I. [et al.]. Pharmacological correction of

cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. № 4. С. 52 – 59.

456. Кметь О. Г. Коригувальний вплив карбацетаму на когнітивні розлади за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринні та неврологічні захворювання: проблеми коморбідності» (13-14 вересня 2018, Чернівці). С. 143 – 144.
457. Skorobogach A. I., Kmet O. G. Pharmacological correction of carbacetam of cognitive disorders during experimental neurodegeneration. Матеріали 73-ї науково-практичної конференції студентів-медиків і молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини». (16-17 травня 2019, Самарканд). С. 282.
458. Кметь О. Г. Корегувальний вплив еналаприлу на когнітивні порушення при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (20-21 червня 2019, Чернівці). С. 60–62.
459. Кметь О. Г. Експериментальне вивчення антиамнестичної дії карбацетаму – потенційного нейропротектора. Матеріали п'ятої науково-практичної конференції "Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування", присвяченої пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова О.П. (22-23 жовтня 2019, Київ). С. 20–22.
460. Кметь О. Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетаму на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині" (27 листопада 2019, Чернівці). С. 79–80.
461. Кметь О. Г. Оцінка впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали 101-ї підсумкової конференції професорсько-

- викладацького персоналу (10, 12, 17 лютого 2020, Чернівці). С. 390–391.
462. Кметь О. Г. Роль модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму при когнітивних порушеннях у щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера. Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України (13-15 травня 2020, Одеса). С. 102–103.
463. Кметь О. Г. Фармакологічна корекція карбацетамом когнітивних порушень при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. Матеріали 102-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (8, 10, 15 лютого 2021, Чернівці). С. 379.
464. Кметь О. Г. Терапевтична корекція карбацетамом когнітивних порушень у щурів з експериментальною скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XIII науково-практичної INTERNET-конференції «Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (21 травня 2021, Харків). С. 144–146.
465. Kmet O. G., Filipets N. D., Davydenko I. S. [et al.]. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 1. P. 36 – 42.
466. Kmet O. G., Filipets N. D., Hrachova T. I. [та інш.]. Protein peroxide oxidation in the cerebral cortex and e hippocampus of rats with type 2 diabetes mellitus, under carbacetam effect. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 3. P. 431 – 437.
467. Kmet O. G., Filipets N. D., Kmet T. I. [et al.]. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of Enalapril on them. *Wiedemosti Lekarski*. 2020. № 10. P. 2114 – 2119.
468. Kmet O., Filipets N., Kmet T. [et al.]. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral

- morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2021. XLIX (290). P. 138 – 143.
469. Кметь О. Г. Вплив карбацетама на гістоморфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали II всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (11–12 жовтня 2018, Дніпро). С. 71 – 72.
470. Кметь О. Г. Морфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу під впливом карбацетама. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині" (24-25 жовтня 2019, Чернівці). С. 55 – 56.
471. Schapiro A. C., Reid A. G., Morgan A. [et al.]. The hippocampus is necessary for the consolidation of a task that does not require the hippocampus for initial learning. *Hippocampus*. 2019. Vol. 29, № 11. P. 1091 – 1100.
472. Reyes-Resina I., Samer S., Kreutz M. R. [et al.]. Molecular Mechanisms of Memory Consolidation That Operate During Sleep. *Front. Mol. Neurosci*. 2021. № 14. P. 1 – 12.
473. Brittany D. N, Dickson D. W. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2017. Vol. 9, № 7. P. 1 – 14.
474. Ashok A., Andrabi S. S., Mansoor S. [et al.]. Antioxidant Therapy in Oxidative Stress-Induced Neurodegenerative Diseases: Role of Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems in Clinical Translation. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, № 408. P. 1 – 7.
475. Castellani R. J., Harris P. L., Sayre L. M. [et al.]. Active glycation in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease: N (epsilon)-(carboxymethyl) lysine and hexitol-lysine. *Free Radical. Biol. Med*. 2001. Vol. 31. P. 175 – 180.
476. Кметь О. Г. Вплив карбацетама на показники системи оксиду азоту в гіпокампі щурів із хворобою Альцгеймера. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5. С. 5 – 9.
477. Kmet O.G., Filipets N.D., Davydenko I.S., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vepriuk

- Y.M. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 1. P. 36 – 42.
478. Kmet O. G., Filipets N. D., Yaremii I. M. [et al.]. Experimental assessment of carbacetam effect on the cerebral mitochondria in rats with scopolamine-induced Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, № 1. P. 14 – 21.
479. Кметь О. Г. Стан ситеми оксиду азоту та деяких показників антиоксидантного захисту кори головного мозку при введенні карбацетаму щурам з експериментальною нейродегенерацією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022. Т. 21, № 2. С. 3 – 8.
480. Кметь О. Г. Функціонування системи антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов уведення карбацетаму при нейродегенерації. Матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (18 жовтня 2018, Харків). С. 115–116.
481. Кметь О. Г. Стан системи оксиду азоту гіпокампа щурів із експериментальною нейродегенерацією при застосуванні карбацетаму. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (11, 13, 18 лютого 2019, Чернівці). С. 431–432.
482. Кметь О. Г. Вплив карбацетаму на показники системи оксиду азоту в корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка (27-28 травня 2019, Київ). С. 55.
483. Кметь О. Г. Особливості впливу карбацетаму на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної

конференції "Ліки -людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення (12-13 березня 2020, Харків). С. 311–312.

484. Кметь О. Г. Дослідження особливостей впливу карбацетаму на стан мітохондрій головного мозку за умов скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Галицькі читання" (29-30 жовтня 2020, Тернопіль). С. 54.
485. Кметь О. Г. Вплив карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали 103-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. (7, 9, 14 лютого 2022, Чернівці). С. 400–401.
486. Wood R. A., Moodley K. K., Lever C. [et al.]. Allocentric Spatial Memory Testing Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia: An Initial Proof-of-Concept Study. *Frontiers in Neurology*. 2016. № 7. P. 215 – 223.
487. Демченко А. В., Бленічев І. Ф. Стан глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи мозку білих щурів після корекції цитиколіном модельованої хронічної ішемії. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. № 3. С. 28 – 34.
488. Correia S. C., Santos R. X., Perry G. [et al.]. Mitochondria: The Missing Link Between Preconditioning and Neuroprotection. *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 20, № 2. P. 475 – 485.
489. Laskowski M., Augustynek B., Bednarczyk P. [et al.]. Single-Channel Properties of the ROMK-Pore-Forming Subunit of the Mitochondrial ATP-Sensitive Potassium Channel. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 21. P. 5323 – 5229.
490. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография. В.: Нова Книга, 2015. 360 с.
491. Sharma C, Kim S, Nam Y, Jung UJ, Kim SR. Mitochondrial Dysfunction as a

