

- гіпертонічної хвороби у чоловіків з різними генотипами рецептора ангіотензину II 1-го типу / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. - 2005. - № 4. - С. 171-177.
- Тихонова С.А. Полиморфизм генов рецептора ангиотензина II 1-го типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни / С.А. Тихонова // *УТЖ*. - 2008. - № 3. - С. 61-66.
- Целуйко В.И. Влияние I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни / В.И. Целуйко, О.В. Пелецкая // *Український кардіологічний журнал*. - 2008. - № 1. - С. 33-35.
- Целуйко В.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда / В.И. Целуйко, Е.И. Попова // *Серце і судини*. - 2008. - № 1. - С. 47-53.
- Шляхто Е.В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, О.М. Моисеева // *Терапевтический архив*. - 2004. - № 6. - С. 51-58.
- A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction susceptibility / X. Feng, B.S. Zheng, J.J. Shi [та ін.] // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. - 2012. - № 23. - P. 1-9.
- Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaïter [та ін.] // *Hypertension*. - 1994. - Vol. 24. - P. 63-69.
- Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro / D. Henrion, C. Amant, J. Benessiano [та ін.] // *J Vasc Res*. - 1998. - Vol. 35. - P. 356-362.
- Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study / K. Sugimoto, T. Katsuya, T. Ohkubo [та ін.] // *Hypertens. Res*. - 2004. - Vol. 27, № 8. - P. 551-556.
- Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor / X. Su, L. Lee, X. Li [та ін.] // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115(6). - P. 725-32.
- Deletion of angiotensin II type 1 receptor gene or scavenge of superoxide prevents chronic alcohol-induced aortic damage and remodeling / Y. Bai, Y. Tan, B. Wang [та ін.] // *J Cell Mol Med*. - 2012. - Vol. 16(10). - P. 2530-8.
- Genomic profiling of left and right ventricular hypertrophy in congenital heart disease / B.D. Kaufman, M. Desai, S. Reddy [та ін.] // *J Card Fail*. - 2008. - Vol. 14. - P. 760-767.
- Impact of maternal angiotensinogen M235T polymorphism and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure, protein excretion and fetal outcome in pregnancy / T. Pfaff, B. Stirnberg, A. Sohn [та ін.] // *J Hypertens*. - 2007. - Vol. 6. - P. 1255-1261.
- Lajemi M. Angiotensin II type 1 receptor 153 A/G and 1166 A/C gene polymorphism and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subject / M. Lajemi, C. Labat, S. Gautier // *Journal of Hypertension*. - 2001. - Vol. 19. - P. 407-413.
- New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde / O. Poirier, J.L. Georges, S. Ricard [та ін.] // *J Hypertens*. - 1998. - Vol. 10. - P. 1443-1447.
- Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type I receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury / L. Wu, M. Iwai, H. Nakagami [та ін.] // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 2716-2721.
- Sandberg K. Why can't a woman be more like a man? Is the angiotensin type 2 receptor to blame or to thank? / K. Sandberg, H. Ji // *Hypertension*. - 2008. - Vol. 10. - P. 1161 - 168.

Старжинская О.Л.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОЛОГИИ

Резюме. Обзор литературы посвящен вопросам генетики ключевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Приведены данные о результатах современных экспериментальных и клинических исследований диагностической и прогностической ценности определения структуры генов РААС в диагностике ряда заболеваний.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Starzhynska O.L.

POLYMORPHISMS OF GENES RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CARDIOLOGY

Summary. Review of the literature devoted to the genetics of the key components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). The data on the results of modern experimental and clinical studies of diagnostic and prognostic value of determining the structure of RAAS genes in the diagnosis of diseases.

Key words: gene polymorphism, the renin-angiotensin-aldosterone system.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2012 р.

© Свістільнік Т.В.

УДК: 616.89-002.7-053:616.831-001.3/4-08

Свістільнік Т.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ФЕНОМЕН ЕКСАЙТОТОКСИЧНОСТІ. МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ, ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ ПРИ ПАТОЛОГІЯХ ЦНС

Резюме. Проведено аналітичний огляд світової літератури, в якій висвітлюються погляди на механізми виникнення феномену ексайтотоксичності, а також його значення в розвитку нейронального пошкодження при гострих патологіях ЦНС. Розглянуто можливості впливу на феномен ексайтотоксичності при різних патологічних станах.

Ключові слова: феномен ексайтотоксичності, нейрональне пошкодження, лікування.

