

УДК: 616.89-085.214

М.В. ХАЙТОВИЧ, д. мед. н., професор

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

ГАМК_B-ергічна нейропротекція: клінічне застосування

Резюме

Когнітивні порушення зустрічаються при різноманітній патології і часто є наслідком гіпо-сично-ішемічних, травматичних, інфекційних та інших уражень центральної нервової системи, суттєво порушуючи якість життя пацієнтів та членів їх родин. Тому ноотропні засоби (ноотропи прямої дії та нейропротектори) набули широкого використання в клінічній практиці.

У статті на прикладі препарату Ноофен розглянуто механізми нейропротекторної дії лікарських засобів, які впливають на ГАМК_B-рецептори. При цьому пригнічуються потенціал-залежні Ca²⁺-канали та обмежується глутаматна ексайтотоксичність, активуються K⁺-канали і формується повільна довготривала модуляція синаптичного інгібування, забезпечуються цитопротекторні властивості аутофагії. Ноофен також розширює мозкові судини, позитивно впливає на холінергічну та опіатну системи, а за рахунок того, що містить β-фенілетиламін, забезпечує психостимулюючу та антиастенічну дію.

Клінічні дослідження довели анксиолітичні властивості Ноофену, тому препарат показаний, в першу чергу, при поєднанні когнітивної дисфункції з підвищеною тривожністю.

Ключові слова: нейропротекція, ГАМК_B-рецептори, Ноофен

Когнітивні порушення досить часто відмічаються у пацієнтів з різною патологією. Загальновідомо, що мозок людини, становлячи не більше 2% від загальної маси тіла, утилізує близько чверті всього кисню, що споживається організмом. Тому клітини головного мозку є найменш стійкими до субстратно-кисневої недостатності в умовах стресу та гіпоксії.

Анти- та інтранатальні фактори, пов'язані з порушенням надходження кисню до мозку плода та новонародженої дитини (асфіксія в пологах, внутрішньочерепні крововиливи, гемолітична хвороба, сепсис, внутрішньоутробні інфекції, прийом вагітною жінкою лікарських препаратів, недоношеність тощо), призводять до патології мозку різного ступеня тяжкості, що проявляється неврологічними симптомами відразу після народження або через певний час. Навіть у пубертатний період частина неврологічних симптомів є наслідком недостатньо терапевтично компенсованої симптоматики перших годин і тижнів життя [12].

У більшості дітей, які перенесли черепно-мозкову травму (ЧМТ), нейроінфекції (менінгіт, енцефаліт), інфекції з токсичним ураженням мозку або операції із загальним наркозом, також формується різної тяжкості церебрастенічний синдром. Насамперед це проявляється послабленням уваги і супроводжується досить вираженим і тривалим зниженням психічної працездатності, особливо при будь-якому інтелектуальному навантаженні. Нерідко відмічається зниження пам'яті.

Затримка темпів розвитку функціональних систем мозку, що забезпечують реалізацію вищих психічних функцій (мовлення -

усного та письмового, уваги, пам'яті, сприйняття, програмування, регуляції, контролю тощо) призводить до того, що діти з нормальним рівнем інтелектуального розвитку не можуть успішно справлятися з об'ємом навчальних навантажень, освоювати шкільні навички. Так, у третини дітей, які перенесли струс головного мозку, у віддалений період відмічаються скарги на головний біль, підвищену втомлюваність, труднощі у шкільному навчанні [6].

Потрібно також враховувати, що під маскою препубертатних соматичних проявів (вегетативна дисфункція тощо) та когнітивних порушень може маскуватися депресія. Поширеність депресій у цьому віці сягає 30%, а середній вік їх виникнення наближається до 9 років [8]. Серед ознак депресії у дітей в пубертатному віці – когнітивні розлади зі специфічним порушенням інтелектуальної діяльності [1]. Постійні невдачі у навчанні викликають і закріплюють такі риси характеру, як невпевненість, тривожність, замкнутість, знижена самооцінка [6].

