



УДК 616.831-005.4-036.1-085.21.035.1-021.272]092

І. Ф. Беленічев¹, А. В. Демченко^{1,2}

Порівняльне оцінювання ефективності дії сучасних нейропротекторів в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку

¹Запорізький державний медичний університет,²Університетська клініка Запорізького державного медичного університету**Ключові слова:** ішемія мозку, цитидин-5'-дифосфохолін, кортексин, тіоцетам.

Своєчасний фармакологічний вплив на патологічні зміни при церебральній ішемії є актуальним завданням сучасної неврології. З метою вивчення нейропротективних властивостей цитиколіну, кортексину, тіоцетаму та їхнього впливу на когнітивні функції в умовах моделюваної хронічної ішемії мозку здійснили експериментальне дослідження на 75 білих щурах із використанням біохімічних, імуноферментних, фармакологічних і статистичних методів. Результати дослідження засвідчили здатність цитиколіну, кортексину та тіоцетаму позитивно впливати на молекулярно-біохімічні зміни в корі головного мозку ішемізованих тварин, що проявилось підвищенням активності глутатіон-залежних ферментів, відновленням рівноваги тиол-дисульфідної системи, зменшенням вмісту нітротирозину. Відзначили також поліпшення когнітивних функцій в експериментальних тварин.

Сравнительная оценка эффективности действия современных нейропротекторов в условиях экспериментальной хронической ишемии мозга

І. Ф. Беленічев, А. В. Демченко

Своевременное фармакологическое воздействие на патологические изменения при церебральной ишемии является актуальной задачей современной неврологии. С целью изучения нейропротекторных свойств цитиколина, кортексина, тиоцетама и их влияния на когнитивные функции в условиях моделированной хронической ишемии мозга проведено экспериментальное исследование на 75 белых крысах с использованием биохимических, иммуноферментных, фармакологических и статистических методов. Результаты исследования доказали способность цитиколина, кортексина и тиоцетама положительно влиять на молекулярно-биохимические изменения в коре головного мозга ишемизированных животных, что проявилось повышением активности глутатион-зависимых ферментов, восстановлением равновесия тиол-дисульфидной системы, уменьшением содержания нитротирозина. Отмечено также улучшение когнитивных функций у экспериментальных животных.

Ключевые слова: ишемия мозга, цитидин-5'-дифосфохолин, кортексин, тиоцетам.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №2 (89). – С. 37–41

Comparative assessment of the effectiveness of modern neuroprotectors in conditions of experimental chronic cerebral ischemia

I. F. Belenichev, A. V. Demchenko

Modern pharmacological influence on the pathological changes in cerebral ischemia is actual task of the modern neurology.

Aim. To make a comparative assessment of the effectiveness of modern neuroprotectors in conditions of experimental chronic cerebral ischemia.

Methods and results. Experimental study of the neuroprotective effects of the citicoline, cortexin and tiocetam on the cognitive functions on the model of the chronic cerebral ischemia was conducted on 75 white rats. Biochemical, immunoassay, pharmacological, statistical methods were used.

Conclusion. Obtained results showed citicoline, cortexin and tiocetam ability to positively influence on the molecular-biochemical changes in the brain cortex with ischemia. This resulted in the glutathione-dependent enzymes activity increase, recover of the thiol-disulfide system balance, nitrotyrosine concentration decrease, improvement of the cognitive function in the experimental animals.

Key words: Brain Ischemia, Cytidine-5'-diphosphate-choline, Cortexin, Tiocetam.