Вступ

Дослідження, проведені за останні роки, відкрили новий етап в розумінні основних механізмів смерті нейрону при патології центральної нервової системи (ЦНС). Встановлені загальні, стереотипні реакції нервової тканини на екзогенні та ендогенні патогенні фактори, які лежать в основі гострої церебральної ішемії і нейродегенеративних захворювань [Гусев и др., 1996].

Новим направленням у вивченні патогенезу виникнення нейрональної смерті на ранніх етапах розвитку неврологічних захворювань в тому числі нейроінфекцій є феномен ексайтотоксичності (ФЕ), який є найважливішим патогенетичним механізмом, що призводить до загибелі нервових клітин.

Феномен ексайтотоксичності

ФЕ пов'язаний з накопиченням в екстрацелюлярному просторі збуджуючих нейротрансмітерів - насамперед глутамату, який є основним збуджуючим нейротрансмітером в мозку людини. Виникнення внаслідок цього надмірної активації глутаматних рецепторів виникає складний каскад внутрішньоклітинних змін, насамперед надмірне входження в нейрони іонів кальцію з наступною активацією протеолітичних процесів, що лежать в основі пошкодження і смерті нейронів шляхом апоптозу або некрозу [Матвеев, 2004].

За даними досліджень, ФЕ відіграє ключову роль в нейрональному пошкодженні при значній кількості неврологічних захворювань, а саме: ішемічному інсульті [Гусев и др., 1996], множинному склерозі [Werner et al., 2004], черепно-мозковій травмі [Onose et al., 2011], нейродегенеративних захворюваннях (боковий амиотрофічний склероз, хвороба Альцгеймера та ін.) [Muresanu, 2007], перинатальній енцефалопатії [Degos et al., 2008], епілепсії [Mikati et al., 2006], менінгіті [Kolarova et al., 2003; Ma et al., 2003] та ін.

Концепція ексайтотоксичності з'явилась в 1969 році після публікацій J. W. Olney [Harukuni, Bhardwaj, 2006] і була сформована в 80-х роках ХХ століття [Беленичев и др., 2008]. Вона базувалась на виявленні тривалої деполаризації нейронів неокортексу при аплікації глутамату. Т. Hayashi описав загибель нейронів навколо вогнищ ін'єкції мононатрієвої солі глутамінової кислоти. Локальне ураження нейронів від токсичної дії збуджуючих нейромедіаторів отримало в подальшому назву "смерть від перезбудження", або "феномен ексайтотоксичності" (англ. "to excite" - збуджувати або "excitotoxicity" - токсичність, виникаюча при збудженні) [Матвеев, 2004; Labiche, Grotta, 2004].

Глутамат виділяється з пухирців в пресинаптичних терміналях по кальцій-залежному механізмі при участі кальцієвих каналів N і P/Q типу, які, мабуть, інтимно пов'язані з місцями прикріплення пухирців на мемб-

рані. Концентрація глутамату в пухирці складає ~ 100 ммоль/л. Виділення глутамату в синапсі контролюється багатьма рецепторами. Це не тільки метоботропні рецептори глутамату, але і М-, і Н- холінотропні, А₁-аденозинові, κ-опіоїдні, ГАМКВ, рецептори холецистокініну і нейропептиду Y [Meldrum, 2000].

В роботі глутаматергічного синапсу приймають участь також переносники (транспортери) глутамату, які регулюють концентрацію глутамату в синапсі (рис. 1) [Magistretti et al., 1999]. В ЦНС савців виявлено 5 переносників глутамату. Два з них експресуються переважно гліальними клітинами (гліальний переносник глутамату і аспартату - GLAST і гліальний переносник глутамату - GLT), а три інших - в нейронах (переносники збуджуючих амінокислот - EAAC1, EAAT4, EAAT5). Стосовно до ЦНС людини їх називають EAAT1-5, відповідно [Masson et al., 1999; Meldrum., 2000].

Астрогліальний EAAT2 (excitatory amino acid transporters), він же GLT1, є одним із п'яти високоафінних натрій-залежних переносників глутамату, який відповідає за 90 % транспорту всього глутамату [Клигуненко, Ємельянова, 2008]. Ці переносники натрійзалежні. Градієнт концентрацій Na⁺ і K⁺ є руховою силою цього транспорту. Зв'язування глутамату з цим переносником призводить до затухання збуджуючого постсинаптичного потенціалу [Masson et al., 1999].