Когнітивні порушення є одним із провідних синдромів хронічної цереброваскулярної недостатності, що поширена серед дорослого населення, але у переважній більшості хворих вперше маніфестується у перед- та пубертатний період. Порушення когнітивних і асоціативних функцій в умовах церебральної патології мають перебіг на фоні структурних змін тканин мозку внаслідок пригнічення процесів біоенергетики, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, гіперпродукції активних форм кисню (АФК), зниження активності антиоксидантних систем, активації апоптозу. Пусковою ланкою загибелі нейронів є енергетичний дефіцит, який

ініціює глутамат-кальцієвий каскад, тобто вивільнення збуджуючих аміноацидєргічних нейротрансмітерів – аспартату і глутамату та внутрішньоклітинне накопичення іонів Ca^{2+} [2].

За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ноотропні препарати – це засоби, які здійснюють прямий активуючий вплив на навчання, поліпшуючи пам'ять і розумову діяльність, а також підвищують стійкість мозку до несприятливих впливів.

Серед механізмів дії ноотропних засобів є два основних: нейромедіаторний і метаболічний [13], їх застосовують з метою як фармакотерапії, так і фармакопрофілактики [3].

Виділяють два основних напрями фармакотерапевтичної нейропротекції: первинна (передбачає переривання реакцій глутамат-кальцієвого каскаду) та вторинна (блокада прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії, гальмування оксидативного стресу, нормалізація нейрометаболічних процесів, інгібування апоптозу, зменшення когнітивного дефіциту тощо) [13].

Умовно лікарські засоби ноотропної дії поділяють на ноотропи прямої дії («справжні» ноотропи, *cognitive enhancers*) та нейропротектори з ноотропною дією.

До першої групи відносяться пірролідоніві ноотропи (рацетами) з переважно метаболічною дією: пірацетам, фенілпірацетам, комбіновані рацетами (комбінований препарат пірацетаму та морфолінію-метил-триазоліл-тіоацетату, комбінований препарат гама-аміномасляної кислоти і пірацетаму); холінергічні речовини, які посилюють синтез ацетилхоліну і його викид (фосфатидилсерин, лецитин, цитиколін), агоністи холінергічних рецепторів (оксотреморин, бетанехол) та інгібітори ацетилхолінестерази (фізостигмін, галантамін тощо); нейропептиди і нейротрофічні церебропротектори: метіоніл-глутаміл-гістидил-фенілаланіл-проліл-гліцил-пролін; комплекс пептидів, що одержані з головного мозку свині, комплекс водорозчинних поліпептидних фракцій кори головного мозку худоби, комплекс активних нейропептидів, що отримані з мозку ембріонів великої рогатої худоби; модулятори глутаматєргічної системи: низькоафінні антагоністи поліамінового сайту NMDA-рецепторів і часткові агоністи AMPA рецепторів (мемантін, адемом), агоністи AMPA-рецепторів (нооглютіл), часткові агоністи AMPA-рецепторів, що підсилюють вивільнення норадреналіну, дофаміну (метилфенідат, донепезіл), коагоністи NMDA-рецепторів (гліцин), NMDA-міметики (глутамінова кислота); агоністи дофамінових рецепторів (пирибедил); агоністи ГАМК-рецепторів (баклофен) [13].

До групи нейропротекторів відносяться активатори метаболізму мозку (мельдонію дигідрат, ксантинові похідні пентоксифіліну); церебральні вазодилататори (вінкамін, вінпоцетин, ніцєрголін тощо), антагоністи кальцію (німодипін, циннаризин, флунаризин тощо); антиоксиданти етилметилгідроксипіридину сукцинат, тетраметилтетразабіциклооктандіон, α -токоферол-ацетат, морфоліній-метил-триазоліл-тіоацетат тощо); речовини, що впливають на систему ГАМК (гама-аміномасляна кислота, гопантєнова кислота, нікотиніл гама-аміномасляна кислота, амінофенілмасляна кислота, натрію оксibuтират); речовини різних груп (оротова кислота, женьшень, лимонник, гінкго білоба, елеутєрокок тощо) [13].

Відомо, що неврологічні функції зумовлені взаємодією процесів збудження і гальмування. Збудження в центральній нервовій

системі регулюється кількома медіаторами: ацетилхоліном, норадреналіном, серотоніном, у той час як гальмування – ГАМК.