Zaporozhye medical journal 2015; №2 (89): 37–41

Для науковців усього світу актуальним є вивчення молекулярно-біохімічних аспектів розвитку церебральної ішемії з розробкою ефективного фармакологічного впливу на різні ланки патогенезу ішемії головного мозку. За сучасними уявленнями, нейродеструкція ішемічного генезу супроводжується розвитком складних патобіохімічних реакцій у нейроні, зокрема енергетичного дисметаболізму, трансміттерного аутокоїдозу, формуванням стійкої мітохондріальної дисфункції, гіперпродукцією активних форм кисню та оксиду азоту (NO) [2]. У цьому аспекті важливим є вивчення стану антиоксидантної системи, у функціонуванні якої провідну роль відіграють низькомолекулярні та високомолекулярні тиолові сполуки. Ключовим клітинним анти-

оксидантом є глутатіон, який має найважливіше значення для життєдіяльності клітин та організму загалом [9]. При інгібуванні глутатіон-залежних ферментів (глутатіонредуктази і глутатіонтрансферази) в умовах ішемії відбувається окислювальна модифікація низькомолекулярних тиолів, утворення гомоцистеїну і, як наслідок, порушення транспорту оксиду азоту з утворенням його цитотоксичних дериватів, які ще більше підсилюють окислення тиолів. Наявність у нейроні досить активної тиольної антиоксидантної системи, яка здатна регулювати транспорт оксиду азоту, забезпечує стійкість клітини до нітрозуючого стресу – найбільш раннього нейро-деструктивного механізму в умовах ішемії [8].

Вивчення патобіохімічних механізмів, які індукуються



ішемією/гіпоксією головного мозку та є основою вторинного ураження речовини головного мозку з розвитком когнітивного та неврологічного дефіцитів, має не тільки теоретичний інтерес, але й практичне значення, визначаючи нові напрями профілактики та патогенетичної терапії ішемічних уражень головного мозку.

Впровадження у практику нових високоефективних фармакологічних препаратів, що діють на різні ланки патогенезу ішемії мозку й оптимізують церебральний метаболізм, дає можливість зупинити прогресування цереброваскулярного захворювання. Сьогодні дуже актуальним є застосування нейропротекторів, які характеризуються антиоксидантними, протиішемічними та ноотропними властивостями [1,2].

Серед нейропротекторів, що активують холінергічну трансмісію, відзначають препарат цитиколін, який відомий також як цитидин-5'-дифосфохолін (ЦДФ-холін) і становить мононуклеотид, котрий складається з рибози, цитозину, пірофосфату і холіну. Цитиколін є донором холіну при біосинтезі ацетилхоліну та збільшує його вивільнення у холінергічних нервових закінченнях, що сприяє поліпшенню уваги, навчання та пам'яті. Крім рецепторного цитиколіну властивий метаболітотропний механізм ноотропної та нейропротективної дій, що підсилює швидкість регенерації пошкодженої клітинної оболонки та мітохондріальних мембран, сприяючи підтриманню клітинної цілісності та біоенергетичної ємності. Цитиколін знижує вміст фосфоліпаз, запобігаючи апоптотичній і некротичній загибелі нейронів; стабілізує ліпідні рафти, які несуть глутаматні транспортні білки, прискорюючи видалення ексайтотоксичного нейромедіатора глутамата з синаптичної щілини; підсилює синтез фосфоліпідів і репарацію нейронів; зменшує тяжкість апоптозу й дегенерації нейронів гіпокампу, а також поліпшує пам'ять в експериментальних тварин [7].

Відкриття нейротрофічних пептидних факторів спонукало дослідників до формування нової стратегії фармакотерапії – пептидергічної, або нейротрофічної терапії захворювань центральної нервової системи. До препаратів цієї групи належить кортексин, який є комплексом L-амінокислот і поліпептидів масою від 1 до 10 кДа і виділений з кори головного мозку телят. Кортексин містить мікроелементи, які відіграють головну роль у житті нейронів, формуванні механізмів нейропротекції та підтримуванні активності більше ніж 1000 внутрішньоклітинних білків і ферментів, що регулюють процеси клітинної динаміки й апоптозу. Вплив кортексину на функціонально-біохімічний стан центральної нервової системи здійснюється як шляхом відновлення балансу між збудливими (аспартат, глутамін, глутамінова кислота) і гальмівними (ГАМК, серин, гліцин) амінокислотами-нейромедіаторами, так і завдяки впливу мінеральних речовин на активність ферментів, що регулюють апоптоз, антиоксидантну систему та функціональний стан дофамінових, ацетилхолінових нейрорецепторів [1,5].