Після вивільнення глутамату в синаптичну щілину, відбувається зв'язування його з рецепторами. В теперішній час виділено два типи глутаматергічних рецепторів - іонотропні і метаботропні [Афанасьев, 2006]. Метаботропні рецептори структурно не пов'язані з іонними каналами, вони керують метаболічними процесами в клітині через спеціальні сигнальні молекули-інформатори. Метаботропні рецептори глутамату були розділені на 3 класи з відповідними субодинаціями (Class I - mGluR1,5; Class II - mGluR2,3; Class III - mGluR4,6-8) по відмінностям фармакологічних властивостей [Meldrum, 2000]. Іонотропні рецептори з'єднані з іонними каналами і відкривають їх після активації відповідними молекулами. Виділяють три групи іонотропних рецепторів: NMDA (N-метил-D-аспартат) з відповідними субодинаціями (NR1; NR2A-NR2D; NR3A-NR3B), KA (каїнатні) з субодинаціями (GluR5-GluR7; KA1-KA2) і AMPA (α-аміно-3-гідроксі-5-етилізоксиазол-4-пропіонат) з субодинаціями (GluR1-GluR4), названих у відповідності з лігандами, що їх активують [Афанасьев., 2006; Kalia et al., 2008].

Рецептор NMDA (рис. 2) представляє собою цілий рецепторно-іонофорний комплекс і складається з двох NR1 і двох NR2 субодинаць, які є трансмембранними білками і формують разом іонний канал [Громова и др., 2010; Popescu et al., 2010]. Субодинаця NR2 містить 4

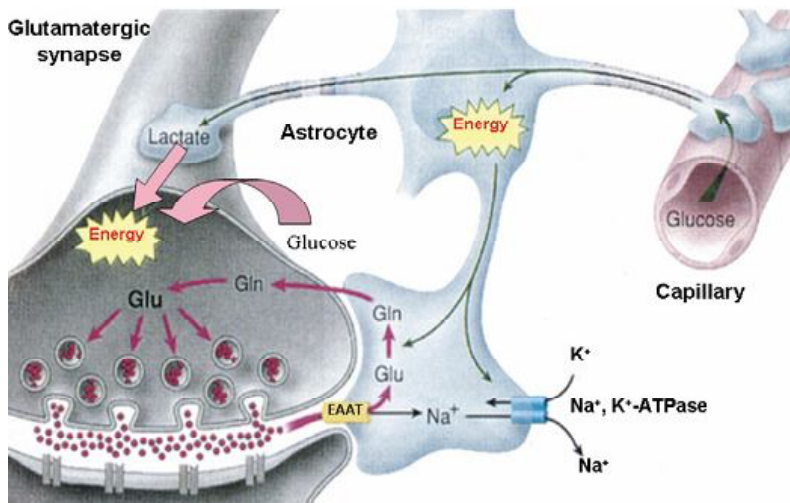


Рис. 1. Синаптична активність є асоційованою з метаболізмом глюкози (верхнє зображення). Після деполяризації глутамат, вивільнений в синаптичну щілину, регулює активність кальцієвих каналів на постсинаптичній мембрані, що є воротами притоку кальцію. Глутамат захоплюється астроцитами через специфічні транспортери - EAAT, які використовують електрохімічний градієнт Na^+ як пусковий фактор. Градієнт Na^+ підтримується активністю Na^+ , K^+ -АТФ-ази, яка видаляє натрій з клітин. Глутамат (Glu) перетворюється в глутамін (Gln) і далі, вивільнений астроцитами, захоплюється закінченнями нейронів, де за допомогою ензимів, конвертується знову в глутамат Glu (нижнє зображення). V_{cycle} - перехід глутамату в астроцитарний глутамін; V_{gln} - глутаміновий цикл [Magistretti et al., 1999].

різних ізоформи NR2A - NR2D [Kolarova et al., 2003; Vasudevan et al., 2011]. Крім того, рецептор NMDA включає в собі: сайт специфічного зв'язування глутамату (на NR2 субодиниці), регуляторний або коактивуючий сайт специфічного зв'язування гліцину (на NR1 субодиниці), алостеричні модуляторні сайти, розташовані на мембрані (поліаміновий) і в іонному каналі (сайти зв'язування фенциклідину, мемантину, двохвалентних катіонів і потенціалзалежна Mg^{2+} -зв'язуюча ділянка. Існують місця зв'язування інших активних речовин, таких як SNO - різновиди сполук NO, гістаміну, динорфіну і Zn^{2+} [Kalia et al., 2008; Vasudevan et al., 2011].