- Driver of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, № 9. P. 4850 – 4857.
492. Abadir P. M., Foster D. B., Crow M. [et al.]. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *PNAS.* 2011. Vol. 108, № 36. P. 14849 – 14854.
493. Almeida-Santos A. F., Kangussu L. M., Campagnole-Santos M. J. The Renin-Angiotensin System and the Neurodegenerative Diseases: A Brief Review. *Protein. Pept Lett.* 2017. Vol. 17, № 24. P. 841 –853.
494. Kmet O. G., Filipets N. D., Kmet T. I. [et al.]. Enalapril effect on the state of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the brain under conditions of experimental neurodegeneration. *Georgian medical news.* 2019. № 2. P. 128 – 132.
495. Kmet O. G., Filipets N. D., Kmet T. I. [et al.]. Enalapril effect on glutathione chain of the antioxidant system of the brain rats with scopolamine-induced neurodegeneration. *Georgian medical news.* 2019. № 6. P. 98 – 102.
496. Kmet O., Filipets N., Kmet T. [et al.]. New tendencies of proteolysis/fibrinolysis pharmacological modulation with experimental Alzheimer's disease. *Medical Science.* 2020. Vol. 24, № 106. P. 3911 – 3917.
497. Kmet O. G., Filipets N. D., Kmet T. I. [et al.]. Mitochondrial cerebral dysfunction in rats with scopolamine-induced neurodegeneration under enalapril effect. *Bukovinian Medical Herald.* 2022. Vol. 26, № 2. (102) P. 50 – 56.
498. Кметь О. Г. Особливості змін глутатіонового ланцюга гіпокампа щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера при застосуванні еналаприлу. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Читання Підвисоцького" (21-22 травня 2019, Одеса). С. 31–35.
499. Кметь О. Г. Вплив еналаприлу на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні питання молекулярно-біохімічних

досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020" (5-6 березня 2020, Запоріжжя). С. 30–31.

500. Кметь О. Г. Мітохондріальна дисфункція та оксидативні порушення головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації: дія еналаприлу. Матеріали III науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (19 листопада 2020, Харків). С. 121–122.
501. Кметь О. Г. Вплив еналаприлу на глутатіоновий ланцюг антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12 березня 2021, Харків). С. 438–440.
502. Кметь О. Г. Пероксидне окиснення білків та ліпідів кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та під впливом еналаприлу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021, Київ). С. 64–65.
503. Anand K. S., Dhikav V. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann. Indian. Acad. Neurol.* 2012. Vol. 15, № 4. P. 239 – 246.
504. Ceban E., Banov P., Galescu A. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. *J. Med. Life.* 2016. Vol. 9, № 3. P. 259 – 262.
505. Kalani K., Yan Sh. F., Shi Du Yan Sh. Mitochondrial permeability transition pore: a potential drug target for neurodegeneration. *Drug. Discov. Today.* 2018. Vol. 23, № 12. P. 1983 – 1989.
506. Koju N., Taleb A., Jifang Z. [et al.]. Pharmacological strategies to lower crosstalk between nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and mitochondria. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019. Vol. 111. P. 1478 – 1498.

507. Acherjya G. K., Moslem Uddin M. D., Jalil Chowdhury M. A. [et al.]. Central Nervous System Manifestations in Diabetes Mellitus. A review. *J Medicine*. 2017. № 18. P. 109 – 112.
508. Zishan Md., Ahmad Z., Idris S. [et al.]. Diabetes mellitus: role of free radicals and oxidative stress. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 6, № 5. P. 448 – 470.
509. Ito F., Sono Y., Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8, № 72. P. 1 – 28.
510. Hertz L. The glutamate–glutamine (GABA) cycle: importance of late postnatal development and potential reciprocal interactions between biosynthesis and degradation. *Front. Endocrinol*. 2013. Vol. 4, № 59. P. 1 – 16.
511. Schousboe A., Scafidi S., Lasse K. B. [et al.]. Glutamate Metabolism in the Brain Focusing on Astrocytes. *Adv. Neurobiol*. 2014. № 11. P. 13 – 30.
512. Trujeque-Ramos S., Castillo-Rolón D., Galarraga E. [et al.]. Insulin Regulates GABAA Receptor-Mediated Tonic Currents in the Prefrontal Cortex. *Front. Neurosci*. 2018. № 4. P. 1 – 15.
513. Kmet O. G. Functional disorders of the antioxidant protection glutathione component in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus and carbacetam and enalapril effect produced on it. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 2. P. 303 – 308.
514. Кметь О. Г., Зяблицев С. В., Філіпець Н. Д. Особливості систем антиоксидантного захисту та оксиду азоту головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу після застосування карбацетаму. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, №5. С. 376 – 380.
515. Kmet O. G., Filipets N. D., Rohovyi Yu. Ye. [et al.]. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. №3. С. 16 – 24.
516. Kmet O. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and

proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus. *Rom. J. Diabetes. Nut.r Metab. Dis.* 2021. Vol. 28, № 2. P. 126 – 130.

517. Кметь О. Г. Вплив карбацетама на систему антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Ендокринна патологія у віковому аспекті" (22-23 листопада 2018, Харків). С. 57 – 58.
518. Кметь О. Г. Стан функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом та вплив на неї карбацетама. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (21 листопада 2019, Харків). С. 180 – 182.
519. Кметь О. Г. Особливості змін глутатіонової системи головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу після корекції карбацетамом. Матеріали IX з'їзду ендокринологів України (19-22 листопада 2019, Харків). С. 163 – 164.
520. Кметь О. Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетама на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині" (27 листопада 2019, Чернівці). С. 79 – 80.
521. Кметь О. Г. Вивчення впливу карбацетама на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов індукованого цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи. Матеріали XII науково-практичної INTERNET-конференції "Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку" (22 травня 2020, Харків). С. 173 – 174.
522. Кметь О. Г. Процеси фібринолізу та протеолізу кори головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу та

вплив на них карбацетаму. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (27-29 квітня 2022, Тернопіль). С. 46 – 48.

523. Кметь О. Г. Вплив карбацетаму на протеоліз/фібриноліз гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (19 травня 2022, Харків). С. 179 – 181.
524. Zhukovska A. S., Shysh A. M., Moibenko O. O. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids on the Heart Mitochondria Respiration in Experimental Diabetes Mellitus. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2012. Vol. 3, № 4. P. 363 – 370.
525. Kopylchuk G. P., Voloshchuk O. N., Goncharjuk O.M. Oxidative Modification of Mitochondrial Translation Products in Liver under the Conditions of Toxic Hepatitis Induced on the Background of Alimentary Protein Deficiency. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2015. Vol. 3, № 120. P. 144 – 147.
526. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. [et. al]. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013. Vol. 9, № 10. P. 1057 – 1069.
527. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016. Vol. 24, № 5. P. 547 – 553.
528. Michael M. Gaschler and Brent R. Stockwell. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 201. Vol. 482, № 3. P. 419 – 425.
529. Gebre A. K., Altaye B. M., Atey T. M. [et al.]. Targeting Renin-Angiotensin System Against Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2018. № 9. P. 1 – 11.
530. Kmet O. G., Filipets N. D., Kmet T.I. [et al.]. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. Vol. 24, № 104. P. 2089 – 2095.