Пригнічення глутаматної активності часто є недостатньо ефективним. Більш фізіологічним у фармакологічних розробках виявився інший шлях – активізація гальмівних систем мозку. ГАМК (*gamma-aminobutyric acid – GABA*) є інгібіторним нейромедіатором в мозку ссавців. Нейротрансмісія ГАМК зумовлює збільшення току хлору через постсинаптичну мембрану і її гіперполяризацію. Багато в чому ці дії врівноважують фізіологічні та токсичні дії глутамату. ГАМК опосередковує свою дію через два підтипи рецепторів – А і В. Рецептор ГАМК_A – це ліганд-керований хлорний канал, який виявляється у мозку та опосередковує швидку інгібіторну відповідь. ГАМК_B-рецептор (*GABA_BR*) пов'язаний з іншим інформаційним протеїном (*G-протеїном*) і зустрічається на нейронах і клітинах глії в межах і поза ЦНС [18].

Завдяки активації ГАМК_B-рецептора здійснюється регулювання декількох комплексних процесів нервової системи: інгібування адєнілатциклази; редукція агоніст-стимульованого синтезу інозитол-1,4,5-трифосфату; інгібування потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів, активація K^{+} -каналів. Ефекти стимуляції ГАМК_B-рецептора представлені на рисунку 1.

Локалізація ГАМК_B-рецепторів в окремому нейроні переважно за межами синаптичних структур є ознакою виконання інгібіторної ролі цими рецепторами лише при інтенсивному вивільненні ГАМК, коли вона дифундує за межі синаптичних щілин; це узгоджується з ефектами від призначення агоністів ГАМК_B-рецепторів – забезпечення механізмів довготривалої повільної модуляції синаптичного інгібування.

В пресинаптичних відділах передача ефекту з ГАМК_B-рецептора на адєнілатциклазу здійснюється комплексом *G*-білків, а саме субодинаціями *Gai* та *Gao*, в результаті зменшується рівень цАМФ в термінальному аксоні, що попереджує злиття везикул і спонтанне вивільнення нейротрансмітерів.

Вивільнення $\text{G}\beta\gamma$ пригнічує потенціалзалежні Ca^{2+} -канали (*VGCCs*) і внаслідок цього викликає інгібування Ca^{2+} -залежного вивільнення нейротрансмітерів. Крім цього, $\text{G}\beta\gamma$ прямо зв'язує *SNARE* (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) комплекс, який потрібен для злиття везикул, тим самим обмежує вивільнення нейротрансмітера внаслідок входу Ca^{2+} . ГАМК-опосередковане інгібування вивільнення нейромедіатора регулює процеси довгострокового потенціювання (*long-term potentiation – LTP*).

У постсинаптичному просторі випущений $\text{G}\beta\gamma$ відкриває дендритні *G*-протеїн активовані калієві канали (*G-protein-activated inwardly rectifying potassium channels – GIRKs*), збільшуючи кількість іонів K^{+} , що виходять з клітини. Це інгібує збудливість нейронів шляхом шунтування збуджуючих токів, генерації повільних гальмівних постсинаптичних потенціалів (*inhibitory postsynaptic potentials – IPSPs*) та інгібування потенціалів дії (*action potentials – AP*).

ГАМК-опосередковане інгібування адєнілатциклази зменшує діяльність протеїнкінази А (*protein kinase A – PKA*), тим самим полегшує *AKAP* (*A-kinase anchoring protein*) – залежне тонізуюче інгібування *TREK2* каналів.

Зниження через ГАМК_B-рецептори активності *PKA* інгібує Ca^{2+} проникність NMDA-глутаматних рецепторів, не торкаючи загальні

синаптичні токи через них. ГАМК_B-викликане пригнічення РКА діяльності також впливає на генну експресію.

Багато досліджень проведено для уточнення механізмів метаболіотропної дії препаратів, що впливають на ГАМК_B-рецептори. Доведено їх позитивний вплив на біоенергетику нейрона, продукти оксидативного стресу, обмеження глутаматної ексайтотоксичності, забезпечення цитопротекторної аутофагії.