Відмінною особливістю NMDA-рецепторів є те, що вони блокуються іонами магнію по потенціал-залежному типу. Цей механізм працює при фізіологічних умовах, але послаблюється при зниженні потенціалу спокою. Інша специфічна риса NMDA-рецепторів полягає в тому, що для активації їм необхідний гліцин в якості коагоністу глутамату. Гліцин посилює відповідь рецептору, збільшуючи частоту відкривання каналу. При повній відсутності гліцину рецептор не активується глутаматом [Meldrum, 2000; Yang et al., 2010].

NMDA-рецептори - основні збуджуючі нейрорецептори, які регулюють електричну активність нейронів. Ці рецептори локалізуються також на поверхні епітелію мікросудин, які формують гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і приймають участь в регуляції функції мікросудин [Kalia et al., 2008]. Рядом робіт показано, що NMDA-ексайтотоксичність є основним механізмом, який запус-

кає каскад подальших патобіохімічних реакцій, що призводить до нейрональної смерті [Беленичев и др., 2008].

Розвиток ексайтотоксичності можна описати наступним чином. В неактивному нейроні NMDA-рецептори зв'язані з іонами магнію, через що їх спорідненість до медіаторів знижена. Однак, внаслідок деполяризації мембрани, яка виникає під дією збуджуючого потенціалу, комплекс розпадається і іони магнію відділяються від рецептору і здатність їх зв'язувати глутамат збільшується [Labiche, Grotta, 2004; Громова и др., 2010].

При нормальних умовах глутамат швидко вивільняється з синаптичної щілини через поглинання його навколишніми астроцитами через транспортери, що нормалізує нейронний рівень кальцію [Kalia et al., 2008]. При звичайному функціонуванні NMDA-рецептори приймають участь в таких функціях мозку, як пам'ять, навчання, поведінкові та інші реакції [Popescu et al., 2010].

Гостра ішемія зумовлює надлишкове вивільнення глутамату із аксональних терміналей внаслідок зниження його зворот-

нього внутрішньоклітинного захоплення транспортерами. Через порушення продукції АТФ виникає глутаматна ексайтотоксичність. Зв'язування глутамату з рецепторами NMDA призводить до "шокового" відкриття кальцієвих каналів, виникає масивне входження всередину нейронів іонів кальцію, що зумовлює Ca^{2+} -індуковану ексайтотоксичність. Іони Ca^{2+} призводять до активації протеаз, фосфоліпази А2, дія яких направлена на пошкодження клітинних структур, порушення окислювального фосфорилування, вивільнення арахідонової кислоти. При наявності надмірної кількості глутамату, протеїнкіназа СаМК-II гіперактивується і починає неспецифічне фосфорилування нейрональних білків, порушуючи тим самим регуляцію всіх клітинних мембран з наступною активацією апоптозу. Нервові клітини поглинають також іони натрію, зростає концентрація позитивних іонів усередині клітини, внаслідок чого змінюються електричні властивості нейронів. Через моновалентні іонні канали і осмотичним шляхом нейрони вбирають воду, виникає цитотоксичний набряк тканини мозку, порушуються механізми синаптичної передачі [Беленичев и др., 2009; Громова и др., 2010]. В цих умовах нейротоксичність NMDA-рецепторів може приводити до клітинної смерті - некрозу або апоптозу [Афанасьев, 2006; Клигуненко, Емельянова, 2008].

Максимальний ефект ексайтотоксичності виникає переважно в нейрональних дендритах і сомі та відносно менший в аксонах, глії, епендимі і ендотелію, можливо обумовлено різницею щільності розповсюджен-

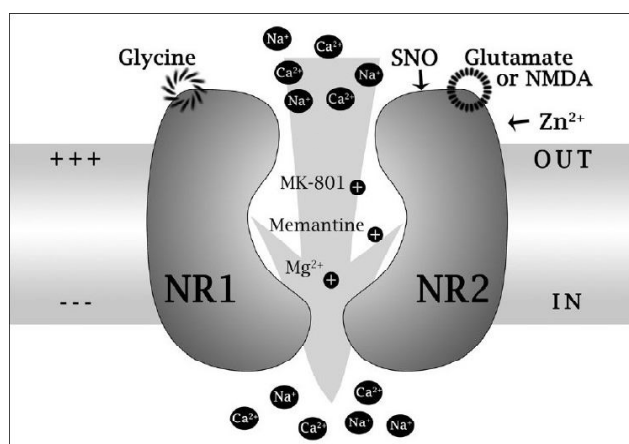


Рис. 2. Схема NMDA-рецептору [Vasudevan et al., 2011].