531. Kmet O. G., Filipets N. D., Kmet T. I. [et al.]. Experimental evaluation of enalapril on the antioxidant protection and nitrogen oxide system of the brain in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. Vol. 24, № 104. P. 2732 – 2738.
532. Кметь О. Г. Експериментальна оцінка впливу еналаприлу на антиоксидантний захист та системи оксиду азоту головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології". (27-28 лютого 2020, Харків). С. 77 – 78.
533. Кметь О. Г. Особливості впливу еналаприлу на функціональний стан мітохондрій кори головного мозку щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (4-5 березня 2021, Харків). С. 31 – 32.
534. Кметь О. Г. Фармакотерапія еналаприлом експериментальної нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу у щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021, Чернівці). С. 67 – 68.
535. Кметь О. Г. Фармакологічна модуляція ГАМК-рецепторів головного мозку щурів карбацетамом при експериментальній нейродегенерації. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (22 червня 2022, Чернівці). С. 71 – 73.
536. Gong X., Hu H., Qiao Y. [et al.]. The Involvement of Renin-Angiotensin System in Lipopolysaccharide-Induced Behavioral Changes, Neuroinflammation, and Disturbed Insulin Signaling. *Front. Pharmacol.* 2019. № 10. P. 1 – 18.
537. Widlansky M. E., Hill R. B. Mitochondrial regulation of diabetic vascular

- disease: an emerging opportunity. *Transl Res.* 2018. Vol. 202. P. 83 – 98.
538. Kreisman N. R., Soliman S., Gozal D. Regional Differences in Hypoxic Depolarization and Swelling in Hippocampal Slices. *The American Physiological Society.* 2000. Vol. 83, № 2. P. 1031 – 1038.
539. James A. M., Collins Y., Logan A. [et al.]. Mitochondrial oxidative stress and the metabolic syndrome. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 23, № 9. P. 429 – 434.
540. Vinod N. The Altered Cerebral Homeostasis with Aging in Diabetes Mellitus and Cognitive Decline. *Gerontol & Geriatric Stud.* 2018. Vol. 3, № 2. P. 1 – 14.
541. Panov A., Orynbayeva Z., Vavilin V. [et al.]. Fatty acids in energy metabolism of the central nervous system. *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 472459 – 472467.
542. Зяблицев С. В. Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі : монографія / Зяблицев С. В., Єльський В. М. – Краматорськ : Каштан, 2020. – 262 с.
543. Trujeque-Ramos S., Castillo-Rolón D., Galarraga E. [et. al.]. Insulin Regulates GABAA Receptor-Mediated Tonic Currents in the Prefrontal Cortex. *Front. Neurosci.* 2018. № 12. P. 1 – 15.
544. Apryatin S. A., Shipelin V. A., Trusov N. V. [et al.]. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiol Rep.* 2019. № 7(4). P. 13987 – 13994.
545. Зяблицев С. В, Стародубська О. О., Богза С. Л. Вплив карбацетаму на когнітивні порушення при експериментальній черепно-мозковій травмі, можлива роль вазопресину. *Травма.* 2017. Том. 18, №2. С. 53–58.
546. Luppi M., Hitrec T., Di Cristoforo A. [et al.]. Phosphorylation and Dephosphorylation of Tau Protein During Synthetic Torpor. *Front. Neuroanat.* 2019. № 13 (57). P. 1 – 13.
547. Kugler E. C., Greenwood J., Mac Donald R. B. The “Neuro-Glial-Vascular”

- Unit: The Role of Glia in Neurovascular Unit Formation and Dysfunction. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. № 9. P. 732820 – 732827.
548. Golpich M., Amini E., Mohamed Z. [et al.]. Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2017. № 23. P. 5 – 22.
549. Castro J. P., Wardelmann K., Grune T. [et al.]. Mitochondrial Chaperones in the Brain: Safeguarding Brain Health and Metabolism? *Front. Endocrinol.* 2018. № 9. P. 1 – 13.
550. Pérez M. J., Quintanilla R. A. Development or disease: duality of the mitochondrial permeability transition pore. *Dev. Biol.* 2017. № 426 (1). P. 1 – 7.
551. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на антиоксидантний-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці полі травми. *Шпитальна хірургія.* 2014. Том. 65, № 1. С. 40–42.
552. Стрельбицька В. В., Гудима А. А. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу тонкої кишки під впливом гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія.* 2021. Том. 23. № 2 С. 108 – 115.
553. Шацький В. В., Гудима А. А., Федонюк Л. Я. Динаміка антиоксидантно-прооксидантного балансу кіркового і мозкового шарів нирки після гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019. № 4. С.144 – 153.
554. Wu C., Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis.* 2015. Vol. 30, № 2. P. 367 – 379.
555. Tewari D., Sah A. N., Bawari S. [et. al.]. Role of Nitric Oxide in Neurodegeneration: Function, Regulation, and Inhibition. *Curr Neuropharmacol.* 2021. Vol. 19, № 2. P. 114 – 126.
556. Liy P. M., Puzi N. A., Jose S. [et. al.]. Nitric oxide modulation in

- neuroinflammation and the role of mesenchymal stem cells. *Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 246, № 22. P. 2399 – 2406.
557. Lourenço C. F., Ledo A., Barbosa R. M. [et. al.]. Neurovascular-neuroenergetic coupling axis in the brain: master regulation by nitric oxide and consequences in aging and neurodegeneration. *Free Radic. Biol. Med.* 2017. № 108. P. 668 – 682.
558. Carter K. J., Ward A. T., Kellawan J. M. [et. al.]. Nitric oxide synthase inhibition in healthy adults reduces regional and total cerebral macrovascular blood flow and microvascular perfusion. *J Physiol*. 2021. Vol. 599, № 22. P. 4973 – 4989.
559. De Silva T. M., Miller A. A. Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy? *Front. Pharmacol.* 2016. № 17. P. 1 – 18.
560. Хайтович М. В. ГАМК-ергічна нейропротекція: клінічне застосування. *Ліки України*. 2016. №1 (197-198). С. 22 – 26.
561. Moncada S., Nisticò G., Baretta G. [et al.]. Nitric Oxide and the Cell: Proliferation, Differentiation, and Death. *Princeton University Press*. 2017. 328 p.
562. Labandeira-Garcia J. L., Rodríguez-Perez A. I., Garrido-Gil P. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2017. № 3, № 9. P. 129 – 135.
563. Beckhauser T. F., Francis-Oliveira J., De Pasquale R. Reactive Oxygen Species: Physiological and Physiopathological Effects on Synaptic Plasticity. *J Exp Neurosci.* 2016. № 10. P. 23 – 48.
564. Lorenz-Guertin J. M., Jacob T. C. GABA type a receptor trafficking and the architecture of synaptic inhibition. *Dev. Neurobiol.* 2018. Vol. 78, № 3. P. 238 – 270.
565. Mele M., Leal G., Duarte C. B. Role of GABAA R trafficking in the plasticity of inhibitory synapses. *J. Neurochem.* 2016. Vol. 139, № 6. P. 997 – 1018.
566. Cataldi M. The changing landscape of voltage-gated calcium channels in