Як відомо, в клітині консервативним процесом деградації є аутофагія, за допомогою аутофагії внутрішньоклітинні компоненти, у тому числі розчинні макромолекули (наприклад, нуклеїнові кислоти, білки, вуглеводи і ліпіди) та дисфункціональні органели (наприклад, мітохондрії, рибосоми, пероксисоми, ендоплазматичний ретикулум) розкладаються в лізосомах. Тобто, аутофагія забезпечує деградацію цитоплазматичних компонентів, тим самим сприяючи клітинному та тканинному гомеостазу. Існує як мінімум два різних типи аутофагії – мікро- і макроаутофагія. Перший тип –

аутофагія, опосередкована шаперонами (CMA, chaperone-mediated autophagy), дозволяє спрямувати в лізосому для знищення окремі білкові молекули. Другий тип аутофагії пов'язаний з утворенням мембранної структури – аутофагосоми – навколо тієї частини клітини, яку передбачається знищити. Цей процес організується складним комплексом за допомогою пов'язаного з аутофагією білка із сімейства ATG (autophagy related protein), один із них – LC3 є маркером початку аутофагії. Аутофагосоми при цьому поєднуються з лізосомами, утворюються аутолізосоми, де їх вміст розпадається, щоб у відповідь на вплив навколишнього середовища і клітинний стрес забезпечити клітини енергією для виживання.

Аутофагія є багатостадійним процесом і регулюється на декількох рівнях, в тому числі посттрансляційному для підтримки клітинного гомеостазу за участі датчика поживних речовин TOR [16].

Як показали останні дослідження, в механізмі нейропротективної дії ГАМК_B-ергічних препаратів відмічено регулюючий вплив