ня глутаматних рецепторів [Harukuni, Bhardwaj, 2006].

Феномену ексайтотоксичності відводиться значна роль в утворенні АФК. Так, в цих нейронах відбувається активація кальційзалежної нейрональної NO-синтази, що призводить до гіперпродукції оксиду азоту (NO) і, як наслідок, NO-радикалів. При взаємодії NO-радикалів і супероксидрадикалів утворюється агресивна молекула - пероксинітритрадикал (ONOO_o), який викликає пошкодження макромолекул [Беленичев и др., 2009; Harukuni Bhardwaj, 2006].

Деградація NMDA-рецепторів внаслідок процесів нейротоксичності, яка лежить в основі ішемічного пошкодження мозку, дозволяє судити про ступінь ураження церебральних судин. Уже на ранніх етапах ішемії емболічні процеси в дрібних мозкових судинах активують серинові протеази, які "ріжуть" мембранні "петлі" NMDA-рецепторів, розташованих на поверхні синаптичної мембрани. Утворені пептидні фрагменти рецептора (NR2-пептид) попадають в кровотік через пошкоджений ГЕБ і викликають реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR2-антитіл. На основі проведених молекулярних досліджень було запропоновано використовувати NR2-пептид і NR2-антитіла в якості маркерів ішемічного пошкодження ЦНС [Скоромец и др., 2009].

Слід відзначити, що досить несподіваними виявились факти, які вказують, що клітини імунної системи людини експресують ряд рецепторів, чутливих до нейромедіаторів, в тому числі до глутамату, що дозволяє їм сприймати інформацію від клітин нервової системи [Болдирев, 2005; Давидова, 2007]. В дослідженнях А. А. Болдирева [2005] при активації NMDA-рецепторів в лімфоцитах збільшувалась концентрація іонів кальцію і активних форм кисню (АФК) і, як наслідок, активувалась каспаза-3. Сумісна присутність NMDA і активатора метаботропних рецепторів L-AP4 викликало драматичний ефект на життєздатність клітинної популяції. Навіть після короткочасної інкубації з'являлась велика кількість мертвих клітин. Це призвело до висновку, що присутність іонотропних і метаботропних рецепторів глута-

мату на мембранах лімфоцитів робить їх чутливими до тих самих сигнальних молекул, які управляють активністю нейронів [Болдирев, 2005].

Вивчення ролі NMDA-рецепторів в роботі клітин імунної системи отримало цікаве продовження. Виявилось, що продукція γ -інтерферону (відповідаючого за взаємодію лімфоцитів з макрофагами) регулюється NMDA-рецепторами: активація NMDA-рецепторів пригнічує, а метаботропних рецепторів - активує його утворення Т-лімфоцитами людини. Ці результати прямо доказують, що глутамат в крові здатний регулювати активність клітинного імунітету [Болдирев, 2005].

Ключовим фактором, що запускає розвиток ФЕ, є гіпоксія і ішемія ЦНС. Декілька клінічних і експериментальних досліджень показали, що ішемія є важливим компонентом, який призводить до нейрональної смерті шляхом некрозу і апоптозу у хворих на менінгіт. Ключовими механізмами розвитку ішемії або гіпоксії при менінгіті є розвиток васкуліту, судинний спазм і обструкція мозкових судин, розповсюджений набряк мозку, погіршення мозкової ауторегуляції [van der Flier et al., 2003; Bifrare et al., 2003].

На моделях бактеріального менінгіту і удітей хворих на менінгіт було показано значне підвищення глутамату в лікворі під час розвитку захворювання [Spranger et al., 1996; Kolarova et al., 2003; Ma et al., 2003], і в залежності від його концентрації він міг викликати як апоптоз, так і некроз нейронів [Kolarova et al., 2003]. Крім того, концентрація глутамату корелювала з тяжкістю хвороби, низьким рівнем свідомості і виникненням неврологічного дефіциту [Spranger et al., 1996]. Цереброваскулярні ускладнення роблять значний внесок в пошкодження нейронів при менінгіті. Ішемія, яка виникає, в першу чергу призводить до ексайтотоксичності. Оскільки судинні зміни при менінгіті розтягуються на декілька днів, антагоністи NMDA рецепторів можуть призводити до зменшення нейронального пошкодження [Rothstein et al., 2005]. Так, в дослідженні S. L. Leib et al. [1996] кінуренінової кислоти і S. Y. Ko et al. [2003] дизоцелпіну як антагоністів NMDA рецепторів, було показано їх нейропротективний ефект при експериментальному менінгіті.