- neurovascular disorders and in neurodegenerative diseases. *Curr. Neuropharmacol.* 2013. Vol. 11, № 3. P. 276 – 297. doi:
567. Sena L. A., Chandel N. S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molec. Cell.* 2012. Vol. 48, № 2. P. 158 – 167.
568. Zamponi G. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2016. № 15. P. 19 – 34
569. Cenini G., Voos W. Mitochondria as Potential Targets in Alzheimer Disease Therapy: An Update. *Front. Pharmacol.* 2019. № 10. P. 1 – 20.
570. Falkowska A., Gutowska I., Goschorska M. [et al.]. Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16, № 11. P. 25959 – 25981.
571. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018. Vol. 17, № 1. P. 121 – 128.
572. Raminderjit K., Manpreet K., Jatinder S. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Front. Neurosci.* 2018. № 11. P. 1 – 17.
573. Fabian C. Roth and Andreas Draguhn. GABA Metabolism and Transport: Effects on Synaptic Efficacy. *Hindawi Publishing Corporation Neural Plasticity.* 2012. Vol. 2012. P. 1 – 12.
574. Thyago M. de Q., Matheus M. O., Braga V. A. Angiotensin-II-derived reactive oxygen species on baroreflex sensitivity during hypertension: new perspectives. *Front. Physiol.* 2013. № 13. P. 1 – 6.
575. Jawaid T., Jahan S., Kamal M. A comparative study of neuroprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors against scopolamine-induced memory impairments in rats. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2015. № 6 (3). P. 130 – 135.
576. Gouveia F., Camins A., Ettcheto M. [et al.]. Targeting brain Renin-Angiotensin System for the prevention and treatment of Alzheimer's disease:

- Past, present and future. *Ageing Research Reviews*. 2022. № 77. P. 1 – 16.
577. Oyesiji A. A., Mohammad Sh. O. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2020. № 27. P. 905 – 912.
578. Zhou Ch., Liu J., Chen X.-D. General anesthesia mediated by effects on ion channels. *World J. Crit. Care Med*. 2012. № 1. (3) P. 80 – 93.
579. Ramsey C. P., Tansey M. G. A survey from 2012 of evidence for the role of neuroinflammation in neurotoxin animal models of Parkinson's disease and potential molecular targets. *Exp Neurol*. 2014. Vol. 256. P. 126 – 132.
580. Peter M. A., Foster D. B., Crow M. [et. al.]. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *PNAS*. 2011. Vol. 108, № 36. P. 14849 – 14854.
581. Huang X., Lu G., Li G. [et. al.]. Dynamic Changes in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Beneficial Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors on Spatial Learning and Memory in a Rat Model of Chronic Cerebral Ischemia. *Front. Neurosci*. 2017. № 11. P. 1 – 11.
582. Korol S.V, Jin Z., Jin Y. [et al.]. Functional Characterization of Native, High-Affinity GABAA Receptors in Human Pancreatic β Cells. *EBio Medicine*. 2018. № 30. P. 273 – 282.
583. Xu-Qiao Ch., Mobley W. C. Exploring the Pathogenesis of Alzheimer Disease in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Converging Insights From Alternative Hypotheses. *Front. Neurosci*. 2019. № 13. P. 1 – 18.
584. Inmaculada Martínez-Reyes, Navdeep S. Chande. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature Communications*. 2020. № 102. P. 1 – 11.
585. Abiodun O. A., Ola M. S. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. *Saudi J Biol Sci*. 2020. Vol. 27, № 3. P. 905 – 912.
586. Pastorino J. G., Snyder J. W., Serroni A. Biological effect of cadmium and response of the adult rat. *J. Biol. Chem*. 1993. Vol. 268, №2. P. 13791 – 13798.

587. Taha I. M., Abdu Allah A. M., Abd El Gayed E. M. Expression of toll-like receptor 4 and its connection with type 2 diabetes mellitus. *Cell. Mol. Biol.* 2018. Vol. 30, № 13. P. 15 – 20.
588. Madhusudhanan J., Suresh G., Devanathan V. Neurodegeneration in type 2 diabetes: Alzheimer's as a case study. *Brain Behav.* 2020. Vol. 10, № 5.
589. Linyu W., Xiaohui X., Guangyu X. [et al.]. "Toll-Like Receptor 4: A Promising Therapeutic Target for Alzheimer's Disease". *Mediators of Inflammation.* 2022. Vol. 2022. P. 1 – 20.
590. Sochocka M., Diniz B. S., Leszek J. Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? *Mol. Neurobiol.* 2017. Vol. 54, № 10. P. 8071 – 8089.
591. Saraiva C., Praça C., Ferreira R. [et al.]. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood–brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release.* 2016. Vol. 235, № 10. P. 34 – 47.
592. Vazana U., Veksler R., Pell G. S. [et al.]. Glutamate-Mediated Blood-Brain Barrier Opening: Implications for Neuroprotection and Drug Delivery. *J. Neurosci.* 2016. Vol. 36, № 29. P. 7727 – 7739.
593. Constantinescu P., Brown R. A., Wyatt A. R. [et al.]. Amorphous protein aggregates stimulate plasminogen activation, leading to release of cytotoxic fragments that are clients for extracellular chaperones. *J. Biol. Chem.* 2017. Vol. 292, № 35. P. 14425 – 14437.
594. Muddapu V. R., Dharshini S. A. P., Chakravarthy V. S. [et al.]. Neurodegenerative Diseases – Is Metabolic Deficiency the Root Cause? *Front. Neurosci.* 2020. № 14. P. 213 – 221.
595. Chinopoulos Ch. Acute sources of mitochondrial NAD⁺ during respiratory chain dysfunction. *Experimental Neurology.* 2020. № 327. P. 1 – 10.
596. Bagheri S., Squitti R., Haertlé T. [et al.]. Role of Copper in the Onset of Alzheimer's Disease Compared to Other Metals. *Front. Aging Neurosci.* 2018. № 9. P. 1 – 15.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

• НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

– Публікації у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних **Web of Science Core Collection** та **Scopus**

1. Kmet O.G., Ziablitsev S.V., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 1. P. 124–129.
2. Kmet O.G., Filipets N.D., Davydenko I.S., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vepriuk Y.M. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 1. P. 36–42.
3. Kmet O.G. Functional disorders of the antioxidant protection glutathione component in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus and carbacetam and enalapril effect produced on it. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 2. P. 303–308.
4. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vlasova K.V. Enalapril effect on the state of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the brain under conditions of blockade of central cholinergic system. *Georgian medical news*. 2019. № 2 (287). P. 128–132.
5. Kmet O.G., Filipets N.D., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Protein peroxide oxidation in the cerebral cortex and the hippocampus of rats with type 2 diabetes mellitus, under carbacetam effect. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 3. P. 431–437.
6. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. № 4. С. 52–59.

7. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M. Enalapril effect on glutathione chain of the antioxidant system of the brain in rats with scopolamine-induced neurodegeneration. *Georgian medical news*. 2019. № 6 (291). P. 98–102.
8. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters of the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2089–2095.
9. Kmet O.G., Filipets N.D., Yaremii I.M., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Hrachova T.I. Protein peroxide oxidation in the cerebral cortex and the hippocampus of rats with type 2 diabetes mellitus, under carbacetam effect. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, № 1. P. 14–21.
10. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Tymkul D.M. Experimental evaluation of enalapril on the antioxidant protection and nitrogen oxide system of the brain in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2732–2738.
11. Kmet O.G., Filipets N.D., Rohovyi Yu.Ye., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. №3. C.16–24.
12. Kmet O., Filipets N., Kmet T., Vepriuk Y., Vlasova K. New tendencies of proteolysis/fibrinolysis pharmacological modulation with experimental Alzheimer's disease. *Medical Science*. 2020. 24(106). P. 3911–3917.
13. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of Enalapril on them. *Wiedemosti Lekarski*. 2020. № 10. P. 2114–2119.
14. Kmet O., Filipets N., Kmet T., Andriychuk N., Vlasova K., Tymkul D. Experimental assessment of carbacetam effect on the cerebral mitochondria in rats with scopolamine-induced Alzheimer's disease. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2021. XLIX (290). P. 138–143.

15. Kmet O. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2021. Vol. 28, № 2. P. 126–130.

– **Публікації в наукових фахових виданнях України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук**

16. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4. С. 48–53.

17. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на показники системи оксиду азоту в гіпокампі щурів із хворобою Альцгеймера. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5. С. 5–9.

18. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С. Стан глутатіонового ланцюга антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку після введення карбацетама. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. Т. 61, № 6. С. 20–27.

19. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Кметь Т.І. Експериментальне моделювання цукрового діабету 2 типу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18, № 1. С. 59–64.

20. Кметь О.Г., Зяблицев С.В., Філіпець Н.Д. Особливості систем антиоксидантного захисту та оксиду азоту головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу після застосування карбацетама. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, №5. С. 376–380.

21. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Andriychuk N.Y., Tymkul D.M. Mitochondrial cerebral dysfunction in rats with scopolamine-induced neurodegeneration under enalapril effect. *Bukovinian Medical Herald*. 2022. Vol. 26, № 2. (102) P. 50–56.

22. Кметь О.Г. Стан системи оксиду азоту та деяких показників антиоксидантного захисту кори головного мозку при введенні карбацетаму щурам з експериментальною нейродегенерацією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022. Т. 21, № 2. С. 3–8.

• НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

23. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Кметь Т.І. Моделювання цукрового діабету 2 типу для експериментальних досліджень. *Матеріали збірника тез науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»* (1-2 березня 2018, Харків). С. 69–70.

24. Кметь О.Г. Коригувальний вплив карбацетаму на когнітивні розлади за умов експериментального цукрового діабету. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринні та неврологічні захворювання: проблеми коморбідності»* (13-14 вересня 2018, Чернівці). С. 143–144.

25. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д. Експериментальні моделі хвороби Альцгеймера для оцінки ефективності патогенетичної корекції. *Матеріали VII Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичної конференції, присвячених 110-річчю з дня народження проф. М.Н. Зайка «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики»* (11-12 жовтня 2018, Полтава). С. 40–41.

26. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на гістоморфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа при експериментальній хворобі Альцгеймера. *Матеріали II всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»* (11–12 жовтня 2018, Дніпро). С. 71-72.

27. Кметь О.Г. Функціонування системи антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов уведення карбацетаму при нейродегенерації. *Матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною*

участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (18 жовтня 2018, Харків). С. 115–116.

28. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на систему антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Ендокринна патологія у віковому аспекті"* (22-23 листопада 2018, Харків). С. 57–58.

29. Кметь О.Г. Стан системи оксиду азоту гіпокампа щурів із експериментальною нейродегенерацією при застосуванні карбацетама. *Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"* (11, 13, 18 лютого 2019, Чернівці). С. 431–432.

30. Skorobogach A.I., Kmet O.G. Pharmacological correction of carbacetam of cognitive disorders during experimental neurodegeneration. *Матеріали 73-ї науково-практичної конференції студентів-медиків і молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. (16-17 травня 2019, Самарканд). С. 282. С. 282.

31. Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонового ланцюга гіпокампа щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера при застосуванні еналаприлу. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Читання Підвисоцького"* (21-22 травня 2019, Одеса). С. 31–35.

32. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на показники системи оксиду азоту в корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. *Матеріали ХХ-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка* (27-28 травня 2019, Київ). С. 55.

33. Кметь О.Г. Корегувальний вплив еналаприлу на когнітивні порушення при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною*

участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (20-25 червня 2019, Чернівці). С. 60–62.

34. Кметь О.Г. Морфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу під впливом карбацетаму. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині"* (24-25 жовтня 2019, Чернівці). С. 55–56.

35. Кметь О.Г. Експериментальне вивчення антиамнестичної дії карбацетаму – потенційного нейропротектора. *Матеріали п'ятої науково-практичної конференції "Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування", присвяченої пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова О.П.* (22-23 жовтня 2019, Київ). С. 20–22.

36. Кметь О.Г. Стан функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом та вплив на неї карбацетаму. *Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція"* (21 листопада 2019, Харків). С. 180–182.

37. Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонової системи головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу після корекції карбацетамом. *Матеріали IX з'їзду ендокринологів України* (19-22 листопада 2019, Харків). С. 163–164.

38. Кметь О.Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетаму на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету. *Матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині"* (27 листопада 2019, Чернівці). С. 79–80.

39. Кметь О.Г. Оцінка впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. *Матеріали 101-ї підсумкової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський*

державний медичний університет» (10, 12, 17 лютого 2020, Чернівці). С. 390–391.

40. Кметь О.Г. Експериментальна оцінка впливу еналаприлу на антиоксидантний захист та системи оксиду азоту головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології"*. (27-28 лютого 2020, Харків). С. 77–78.

41. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020"* (5-6 березня 2020, Запоріжжя). С. 30–31.

42. Кметь О.Г. Особливості впливу карбацетаму на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції "Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів"* (12-13 березня 2020, Харків). С. 311–312.

43. Кметь О.Г. Роль модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму при когнітивних порушеннях у щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера. *Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України* (13-15 травня 2020, Одеса). С. 102–103.

44. Кметь О.Г. Вивчення впливу карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов індукованого цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи. *Матеріали XII науково-практичної INTERNET-конференції "Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку"* (22 травня 2020, Харків). С. 173–174.