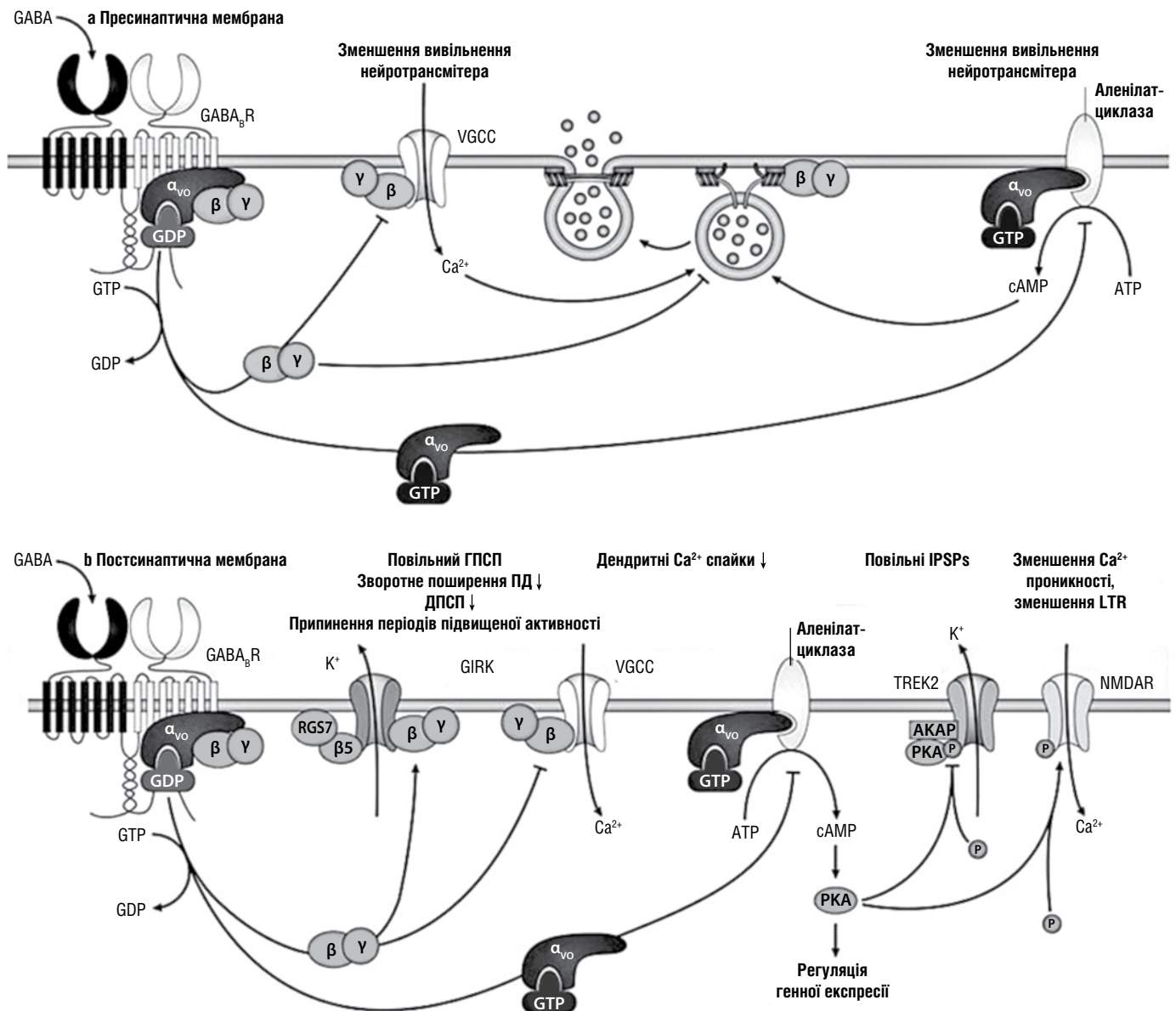


Рис. 1. Фізіологічна роль ГАМК_B-рецепторів [18]

на аутофагію, зокрема забезпечення цитопротекторних ефектів аутофагії (рис. 2) [17].

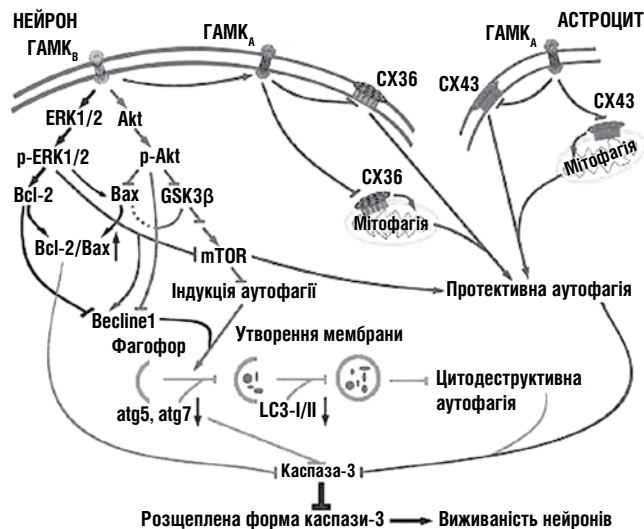


Рис. 2. Цитопротекторні механізми при активації ГАМК_B-рецепторів

Активация ГАМК_B-рецепторів може регулювати активність аутофагії. Можливі механізми: активация Akt викликає фосфорилування GSK-3β, що зумовлює активацию mTOR і суттєве зниження експресії Becl1n 1, частково інгібуючи цитодеструктивну аутофагію; фосфорилування Akt може попереджувати переміщення Bax до мітохондрії, що інгібуює вивільнення цитохрому c і може також пригнічувати цитодеструктивну аутофагію, яка також послаблює пошкодження нейронів внаслідок хронічної гіперперфузії. Активация ERK може підвищувати експресію Bcl-2, що зменшує цитодеструктивну аутофагію через зв'язок з Becl1n 1 і Bax; активация ГАМК_B-рецепторів може попереджувати збільшення експресії atg5 і atg7, що також пригнічує цитодеструктивну аутофагію і нейрональний апоптоз.

Індукція фосфорилування ERK1/2 може прискорити цитодеструктивну аутофагію через помірне підвищення експресії Becl1n 1; активация ГАМК_B-рецепторів покращує експресію альфа1 субодиниці ГАМК_A-рецептора в результаті зниження регуляції (вплив на астроцит) і CX36 (вплив на нейрон) поверхневої та митохондріальної експресії і посилення цитопротективної аутофагії. Двоспрямована регуляція ефектів ГАМК_B-рецепторів щодо активції аутофагії попереджує нейрональне пошкодження і когнітивні порушення, викликані хронічною церебральною гіперперфузією.