Експериментально було виявлено, що глутамат може використовуватись як основне джерело харчування і утворення енергії окрім глюкози і лактату і як попередник для синтезу антиоксиданта глутатіону менінгококом під час менінгококового менінгіту за рахунок наявності в бактерії ABC-типу L-Глутаматного транспортеру - GltT і таким чином сприяти прогресуванню інфекції і виживанню бактерії [Colicchio et al., 2009].

Отже, не виключено, що ексайтотоксичність, відіграє значну і можливо найпершу роль в розвитку нейронального пошкодження при менінгіті у дітей і тому потребує подальшого вивчення для більш широкого розуміння патогенезу розвитку нейрональної смерті при нейроінфекціях та її попередження шляхом викорис-

тання антагоністів NMDA-рецепторів.

Можливості впливу на розвиток феномену ексайтотоксичності

Перспективним направленням в лікуванні захворювань нервової системи є нейропротективна терапія. Нейропротекція - це комплекс механізмів, протидіючих пошкодуючим факторам [Muresanu, 2007].

Визначають первинну і вторинну нейропротекцію. Первинна нейропротекція перериває швидкі реакції глутамат-кальцієвого каскаду. Вторинна нейропротекція направлена на зменшення ступеня вираженості наслідків ішемії: блокаду прозапальних цитокінів, молекул адгезії, гальмування прооксидантних ферментів, посилення трофічного забезпечення, переривання апоптозу [Путилина, 2009].

Незважаючи на велику кількість робіт, на даному етапі не існує жодного нейропротективного засобу з абсолютно доказаною ефективністю при ішемії мозку. В якості нейропротекторів запропоновано велика кількість препаратів з різними механізмами дії. Ефективність більшості з них була продемонстрована в експерименті і не була доказана в клініці [Мельникова, 2007].

Проблема пошуку антагоністів NMDA-рецепторів є однією з найбільш актуальних в сучасній фармакології. На даний час клінічно ефективних антагоністів NMDA-рецепторів немає, залишається один шлях - неконкурентна блокада цих рецепторів [Афанасьев, 2006]. Тому проблема ефективної первинної нейропротекції залишається досить актуальною в клінічній практиці.

Антагоністи NMDA-рецепторів зменшують потік іонів Ca^{2+} в клітину через антагоністзалежні кальцієві канали. Розрізняють неконкурентні і конкурентні антагоністи NMDA-рецепторів. До перших відносять фенциклідин, кетамін, декстрометорфан, дексторфан, церестат, дизолцепін, ремацемід, магній, амантадин, які зв'язують фенциклідин-розпізнавальний сайт на NMDA-асоційованих каналах. Конкурентні антагоністи NMDA-рецепторів блокують глутамат-розпізнавальний рецепторний сайт. До них відноситься селтофел [Kalia et al., 2008; Labiche, Grotta, 2004].

Серед антагоністів NMDA-рецепторів найбільш вивчені антагоністи фенциклідинового сайту (дексторфан, церестат, дизолцепін). Використання цих препаратів в експерименті достовірно скорочувало розміри інфарктних змін при фокальній ішемії мозку, підвищувало виживаемість тварин. Однак клінічні дослідження цих препаратів були зупинені через грубі побічні ефекти (ністагм, катаплексія, локомоторні порушення, галюцинації та ін.) [Беленичев и др., 2008; Labiche, Grotta, 2004; Onose et al., 2011].

Експериментальне дослідження антагоністів глутаматного сайту NMDA-рецепторів селфотела в умовах моделювання ішемії мозку показало, що його призначення призводило до достовірного зменшення зони інфаркту і підвищенню виживаемості. Однак виявлені важкі побічні дії селфотела (ажитація, сплутаність свідомості, дихальні порушення) виявились основою для

припинення клінічних досліджень [Беленичев и др., 2008; Labiche, Grotta, 2004].

Перспективним вважалося застосування антагоністів глутаматних рецепторів та модуляторів азотноокислювальних шляхів, зокрема лубелузолу. Водночас численні клінічні дослідження не підтверджують їх позитивної дії при ішемічному інсульті.

Перспективними виявилися препарати - антагоністи гліцинового сайту, які по силі нейропротективної дії не поступалися фармакологічним стандартам і були більш безпечними ніж антагоністи NMDA-рецепторів. В теперешній час 2 препарати цієї групи (GV-150526Δ (gavestinel) і ACEA-1021) проходять клінічні дослідження.