45. Кметь О.Г. Дослідження особливостей впливу карбацетаму на стан мітохондрій головного мозку за умов скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера. *Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з*

міжнародною участю "Галицькі читання" (29-30 жовтня 2020, Тернопіль). С. 54.

46. Кметь О.Г. Мітохондріальна дисфункція та оксидативні порушення головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації: дія еналаприлу. *Матеріали III науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»* (19 листопада 2020, Харків). С. 121–122.

47. Кметь О.Г. Фармакологічна корекція карбацетамом когнітивних порушень при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали 102-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету* (8, 10, 15 лютого 2021, Чернівці). С. 379.

48. Кметь О.Г. Особливості впливу еналаприлу на функціональний стан мітохондрій кори головного мозку щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)»* (4-5 березня 2021, Харків). С. 31–32.

49. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на глутатіоновий ланцюг антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку. *Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»* (11-12 березня 2021, Харків). С. 438–440.

50. Кметь О.Г. Фармакотерапія еналаприлом експериментальної нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу у щурів. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини»* (15-16 квітня 2021, Чернівці). С. 67–68.

51. Кметь О.Г. Терапевтична корекція карбацетамом когнітивних порушень у щурів з експериментальною скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Матеріали XIII науково-практичної INTERNET-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (21 травня 2021, Харків). С. 144–146.

52. Кметь О.Г. Пероксидне окиснення білків та ліпідів кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та під впливом еналаприлу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021, Київ). С. 64–65.*

53. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. *Матеріали 103-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. (7, 9, 14 лютого 2022, Чернівці). С. 400–401.*

54. Кметь О.Г. Процеси фібринолізу та протеолізу кори головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу та вплив на них карбацетаму. *Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (27-29 квітня 2022, Тернопіль). С. 46–48.*

55. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на протеоліз/фібриноліз гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (19 травня 2022, Харків). С. 179–181.*

56. Кметь О.Г. Фармакологічна модуляція ГАМК-рецепторів головного мозку щурів карбацетамом при експериментальній нейродегенерації. *Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (22 червня 2022, Чернівці). С. 71–73.*

Додаток Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (1-2 березня 2018, Харків);
(*Кметь О.Г., Філінець Н.Д., Кметь Т.І. Моделювання цукрового діабету 2 типу для експериментальних досліджень*).

Форма участі – заочна.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринні та неврологічні захворювання: проблеми коморбідності» (13-14 вересня 2018, Чернівці);

(*Кметь О.Г. Коригувальний вплив карбацетаму на когнітивні розлади за умов експериментального цукрового діабету*).

Форма участі – стендова доповідь.

3. VII Пленум Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція, присвячені 110-річчю з дня народження проф. М.Н. Зайка «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики» (11-12 жовтня 2018, Полтава);

(*Кметь О.Г., Філінець Н.Д. Експериментальні моделі хвороби Альцгеймера для оцінки ефективності патогенетичної корекції*).

Форма участі – заочна.

4. II всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (11–12 жовтня 2018, Дніпро);

(*Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на гістоморфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа при експериментальній хворобі Альцгеймера*).

Форма участі – заочна.

5. I науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (18 жовтня 2018, Харків);

(Кметь О.Г. Функціонування системи антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов уведення карбацетаму при нейродегенерації).

Форма участі – заочна.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Ендокринна патологія у віковому аспекті" (22-23 листопада 2018, Харків);

(Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на систему антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу).

Форма участі – заочна.

7. 100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (11, 13, 18 лютого 2019, Чернівці);

(Кметь О.Г. Стан системи оксиду азоту гіпокампа щурів із експериментальною нейродегенерацією при застосуванні карбацетаму).

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

8. 73-я науково-практична конференція студентів-медиків і молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні проблеми сучасної медицини". (16-17 травня 2019, Самарканд);

(Skorobogach A.I., Kmet O.G. Pharmacological correction of carbacetam of cognitive disorders during experimental neurodegeneration).

Форма участі – заочна.

9. Міжнародна науково-практична конференція "Читання Підвисоцького" (21-22 травня 2019, Одеса);

(Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонового ланцюга гіпокампа щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера при застосуванні еналаприлу).

Форма участі – заочна.

10. XX-ий з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка (27-28 травня 2019, Київ);

(Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на показники системи оксиду азоту в корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією).

Форма участі – заочна.

11. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю. «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (20-25 червня 2019, Чернівці);

(Кметь О.Г. Корегувальний вплив еналаприлу на когнітивні порушення при експериментальній нейродегенерації, змодельованій цукровим діабетом 2 типу).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

12. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині" (24-25 жовтня 2019, Дніпро);

(Кметь О.Г. Морфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу під впливом карбацетаму).

Форма участі – заочна.

13. П'ята науково-практична конференція "Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування", присвячена пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова О.П. (22-23 жовтня 2019, Київ);

(Кметь О.Г. Експериментальне вивчення антиамнестичної дії карбацетаму – потенційного нейропротектора).

Форма участі – заочна.

14. II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (21 листопада 2019, Харків);

(Кметь О.Г. Стан функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом та вплив на неї карбацетаму).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

15. IX з'їзд ендокринологів України (19-22 листопада 2019, Харків);

(Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонової системи головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу після корекції карбацетамом).

Форма участі – заочна.

16. Науково-практична інтернет-конференція "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині" (27 листопада 2019, Чернівці);

(Кметь О.Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетаму на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

17. 101-а підсумкова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (10, 12, 17 лютого 2020, Чернівці);

(Кметь О.Г. Оцінка впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

18. Науково-практична конференція "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології". (27-28 лютого 2020, Харків);

(Кметь О.Г. Експериментальна оцінка впливу еналаприлу на антиоксидантний захист та системи оксиду азоту головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу).

Форма участі – заочна.

19. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020" (5-6 березня 2020, Запоріжжя);

(Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

20. IV Міжнародна науково-практична конференція "Ліки -людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів" (12-13 березня 2020, Харків);

(Кметь О.Г. Особливості впливу карбацетаму на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

21. VIII Національний конгрес патофізіологів України (13-15 травня 2020, Одеса);

(Кметь О.Г. Роль модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму при когнітивних порушеннях у щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера).

Форма участі – заочна.

22. XII науково-практична INTERNET-конференція "Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку" (22 травня 2020, Харків);

(Кметь О.Г. Вивчення впливу карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов індукованого цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

23. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Галицькі читання" (29-30 жовтня 2020, Тернопіль);

(Кметь О.Г. Дослідження особливостей впливу карбацетаму на стан мітохондрій головного мозку за умов скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера).

Форма участі – заочна.

24. III науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (19 листопада 2020, Харків);

(Кметь О.Г. Мітохондріальна дисфункція та оксидативні порушення головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації: дія еналаприлу).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

25. 102-а науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (8, 10, 15 лютого 2021, Чернівці);

(Кметь О.Г. Фармакологічна корекція карбацетамом когнітивних порушень при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

26. Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (4-5 березня 2021, Харків);

(Кметь О.Г. Особливості впливу еналаприлу на функціональний стан мітохондрій кори головного мозку щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу).