На основі ГАМК і модифікації її молекули отримано нові ефективні лікарські засоби: гамма-аміномасляна кислота (гаммалон), баклофен, ноофен (γ-аміно-β-фенілмасляної кислоти гідрохлорид). Їх застосування забезпечує нейропротекцію в умовах шкідливих факторів навколишнього середовища при інтенсивному стресі, ішемії.

На даний час встановлено, що система ГАМК головного мозку бере участь у регуляції кровообігу, при її активації спостерігається зниження артеріального тиску. ГАМК відіграє важливу роль в регуляції мозкового кровообігу. В стінках мозкових судин, особливо в гліальних артеріях, існує система синтезу і деградації ГАМК. При системному введенні амінокислоти спостерігається розширення мозкових судин, підвищується об'ємний кровоток та вміст кисню в клітинах мозку. Ці ефекти ГАМК пояснюються її прямою дією на мозкові судини [14].

Відомий функціональний синергізм ГАМК з холінергічною та опіатною системами. Через ГАМК-інтернейрони в підкіркових ядрах активация біосинтезу ацетилхоліну може істотно визначати клінічні ефекти ГАМК-препаратів. Опіатні рецептори, що забезпечують діяльність фізіологічної антиноцицептивної (протибольової) системи в підкіркових ядрах, значною мірою пов'язані анатомічно і функціонально з ГАМК-ергічними нейронами. Відповідно, активність ендогенних опіатів суттєво залежить від рівня активності ГАМК-ергічних процесів. ГАМК безпосередньо стимулює вивільнення метенкефалінів і їх біосинтез, а агоністи ГАМК в цілому стимулюють анагетичні ефекти екзогенно введених опіатів [14].

Інший компонент нейропротекторної дії ГАМК та її похідних в умовах ішемії головного мозку пов'язаний з інгібуванням синаптичного вивільнення глутамату і входу іонів Ca²⁺ в нейроцити, тобто пригніченням глутаматно-кальцієвого каскаду. Доведено, що застосування ГАМК та її агоністів при порушеннях церебральної гемодинаміки попереджає руйнівну дію продуктів ліпопероксидації, сприяє нормалізації якісного і кількісного складу фосфоліпідів, тим самим здійснює протективний вплив на мембранні структури нервової тканини. Встановлено також, що ГАМК-ергічні з'єднання стимулюють швидкість утилізації глюкози, крім цього, при церебральній ішемії сама ГАМК може виступати в ролі альтернативного субстрату в циклі трикарбонних кислот. Дані факти вказують на здатність ГАМК-позитивних з'єднань нівелювати явища енергодефіциту, викликаного порушенням доставки енергетичних субстратів в умовах неадекватної гемодинаміки. Наведені дані роблять очевидним протективний вплив ГАМК-ергічних сполук практично на всі ланки патогенезу ішемії головного мозку.

Особливе місце серед ГАМК_B-ергічних препаратів належить препарату Ноофен (γ-аміно-β-фенілмасляної кислоти гідрохлорид), який є унікальним як за фармакологічними властивостями, так і за можливостями застосування в клінічній практиці.

Ноофен (γ-аміно-β-фенілмасляної кислоти гідрохлорид) є природним метаболітом тканин мозку, гальмівним медіатором центральної нервової системи (цим пояснюється транквілізуюча та ноотропна вегетостабілізуюча, антигіпоксична та антиастенічна дія), а також містить β-фенілетиламін – природний моноамін, який підвищує вміст дофаміну і норадреналіну в мозку і забезпечує психостимулюючу та антиастенічну дію.

Експериментальні та клінічні дослідження довели, що Ноофен чинить профілактичний вплив при хронічному психоемоційному стресі [5], а також покращує окисне фосфорилування [9], модулює відповідь імунної системи [5, 7], покращує когнітивні функції [10, 15], мозкову гемодинаміку [4]. Під впливом Ноофену у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, активізуються психоемоційні та мнестичні функції (спостерігаються поліпшення загального самопочуття, підвищення загального фону настрою, активизация короточасної пам'яті, зменшення вираженості депресії, головного болю, слабкості, тривожності). При лівопівкульному інсульті Ноофен більш активно відновлює пам'ять та міжпівкульні взаємини, при правопівкульному – психоемоційну сферу та внутрішньопівкульну нейротрансмісію [11].