Блокада активованих глутаматом рецепторів AMPA представляє іншу ціль і перспективи нейропротекції з деякими перевагами перед антагонізмом рецептору NMDA, включаючи потенційний захист і кіркової сірої речовини, і підкіркових ділянок білої речовини та скорочення вторинної активації NMDA-рецепторів і кальцієвих каналів. В одному дослідженні на тваринах антагоніст AMPA-рецепторів YM872 демонстрував зменшення об'єму інфаркту співставимий з антагоністами NMDA-рецепторів.

Таким чином, клінічні дослідження більшості сильних в експерименті нейропротекторів - антагоністів глутаматних рецепторів були припинені через грубі побічні дії, а використання менш токсичних антагоністів не завжди було ефективним, інші проходять дослідження.

Такі антагоністи NMDA-рецепторів як амантадин (який використовувався як противірусний засіб) для лікування екстрапірамідних захворювань, рилузол для лікування бокового аміотрофічного склерозу, фелбамат і ламотриджин для лікування епілепсії та мемантин для лікування деменції, на даний час ефективно використовуються у дорослих, але заборонені для використання у дітей через відсутність досліджень [Kalia et al., 2008; Degos et al., 2008].

Рилузол був створений у Франції в 80 роках прошлого століття для лікування хронічних нейродегенеративних захворювань. Відомо, що рилузол здатний впливати декількома механізмами на глутаматну токсичність. По-перше, рилузол блокує натрієві канали глутаматвмісних нейронів, внаслідок чого зменшує пресинаптичне вивільнення глутамату. По-друге, рилузол може блокувати активацію NMDA-рецептору попереджуючи входження іонів кальцію в канал. По-третє, рилузол блокує зворотне захоплення глутамату за рахунок підвищення активності транспортерів глутамату в глії. На даний час, рилузол, як єдиний ефективний засіб використовується в лікуванні бокового аміотрофічного склерозу [Kalia et al., 2008].

Фелбамат створювався як протисудомний засіб для лікування епілепсії. Результати нещодавніх досліджень свідчать, що фелбамат є не неконкурентним антагоністом сайту зв'язування гліцину, як вважалося до цього часу, а скоріше не конкурентним алостеричним інгібіто-

ром з помірною селективністю до рецепторів, які містять субодиницю NR2B, дія якого може бути також пов'язана з порою каналу рецептору. На даний час засіб ефективно використовується в лікуванні епілептичних припадків як у дорослих так і у дітей [Kalia et al., 2008].

Кетамін - є блокаторм відкритих каналів NMDA-рецептору. Активно використовується в клініці як засіб для дисоціативної анестезії. Результати досліджень свідчать, що кетамін може відігравати роль додаткового анальгетика використовуваного в субанестетичній дозі при різних больових синдромах. На даний час дослідження кетаміну продовжуються [Kalia et al., 2008].

Амантадин вперше з'явився на ринку в 60 роках прошлого століття як перший представник класу аміноадамтанів і як засіб для профлактики респіраторних інфекцій викликаємих вірусом грипу А, однак пізніше була відкрита властивість препарату впливати на екстрапірамідні симптоми у хворих на хворобу Паркінсона. Результати досліджень продемонстрували, що основний механізм дії амантадину пов'язаний з його властивостями антагоністу NMDA-рецептору, діючого як блокаторм відкритих каналів. В сучасній клінічній практиці амантадин ефективно використовується в лікуванні переважно екстрапірамідних захворювань [Muresanu, 2007; Kalia et al., 2008].

Мемантин як і амантадин є представником класу аміноадамтанів. Синтезований в 60 роках прошлого століття як потенціально гіпоглікемічний засіб. Однак як гіпоглікемічний засіб він виявився неефективний. В подальшому засіб почав використовуватися в лікуванні деменції. Мемантин - це антагоніст NMDA-рецептору (блокаторм відкритих каналів) у якого сайт зв'язування перекривається з сайтом зв'язування Mg^{2+} і володіє досить низькою афінністю до NMDA-рецептору, що дозволяє йому швидко від'єднуватися від рецептору. Мемантин на даний час є одним з ефективних засобів в лікуванні хвороби Альцгеймера та інших деменцій [Muresanu, 2007; Kalia et al., 2008].