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали доцільність застосування комплексного препарату з фіксованою комбінацією тіотриазоліну й пірацетаму (тіоцетам). Особливу зацікавленість викликають відомості про

дію препарату при моделюванні ішемії головного мозку: встановили зниження кількості змінених внаслідок ішемії нейронів, зменшення проявів периваскулярного та перичелюлярного набряків, зменшення кількості капілярів, які спалися (провідний патогенетичний фактор запобігання загибелі нейронів). Тіоцетам значно активував проліферацію клітин глії та їхню функцію, викликав посилення сателлітозу, що стало головним чинником забезпечення життєдіяльності нейронів при ішемічних ушкодженнях головного мозку будь-якої етіології [2]. Тіоцетам гальмує активність вільнорадикальних реакцій в ішемізованому мозку, достовірно знижуючи накопичення біотоксичних продуктів (альдегідів, кетонів), а отже обмежує їхню нейродеструктивну дію на нейрони [2,3].

Актуальним вважаємо вивчення властивостей фармакологічного впливу нейропротективних препаратів з різними механізмами дії на патологічні зміни при хронічній ішемії мозку (ХІМ).

Мета роботи

Вивчити нейропротективну дію цитиколіну, кортексину й тіоцетаму в умовах модельованої хронічної ішемії мозку у білих щурів та обґрунтувати доцільність їх застосування при церебральній ішемії з когнітивним дефіцитом.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на білих щурах обох статей масою 180–200 г. Тварин отримали з розплідника Державної установи «Інститут фармакології і токсикології АМН України» (м. Київ). Усі експериментальні процедури здійснювали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях».

Оскільки мета роботи полягала в оцінюванні активності антиоксидантних ферментів глутатіонового ланцюга тіолдисульфідної системи за результатами дії нейропротекторів цитиколіну, кортексину та тіоцетаму в умовах церебральної ішемії, нам були потрібні моделі експериментальної патології головного мозку, які відповідали клінічним ситуаціям при ХІМ. Для цього виконували незворотну двобічну перев'язку загальних сонних артерій експериментальним тваринам, що призводило до відповідного неврологічного дефіциту, когнітивних порушень і біохімічних змін тканини головного мозку [6]. Псевдооперованим тваринам розрізали й ушивали шкіру.

Експеримент виконали в експериментальній операційній після кварцювання та обробки антисептиками при температурі 19–20°C. Враховуючи високу смертність, яка характерна для цієї експериментальної моделі, оперували таку кількість щурів, щоб на 21 добу в кожній групі було по 15 тварин.

Препарати щурам вводили внутрішньочеревно один раз на добу, починаючи з першого дня відразу після перев'язки загальних сонних артерій, протягом 21 доби. Тварин поділили на 5 експериментальних груп:

- тварини з ХІМ, які отримували цитиколін у дозі 250 мг/кг (n=15);
- тварини з ХІМ, які отримували кортексин у дозі 0,5 мг/кг (n=15);
- тварини з ХІМ, які отримували тіоцетам у дозі 250 мг/кг (n=15);



- тварини з ХІМ, які отримували фізіологічний розчин у дозі 2 мл/кг протягом 21 доби (n=15);
- псевдооперовані тварини (n=15).

Тварин всіх груп виводили з експерименту на 21 добу спостереження під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг).