Ноофен поєднує якості нейропротектора і анксиолітика, тому особливо показаний у тих випадках, коли когнітивна дисфункція поєднується з астено-тривожними розладами у вигляді слабкості, підвищеної втомлюваності, вранішньої сонливості, вегетативної лабільності.

Авторами відмічено, що вже наприкінці першого – на початку другого тижня прийому Ноофену у школярів із вегетативною дисфункцією поліпшилося самопочуття, значно зменшився головний біль, підвищилася працездатність, зменшилася метеозалежність та прояви тривоги. Відмічено хороший антифобічний ефект. Встановлено підвищення моторних, сукцесивних та графомоторних функцій (останні збільшилися достовірно з 61 до 72%) [15].

Таким чином, ГАМК_B-ергічна нейропротекція, зокрема використання препарату Ноофен, є важливим напрямом в реабілітації дітей з когнітивною дисфункцією та тривожними розладами внаслідок перенесених гіпоксично-ішемічних, травматичних та інших пошкоджень центральної нервової системи, а також пацієнтів з хронічною цереброваскулярною недостатністю.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Антропов Ю.Ф. Невротическая депрессия у детей и подростков (клиника, типология, динамика и дифференцированная терапия) // Ю.Ф. Антропов. – М.: Медпрактика, 2001. – 151 с.
2. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Изд. дом «Заславский», 2009. – 261 с.
3. Бурчинский С.Г. Новые подходы к созданию комбинированных ноотропных средств: ожидания неврологов и клиническая практика [Электронный ресурс] // С.Г. Бурчинский // Украинский вестник психоневрологии. – 2006. – Том 14, вып. 3 (48). – С. 59–63. – Режим доступа: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>.
4. Влияние фенибута на церебральный кровоток дезадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики [Электронный ресурс] // В.А. Лиходеева, А.А. Славос, И.Б. Исупов, В.Б. Мандриков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Том 73, №8. – Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/527>.
5. ГАМК-ергическая система и препараты ГАМК в регуляции иммуногенеза [Электронный ресурс] // И.Н. Тюренков, М.А. Самотруева, Т.К. Серезникова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, №11. – С. 36–42. – Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/436>.
6. Заваденко Н.Н. Школьная дезадаптация в педиатрической практике [Электронный

Резюме

ГАМК_B-ергическая нейропротекция: клиническое применение

Н. В. Хайтович

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Когнитивные нарушения встречаются при различной патологии и часто являются следствием гипоксически-ишемических, травматических, инфекционных поражений центральной нервной системы, существенно нарушая качество жизни пациентов и членов их семей. Поэтому ноотропные средства (ноотропы) прямого действия и нейропротекторы) в настоящее время широко используются в клинической практике.

В статье на примере препарата Ноофен рассмотрены механизмы нейропротекторного действия лекарственных средств, влияющих на ГАМК_B-рецепторы. При этом происходит угнетение потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов и ограничивается глутаматная эксайтотоксичность, активизируются K⁺-каналы и формируется медленная длительная модуляция синаптического ингибирования, обеспечиваются цитопротекторные свойства аутофагии. Ноофен также расширяет мозговые сосуды, положительно влияет на холинергическую и опиатную системы, а за счет того, что препарат содержит β-фенилэтиламин, обеспечивается психостимулирующее и антиастеническое действие.

Клинические исследования продемонстрировали анксиолитические свойства Ноофена, поэтому препарат показан, в первую очередь, при сочетании когнитивной дисфункции с повышенной тревожностью.