Форма участі – заочна.

27. V Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12 березня 2021, Харків);

(Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на глутатіоновий ланцюг антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

28. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021, Чернівці);

(Кметь О.Г. Фармакотерапія еналаприлом експериментальної нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу у щурів).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

29. XIII науково-практична INTERNET-конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (21 травня 2021, Харків);

(Кметь О.Г. Терапевтична корекція карбацетамом когнітивних порушень у щурів з експериментальною скополамін-індукованою нейродегенерацією).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

30. Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021, Київ);

(Кметь О.Г. Пероксидне окиснення білків та ліпідів кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та під впливом еналаприлу).

Форма участі – заочна.

31. 103-я науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. (7, 9, 14 лютого 2022, Чернівці);

(Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації).

Форма участі – доповідь на пленарному та секційному засіданнях.

32. Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (27-29 квітня 2022, Тернопіль);

(Кметь О.Г. Процеси фібринолізу та протеолізу кори головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу та вплив на них карбацетаму).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

33. IV науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (19 травня 2022, Харків);

(Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на протеоліз/фібриноліз гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу).

Форма участі – доповідь на секційному засіданні.

34 II науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (22 червня 2022, Чернівці);

(Кметь О.Г. Фармакологічна модуляція ГАМК-рецепторів головного мозку щурів карбацетамом при експериментальній нейродегенерації.)

Форма участі – заочна.

Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

професор С.В. Земков

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи О.Г. Кметь на тему «Експериментальна оцінка нейропротективних властивостей модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем в умовах церебральної нейродегенерації» у науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Нейропротекторні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму». Антиоксидантна та мітопротективна здатність, а також і антиамнестичний ефект карбацетаму визначають істотну роль ГАМК рецепторів у патогенезі нейродегенерації та в механізмах нейропротекції.

2. Ким запропоновано: доцентом кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, 58001, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Кметь О.Г.

3. Джерела інформації:

1. Kmet O.G. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, T.I. Hrachova, Y.M. Vepruk // Проблеми ендокринної патології. – 2019. N. 4. – С. 52-59.

2. Kmet O.G. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of enalapril on them // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepruk, K.V. Vlasova // Wiedemosti Lekarski. - 2020, Vol. 73, N10. P. 2014-2019.

3. Kmet O.G. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepruk // Medical Science. – 2020, Vol. 24, N 104. P. 2089-2095.

4. Kmet O.G. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, N.Y. Andriychuk, K.V. Vlasova, D.M. Tymkul // Pol Merkur Lekarski. – 2021, Vol. XLIX, N 290. P. 391-393.

5. Kmet O.G. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2021, Vol. 28, N. 2. – P. 126-130.

4. Де та коли впроваджено: на кафедрі патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

5. Форма впровадження: в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з теми «Патофізіологія центральної нервової системи».

6. Результати впровадження: використання результатів досліджень Кметь О.Г. дозволяє розширити патогенетичні аспекти нейродегенеративних процесів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Протокол засідання кафедри патологічної фізіології № 10 від «17» січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження,
професор кафедри патофізіології
д.мед.н., професор

С. В. Зябліцев



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

професор О.Г. Шульгай
науково-педагогічної роботи
національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
професор А.Г. ШУЛЬГАЙ
03 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи О.Г. Кметь на тему «Експериментальна оцінка нейропротективних властивостей модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем в умовах церебральної нейродегенерації» у науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Нейропротекторні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму». Антиоксидантна та мітопротективна здатність, а також і антиамнестичний ефект карбацетаму визначають істотну роль ГАМК рецепторів у патогенезі нейродегенерації та в механізмах нейропротекції.

2. Ким запропоновано: доцентом кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, 58001, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Кметь О.Г.

3. Джерела інформації:

1. Kmet O.G. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, T.I. Hrachova, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Проблеми ендокринної патології. – 2019. N. 4. – С. 52-59.

2. Kmet O.G. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of enalapril on them // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Wiedemosti Lekarski. - 2020. Vol. 73, N10. P. 2014-2019.

3. Kmet O.G. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk // Medical Science. – 2020, Vol. 24, N 104. P. 2089-2095.

4. Kmet O.G. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, N.Y. Andriychuk, K.V. Vlasova, D.M. Tymkul // Pol Merkur Lekarski. – 2021, Vol. XLIX, N 290. P. 391–393.

5. Kmet O.G. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2021, Vol. 28, N. 2. – P. 126-130.

4. Де та коли впроваджено: на кафедрі фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

5. Форма впровадження: в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з теми «Патофізіологія центральної нервової системи».

6. Результати впровадження: використання результатів досліджень Кметь О.Г. у педагогічний процес дозволяє розширити патогенетичні аспекти нейродегенеративних процесів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Протокол засідання кафедри патологічної фізіології № 3 від 24 березня 2022р.

Завідувач кафедри фармакології
з клінічною фармакологією
д.мед.н., професор

О.М. ОЛЕЩУК

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету

доцент І.В. Геруца

2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи О.Г. Кметь на тему «Експериментальна оцінка нейропротективних властивостей модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем в умовах церебральної нейродегенерації» у науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Нейропротекторні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму». Антиоксидантна та мітопротективна здатність, а також і антиамнестичний ефект карбацетаму визначають істотну роль ГАМК рецепторів у патогенезі нейродегенерації та в механізмах нейропротекції.

2. Ким запропоновано: доцентом кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, 58001, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Кметь О.Г.

3. Джерела інформації:

1. Kmet O.G. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, T.I. Hrachova, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Проблеми ендокринної патології. – 2019. N. 4. – С. 52-59.

2. Kmet O.G. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of enalapril on them // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Wiedemosti Lekarski. - 2020, Vol. 73, N10. P. 2014-2019.

3. Kmet O.G. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk // Medical Science. – 2020, Vol. 24, N 104. P. 2089-2095.

4. Kmet O.G. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, N.Y. Andriychuk, K.V. Vlasova, D.M. Tymkul // Pol Merkur Lekarski. – 2021, Vol. XLIX, N 290. P. 391–393.

5. Kmet O.G. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2021, Vol. 28, N. 2. – P. 126-130.

4. Де та коли впроваджено: на кафедрі патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

5. Форма впровадження: в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з теми «Патофізіологія центральної нервової системи».

6. Результати впровадження: використання результатів досліджень Кметь О.Г. у педагогічний процес дозволяє розширити патогенетичні аспекти нейродегенеративних процесів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Протокол засідання кафедри патологічної фізіології № 14 від 15.04. 2022р.

Завідувач кафедри патологічної фізіології
д.мед.н., професор

І.О. Роговий

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
доктор фізико-математичних наук, професор
Олександр СЛИВКА
04 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи О.Г. Кметь на тему «Експериментальна оцінка
нейропротективних властивостей модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової
систем в умовах церебральної нейродегенерації»
у науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Нейропротекторні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму». Антиоксидантна та мітопротективна здатність, а також і антиамнестичний ефект карбацетаму визначають істотну роль ГАМК рецепторів у патогенезі нейродегенерації та в механізмах нейропротекції.