Досліджували показники глутатионового ланцюга тіол-дисульфідної системи: активність глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонпероксидази (ГПО), а також концентрацію відновленого глутатіону, відновлених (SH)-груп тіолів [6]. Активність ферментів і вміст тіолів розраховували на 1 г білка. Для біохімічних досліджень використовували гомогенат тканини головного мозку, який витягнули на холоді. За допомогою гомогенізатора Silent Crusher S фірми Heidolph тканину головного мозку подрібнювали у 0,25 М сахарозному буфері. Вміст білка визначали прямою спектрофотометрією при $\lambda=280$ нм [10]. Також визначали концентрацію маркера нітрозуючого стресу – нітротирозину – в цитозольній фракції гомогенату кори головного мозку твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISAKit (Cat. № НК 501-02) фірми NycultBiotech.

Наприкінці спостереження (на 20 добу відновного періоду після експериментального порушення мозкового кровообігу) тварин навчали умовному рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) за стандартною методикою [4], а через 24 години здійснювали тестування виробленого рефлексу. Про ступінь запам'ятовування електрошоку тваринами судили за різницею латентних періодів переходу їх у темну камеру при виробленні УРПУ і при тестуванні збереження рефлексу.

Результати дослідження опрацювали із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також «Microsoft Excel 2010».

Використали U-критерій Манна – Уїтні. Результати наведені у виді медіани значень та 25–75% міжквартильного інтервалу – Ме (Q1-Q3). Попарне порівняння показників двох зв'язаних вибірок виконали за допомогою парного непараметричного T-критерію Вілкоксона ($p<0,05$).

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили, що модельована ХІМ у експериментальних тварин призводить до зниження активності антиоксидантних ферментів глутатионового ланцюга тіол-дисульфідної системи, вмісту відновленого глутатіону та відновлених SH-груп тіолів (табл. 1,2).

Визначено зниження активності ферментів глутатионового ланцюга: ГТ – на 48,3%, ГР – на 71,1%, ГПО – на 79,2%. Виявили збільшення в 3,4 раза кількості нейротоксичного маркера нітрозуючого стресу – нітротирозину – в порівнянні з показниками групи інтактних тварин (табл. 2). Ці зміни свідчать про наявність оксидантного та нітрозуючого стресів у корі головного мозку білих щурів з модельованою ХІМ.

Протягом експериментальних досліджень виявили, що призначення цитиколіну, кортексину та тіоцетаму призвело до підвищення активності антиоксидантних ферментів ГР, ГПО та ГТ (табл. 1). Найбільш активним препаратом виявився кортексин, який підвищував активність ГР у 2,4 раза, ГТ – у 1,7 раза, ГПО – втричі. Після курсового застосування цитиколіну, кортексину та тіоцетаму відзначили суттєве ($p<0,0001$) зниження вмісту нітротирозину – в 2,1; 2,5 та 2,2 раза відповідно.

Відзначили позитивний вплив препаратів, які вивчили, на компоненти глутатионового ланцюга тіол-дисульфідної системи, зокрема збільшилась кількість SH-групи й відновленого глутатіону. Дія всіх препаратів була односпрямованою, однак з перевагою активності кортексину.

Таблиця 1

Активність ферментів глутатионового ланцюга тіол-дисульфідної системи у корі головного мозку білих щурів із модельованою ХІМ

Групи тварин	Показники		
	ГР мкмоль/(хв*г білка)	ГПО ммоль/(хв*г білка)	ГТ мкмоль/(хв*г білка)
ХІМ + цитиколін, 250 мг/кг (n=15)	8,53 (5,64-9,87)*	2,41 (1,72-3,72)*	8,05 (6,48-9,55)*
ХІМ + кортексин, 0,5 мг/кг (n=15)	10,28 (9,48-12,31)*	3,93 (2,38-4,72)*	9,06 (8,18-11,97)*
ХІМ + тіоцетам, 250 мг/кг (n=15)	8,04 (6,39-10,05)*	2,60 (2,16-3,11)*	8,52 (7,38-10,64)*
ХІМ (контроль) (n=15)	4,29 (3,30-5,36) †	1,26 (0,77-1,74) †	5,64 (4,39-6,44) †
Псевдооперовані (інтакт) (n=15)	14,85 (11,54-18,88)	6,06 (4,38-8,01)	10,91 (10,06-13,61)

Примітки: * – $p<0,0001$ щодо групи тварин із ХІМ; † – $p<0,0001$ щодо групи псевдооперованих тварин (інтакт).