Ключевые слова: нейропротекция, ГАМК_B-рецепторы, Ноофен

Статья надійшла в редакцію: 15.01.2016

Статья прошла рецензування: 01.02.2016

Статья принята до друку: 17.02.2016

- ресурс] // Н.Н. Заваденко // Лечащий врач. – 2005. – Т. 5, №1. – Режим доступа: <http://www.mrach.ru/2005/01/4531954/>.
7. Иммунокорегурующие свойства фенибута [Электронный ресурс] // М.А. Самотруева, А.М. Овчаренко, И.Г. Тюренков // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, №3 – С. 168–170. – Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/>.
8. Иовчук Н.М. «Дидактогенные» депрессии у детей [Текст] // Н.М. Иовчук, А.А. Северный // Проблемы диагностики, терапии и инструментальных исследований в детской психиатрии: материалы науч.-практ. конф. – Волгоград, 2007. – С. 170–175.
9. Коррекция дисфункции митохондрий ГАМК-ергическими средствами [Электронный ресурс] // В.Н. Перфилова и др. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2010. – №3. – С. 21–23.
10. Кучарков У.И. Эффективность Ноофена® при героиновой наркомании [Текст] // У.И. Кучарков, З.Ш. Ашуров, Ш.Х. Султанов // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2009. – №7/8. – С. 69–73.
11. Лукач О.И. Влияние ноофена на психоэмоциональную деятельность и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт [Электронный ресурс] // О.И. Лукач, В.В. Кузнецов // Украинский вестник психоневрологии. – 2003. – Том 11, вып. 2 (35). – С. 87–89. – Режим доступа: <http://olfa.ua/>.
12. Морозова Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга. Автореферат диссертации и автореферата по ВАК 14.01.11, д-р мед. наук. – Казань, 2012. – Режим доступа: <http://www.dissertat.com/>.
13. Ноотропы в комплексной терапии хронической ишемии мозга [Электронный ресурс] // И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, А.В. Демченко и др. // Наука та інновації. – 2014. – Т. 10, №4. – С. 61–75. – Режим доступа: <ftp://nas.gov.ua/>.
14. Фенибут и его цитрат в предупреждении психоневрологических нарушений, вызванных хроническим стрессом – лишением парадоксальной фазы сна [Электронный ресурс] // И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, Л.Е. Борождина и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №6. – С. 8–13. – Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/>.
15. Хайтович М.В. Порухення когнітивних функцій у дітей з вегетативними дисфункціями та їх корекція ноофеном [Электронный ресурс] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – №5. – С. 84–86. – Режим доступа: <http://olfa.ua/>.
16. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling [Electronic resource] // J. Lee, S. Giordano, J. Zhang // Biochem J. – 2012. – Vol. 441. – P. 523–540. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
17. Baclofen mediates neuroprotection on hippocampal CA1 pyramidal cells through the regulation of autophagy under chronic cerebral hypoperfusion. [Electronic resource] // L. Liu, C.J. Li, Y. Lu et al. // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 144–174. – doi: 10.1038/srep14474. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
18. Gassmann M. Regulation of neuronal GABA_B receptor functions by subunit composition // M. Gassmann, B. Bettler // Nature Reviews // Neuroscience. – 2012. – Vol. 13. – P. 380–394.

Summary

GABA_B-ergic neuroprotection: clinical application

M.V. Khaityovich

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

Cognitive impairment occurs in a variety of diseases and often is a result of hypoxic-ischemic, traumatic, infectious and other damage of the central nervous system, significantly impairing the quality of life of patients and their families. That is why nootropic agents (nootropics of direct action and neuroprotectors) are widely used in clinical practice.

On the example of Noofen, the article deals with neuroprotective mechanism of drugs that affect GABA_B receptors. At the same time the potential-dependent Ca²⁺-channels are inhibited, glutamate excitotoxicity is limited, K⁺-channels are activated and a long-term slow modulation of synaptic inhibition is formed, as well as cytoprotective properties of autophagy are provided. Noofen also widens brain vessels, positively affects cholinergic and opiate systems and by containing β-phenylethylamine, provides psychostimulant and antiasthenic action.

Clinical studies have shown anxiolytic properties of Noofen and the drug is administered especially when there is cognitive dysfunction accompanied by increased anxiety.

Key words: neuroprotection, GABA_B receptors, Noofen

Received: 15.01.2016

Reviewed: 01.02.2016

Published: 17.02.2016