2. Ким запропоновано: доцентом кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, 58001, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Кметь О.Г.

3. Джерела інформації:

1. Kmet O.G. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, T.I. Hrachova, Y.M. Vepruk, K.V. Vlasova // Проблеми ендокринної патології. – 2019. N. 4. – С. 52-59.

2. Kmet O.G. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of enalapril on them // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepruk, K.V. Vlasova // Wiedemosti Lekarski. - 2020, Vol. 73, N10, P. 2014-2019.

3. Kmet O.G. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepruk // Medical Science. – 2020, Vol. 24, N 104, P. 2089-2095.

4. Kmet O.G. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, N.Y. Andriychuk, K.V. Vlasova, D.M. Tymkul // Pol Merkur Lekarski. – 2021, Vol. XLIX, N 290, P. 391-393.

5. Kmet O.G. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2021, Vol. 28, N. 2. – P. 126-130.

4. Де та коли впроваджено: на кафедрі біохімії та фармакології ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

5. Форма впровадження: в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з теми «Фармакологія центральної нервової системи».

6. Результати впровадження: використання результатів досліджень Кметь О.Г. у педагогічний процес дозволяє розширити патогенетичні аспекти нейродегенеративних процесів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Протокол засідання кафедри біохімії та фармакології № 9 від 18 квітня 2022р.

Завідувачка кафедри біохімії та фармакології
к.мед.н., доцент

Лариса РОСТОКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Т.в.о. Першого проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

доц. І.І. Солонинко
05 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи О.Г. Кметь на тему «Експериментальна оцінка нейропротективних властивостей модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем в умовах церебральної нейродегенерації» у науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Нейропротекторні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму». Антиоксидантна та мітопротективна здатність, а також і антиамнестичний ефект карбацетаму визначають істотну роль ГАМК рецепторів у патогенезі нейродегенерації та в механізмах нейропротекції.

2. Ким запропоновано: доцентом кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, 58001, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Кметь О.Г.

3. Джерела інформації:

1. Kmet O.G. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, T.I. Hrachova, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Проблеми ендокринної патології. – 2019. N. 4. – С. 52-59.

2. Kmet O.G. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of enalapril on them // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Wiedemosti Lekarski. - 2020, Vol. 73, N10. P. 2014-2019.

3. Kmet O.G. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk // Medical Science. – 2020, Vol. 24, N 104. P. 2089-2095.

4. Kmet O.G. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, N.Y. Andriychuk, K.V. Vlasova, D.M. Tymkul // Pol Merkur Lekarski. – 2021, Vol. XLIX, N 290. P. 391–393.

5. Kmet O.G. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2021, Vol. 28, N. 2. – P. 126-130.

4. Де та коли впроваджено: на кафедрі фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Форма впровадження: в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з теми « Фармакологія центральної нервової системи».

6. Результати впровадження: використання результатів досліджень Кметь О.Г. у педагогічний процес дозволяє розширити патогенетичні аспекти нейродегенеративних процесів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Протокол засідання кафедри фармакології № 10 від 19 квітня 2022р.

Завідувач кафедри фармакології
д.мед.н., професор

О.Р. Пінякко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор закладу вищої освіти
з наукової роботи Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
професор ЗВО

Олег ВЛАСЕНКО
04 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи О.Г. Кметь на тему «Експериментальна оцінка
нейропротективних властивостей модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової
систем в умовах церебральної нейродегенерації»
у науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Нейропротекторні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму». Антиоксидантна та мітопротективна здатність, а також і антиамнестичний ефект карбацетаму визначають істотну роль ГАМК рецепторів у патогенезі нейродегенерації та в механізмах нейропротекції.

2. Ким запропоновано: доцентом кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, 58001, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Кметь О.Г.

3. Джерела інформації:

1. Kmet O.G. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, T.I. Hrachova, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Проблеми ендокринної патології. – 2019. N. 4. – С. 52-59.

2. Kmet O.G. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of enalapril on them // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Wiedemosti Lekarski. - 2020, Vol. 73, N10. P. 2014-2019.

3. Kmet O.G. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk // Medical Science. – 2020, Vol. 24, N 104. P. 2089-2095.

4. Kmet O.G. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, N.Y. Andriychuk, K.V. Vlasova, D.M. Tymkul // Pol Merkur Lekarski. – 2021, Vol. XLIX, N 290. P. 391–393.

5. Kmet O.G. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2021, Vol. 28, N. 2. – P. 126-130.

4. Де та коли впроваджено: на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

5. Форма впровадження: в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з теми «Фармакологія центральної нервової системи».

6. Результати впровадження: використання результатів досліджень Кметь О.Г. у педагогічний процес дозволяє розширити уявлення про роль модуляторів ГАМК-ергічної системи у патогенезі нейродегенерації та в механізмах медикаментозної нейропротекції.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Протокол засідання кафедри фармакології № 17 від 25 квітня 2022 р.

Завідувачка кафедри фармакології
д.мед.н., професорка

Наталія ВОЛОЩУК



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи О.Г. Кметь на тему «Експериментальна оцінка
нейропротективних властивостей модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової
систем в умовах церебральної нейродегенерації»
у науково-педагогічний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Нейропротекторні властивості модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму». Антиоксидантна та мітопротективна здатність, а також і антиамнестичний ефект карбацетаму визначають істотну роль ГАМК рецепторів у патогенезі нейродегенерації та в механізмах нейропротекції.

2. Ким запропоновано: доцентом кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, 58001, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Кметь О.Г.

3. Джерела інформації:

1. Kmet O.G. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, T.I. Hrachova, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Проблеми ендокринної патології. – 2019. N. 4. – С. 52-59.

2. Kmet O.G. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of enalapril on them // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk, K.V. Vlasova // Wiedemosti Lekarski. - 2020, Vol. 73, N10. P. 2014-2019.

3. Kmet O.G. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters on the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, Y.M. Vepriuk // Medical Science. – 2020, Vol. 24, N 104. P. 2089-2095.

4. Kmet O.G. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet, N.D. Filipets, T.I. Kmet, N.Y. Andriychuk, K.V. Vlasova, D.M. Tymkul // Pol Merkur Lekarski. – 2021, Vol. XLIX, N 290. P. 391–393.

5. Kmet O.G. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus // O.G. Kmet // Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. – 2021, Vol. 28, N. 2. – P. 126-130.

4. Де та коли впроваджено: на кафедрі експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з теми «Фармакологія центральної нервової системи».

6. Результати впровадження: використання результатів досліджень Кметь О.Г. у педагогічний процес дозволяє розширити патогенетичні аспекти нейродегенеративних процесів.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Протокол засідання кафедри патологічної фізіології № 17 від 27.04.2022р.

Завідувач кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною імунологією
та алергологією,
д.мед.н., доцент

Р.В. Луценко