Таблиця 2

Показники тіол-дисульфідної системи та нітротирозину у корі головного мозку білих щурів із модельованою ХІМ

Групи тварин	Показники, одиниці вимірювання		
	SH-група, мкмоль/г білка	Глутатіон відновлений, мкмоль/г білка	Нітротирозин, ммоль/г білка
ХІМ + цитиколін, 250 мг/кг (n=15)	15,39 (13,54-16,86)*	1,03 (0,87-1,14)*	11,41 (9,79-12,97)*
ХІМ + кортексин, 0,5 мг/кг (n=15)	21,47 (18,39-24,89)*	2,81 (2,46-3,12)*	9,56 (8,07-11,88)*
ХІМ + тіоцетам, 250 мг/кг (n=15)	18,73 (17,62-21,46)*	2,45 (2,34-3,09)*	10,78 (9,28-11,72)*
ХІМ (контроль) (n=15)	6,46 (4,72-8,00) †	0,68 (0,56-0,74) †	23,56 (17,77-31,67) †
Псевдооперовані (інтакт) (n=15)	29,85 (27,17-35,79)	3,91 (3,72-4,15)	7,02 (5,81-8,22)

Примітки: * – $p<0,0001$ щодо групи тварин із ХІМ; † – $p<0,0001$ щодо групи псевдооперованих тварин (інтакт).



Результати дослідження виявили найбільш ефективний препарат щодо відновлення тіол-дисульфідної рівноваги та показників нітрозуючого стресу – кортексин, який мав суттєвіший вплив на підвищення активності глутатіон-залежних ферментів і вміст відновлених інтермедіатів тіол-дисульфідної системи, а також знижував рівень нітротирозину.

У контрольній групі тварин з експериментальною ХІМ внаслідок ішемічного ураження мозкової тканини спостерігали розвиток когнітивного дефіциту – латентний час заходження тварин у темний відсік за тестом УРПУ зменшився на 92,2% ($p < 0,001$) в порівнянні з інтактною групою псевдооперованих тварин.

Після нейропротективної терапії тіоцетамом, цитиколіном і кортексином (рис. 1) виявили збільшення часу латентного періоду на 60,0%, 82,0% та вдвічі відповідно ($p < 0,001$), що свідчило про поліпшення когнітивних функцій і процесу запам'ятовування в експериментальних тварин.

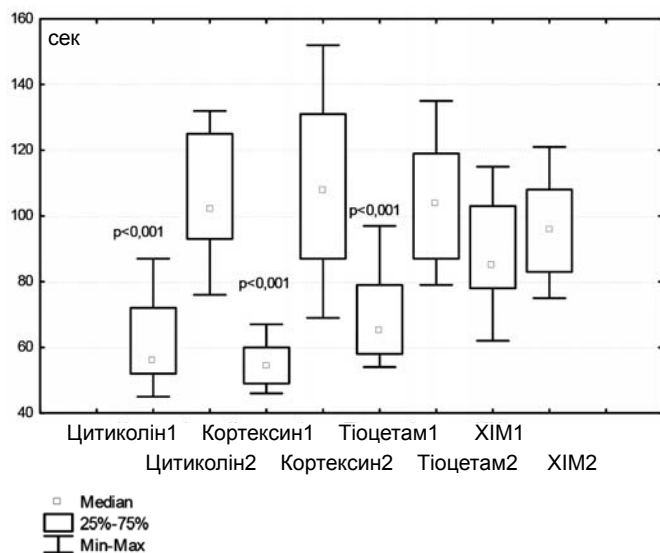


Рис. 1. Динаміка латентного часу заходження тварин у темний відсік за тестом УРПУ після дії нейропротекторів.

Примітки: 1 – результат навчання за тестом УРПУ; 2 – результат тестування через 24 години.

Відомо, що кортексин гальмує пероксидацію мембранних фосфоліпідів та активність ліпоксигенази в каскаді арахідонової кислоти, блокує продукцію активних форм кисню, інгібує індукцибельну NO-синтазу і захищає клітину від дії пероксинітриду (цитотоксичного деривату NO).

Фармакологічна дія тіоцетаму пов'язана з наявністю в його складі 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацету, що є специфічним скавджером цитотоксичних дериватів оксиду азоту.

Список літератури

1. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / Д.Ю. Бархатов, Н.А. Глотова, Р.Н. Коновалов и др. // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – №7(45). – С. 37–42.
2. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник. – Донецк : Заславский, 2009. – 261 с.

Тіоцетам сприяє підвищенню біодоступності оксиду азоту, захищаючи його від активних форм кисню та запобігаючи утворенню пероксинітриду і його маркера в нервовій тканині – нітротирозину.

Цитиколін має мультимодальну дію: сприяє відновленню пошкоджених вільних радикалів, інгібує дію фосфоліпази, перешкоджаючи утворенню вільних радикалів, запобігає загибелі клітин завдяки впливу на механізм апоптозу, є джерелом холіну, збільшує синтез ацетилхоліну, а також стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів.

Отже, експериментальний нейропротективний вплив на модельовану ХІМ у білих щурів сприяв зниженню інтенсивності оксидантного та нітрозуючого стресів у корі головного мозку. Однак ступінь вираженості впливу на виявлені зміни у кожній групі тварин був різним і залежав від застосованого препарату. Найбільш суттєвий вплив щодо відновлення тіол-дисульфідної рівноваги у нейроні та покращення когнітивних функцій у експериментальних тварин спостерігали при введенні кортексину.

Доведена нейропротективна дія кожного з препаратів, які дослідили, дає можливість для їх широкого використання у схемах лікування ХІМ.

Висновки

Модельована ХІМ у білих щурів призводить до розвитку оксидантного та нітрозуючого стресів, що проявлялося зниженням активності антиоксидантних ферментів глутатіонового ланцюга та вмісту відновлених інтермедіатів тіол-дисульфідної системи, підвищенням вмісту нітротирозину в корі головного мозку.

Застосування цитиколіну, кортексину та тіоцетаму в експериментальних тварин з модельованою ХІМ призводило до зниження інтенсивності процесів оксидантного та нітрозуючого стресів, що свідчило про патогенетично спрямований вплив препаратів на гальмування головних предикторів вторинного ураження головного мозку. За ступенем виразності антиоксидантної дії препарати можна розмістити у такому порядку: цитиколін → тіоцетам → кортексин.

У результаті дослідження нейропротективної дії цитиколіну, кортексину та тіоцетаму виявили покращення процесів запам'ятовування у білих щурів. За ступенем ноотропної дії препарати можна розмістити у такому порядку: тіоцетам → цитиколін → кортексин.

Патогенетичне обґрунтування доцільності застосування нейропротективних препаратів для запобігання вторинному ураженню мозкової тканини й розвитку когнітивних порушень дає можливість оптимізувати терапевтичну стратегію при ХІМ.

3. Тиоцетам в комплексной терапии хронической ишемии мозга / В.И. Боброва, Ю.М. Колесник, И.Ф. Беленичев, А.В. Демченко // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12. – №5. – С. 130–135.
4. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 527 с.
5. Маджидова Е.Н. Эффективность кортексина в коррекции



- когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга / Ё.Н. Маджидова, Д.Д. Усманова // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – №4(50). – С. 48–50.
6. Чекман И.С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И.С. Чекман, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2010. – 81 с.
 7. Adibhafla R.M. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-Choline) insfrokeandofther CNS disorders / R.M. Adibhafla, J.F. Hatcher // *Neurochemical Research*. – 2005. – №30. – P. 15–23.
 8. Dhar-Mascareño M. Hypoxia-reoxygenation induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C / M. Dhar-Mascareño, J.M. Carcamo, D.W. Golde // *Free Radic Biol Med*. – 2005. – №38. – P. 1311–1322.
 9. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease / H. Liu, H. Wang, S. Shenvi et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. – 2004. – Vol. 1019. – P. 346–349.
 10. Protein measurement with the folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – №193. – P. 265–275.
- References**
1. Barkhatov, D. Yu., Glotova, N. A., Konovalov, R. N., Fedin, P. A., Gur'ev, M. N., & Tanashyan M. M. (2011). E'ffektivnost' nejroprotekcii u bol'nykh s khronicheskimi cerebrovaskulyarnymi zaboлевaniyami [Efficiency of neuroprotection among patients with chronic cerebral vascular diseases]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, 7(45), 37–42. [in Ukrainian].
 2. Byelenichev, I. F., Chernij, V. I., & Kolesnik, Yu. M. (2009). *Racionalnaya nejroprotekcija [Rational neuroprotection]*. Doneck: Zaslavskij. [in Ukrainian].
 3. Bobrova, V. I., Kolesnik, Yu. M., Belenichev, I. F., & Demchenko, A. V. (2010). Tiocetam v kompleksnoj terapii khronicheskoy ishemii mozga [Tiocetam in complex therapy of chronic brain ischemia]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 12(5), 130–135. [in Ukrainian].
 4. Buresh, Ya., Bureshova, O., & H'yuston, D. (1991). *Metodiki i osnovnye e'ksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Methods and principle experiments of studing brain and behaviour]*. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].
 5. Madzhidova, Yo. N., & Usmanova, D. D. (2012). E'ffektivnost' korteksina v korrekcii kognitivnykh rasstrojstv u pacientov s khronicheskoy ishemiej mozga [Efficiency of cortexin in cognitive diseases correction among patients with chronic cerebral ischemia]. *Mizhnarodnyj nevrolohichnyj zhurnal*, 4(50), 48–50. [in Ukrainian].
 6. Chekman, I. S., Gubskij, Yu. I., & Belenichev, I. F. (2010). *Doklinicheskoe izuchenie specificheskoy aktivnosti potencial'nykh nejroprotektivnykh preparatov [Pre-clinical studying of potential neuroprotecor medicines specific activity]*. Kyiv: GFC MZ Ukrainy. [in Ukrainian].
 7. Adibhafla, R. M., & Hatcher, J. F. (2005). Citidine 5-diphosphocholine (CDP-Choline) insfrokeandofther CNS disorders. *Neurochemical Research*, 30, 15–23.
 8. Dhar-Mascareño, M., Carcamo, J. M., & Golde, D. W. (2005). Hypoxia-reoxygenation induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C. *Free Radic Biol Med*, 38, 1311–1322.
 9. Liu, H., Wang, H., Shenvi, S., Hagen, T. M., & Liu, R. M. (2004). Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 1019, 346–349. doi: 10.1196/annals.1297.059.
 10. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall R.J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193, 265–275.

Відомості про авторів:

Беленичев І.Ф., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет.

Демченко А.В., к. мед. н., асистент каф. сімейної медицини, кардіології і терапії ФПО, Запорізький державний медичний університет, заступник директора, Університетська клініка Запорізького державного медичного університету, E-mail: alina.dem@mail.ru.

Сведения об авторах:

Беленичев И.Ф., д. мед. н., профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет.

Демченко А.В., к. мед. н., ассистент каф. семейной медицины, кардиологии и терапии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, зам. директора, Университетская клиника Запорожского государственного медицинского университета, E-mail: alina.dem@mail.ru.

Information about author:

Belenichev I.F., MD, PhD, DSci, professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University.

Demchenko A.V., MD, PhD, Assistant of the Department of Family Medicine, Cardiology and Therapy of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Deputy Director, University Clinic of Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: alina.dem@mail.ru.

Поступила в редакцию 03.03.2015 г.