Рядом робіт було показано нейропротективний ефект β -лактамічних антибіотиків і цефалоспоринів саме через стимуляцію ними зворотнього захоплення глутамату за рахунок активації транспортерів глутамату GLT-1 і EAAT, що призводить до швидкого видалення глутамату з синаптичної щілини. На даний час дослідження ще тривають [Lee et al., 2008; Konaklieva et al., 2009].

В одному з досліджень на пацюках при моделюванні черепно-мозкової травми було показано, що глутамат крові має також визначальне значення в розвитку нейродеструкції. Нейтралізація глутамату в крові оксалоацетатом, який вивільняється в кров з мозку через пошкоджений ГЕБ і нейтралізується глутамат-оксалоацетат трансаміназою в 2-кетоглутарат при наявності ко-субстратів пірувату і оксалоацетату, які також нейтралізують глутамат, сприяло захисту ЦНС від глутаматної ексайтотоксичності, зменшенню смертності, що може стати новим напрямком нейропротекції [Zlotnik et al., 2007].

Серед антагоністів NMDA-рецепторів своєю безпечністю і тривалістю клінічного використання виділяється сульфат магнію [Верткин и др., 2003].

В клінічній практиці сульфат магнію тривалий час використовували для зниження підвищеного артеріального тиску і при внутрішньочерепній гіпертензії. В останні роки про нього склалось враження як про досить "устарілий" засіб. Однак, це суперечить результатам останніх досліджень і заставляє продовжувати вивчення ефективності препарату в клінічній практиці [Marro, Delivoria-Papadopoulos, 2010]. Виявлено ряд унікальних властивостей цього препарату. Встановлено, що іони Mg^{2+} блокують NMDA-асоційовані канали потенціалзалежним способом і, вступаючи з глутаматом в неконкурентний антагонізм, пригнічують вивільнення глутамату, проявляючи таким чином антиексайтотоксичний ефект [Верткин и др., 2003; Sen, Gulati, 2010].

Магній вступає в антагонізм з іонами кальцію як на рівні всіх його мембранних каналів, так і всередині клітини. Підвищений вміст внутрішньоклітинного магнію призводить до підвищеної буферизації кальцію в мітохондріях і пригнічує опосередковану ним активацію ферментів, а також перешкоджає виснаженню клітинних запасів АТФ. Окрім дії на клітинному рівні іони магнію проявляють інші властивості. Магній покращує мозковий кровотік шляхом безпосереднього впливу на тонус судин, а також внаслідок антагонізму до ендотеліну-1. Крім того, він володіє протисудомною, протизапальною, антиагрегантною, антиоксидантною активністю і не взаємодіє з лікарськими засобами [Губский и др., 2007; Burd et al., 2010; Sen, Gulati, 2010].

В експериментах було виявлено значне зменшення зони ішемії при використанні сульфату магнію; у хворих на ішемічний інсульт використання цього засобу в перші години захворювання покращувало кінцевий результат, а при моделюванні значно зменшувало рівень глутамату і нейрональну смерть в гіпокампі [Labiche, Grotta, 2004; Kang et al., 2011]. На моделях травм мозку і клінічних контрольованих дослідженнях у дітей виявляв значний нейропротективний ефект, зменшуючи летальність [Sen, Gulati, 2010]. Було показано зменшення ризику розвитку церебрального паралічу і смерті у передчасно народжених дітей [Degos et al., 2008; Marro, Delivoria-Papadopoulos, 2010].

В теперешній час продовжується клінічне дослідження дитячого комбінованого нейропротективного препарату, до складу якого входить $MgCl_2$ і гліцин - "Магнелонг". В експерименті магнелонг проявив високу нейропротективну дію при мінімальній кількості побічних дій. У пацюків ця комбінація гальмує розвиток неврологічного та когнітивного дефіциту на 66 %, зменшує кількість апоптичних і деструктивно змінених нейронів (на 62 %), знижує смерть пацюків на 60 % [Горбачова, 2008; Покотило, 2009].

Досить перспективним в плані первинної нейропротекції є використання нейропротектору цитиколіну. Пре-

парат дозволений до використання у дітей з новонародженого віку і практично немає побічних дій.

Одним з нових виявлених механізмів дії цитиколіну є профілактика розвитку ФЕ, що полягає в блокаді викликаного ішемією активації викиду глутамату. Крім того, цитиколін стимулює зворотнє захоплення глутамату і знижує синаптичну концентрацію медіатора. Відмічені ефекти по відношенню до глутамату безпосередньо корелюють зі зменшенням розміру вогнищ ішемії в мозку і підвищенням рівня АТФ в корі та стріатумі [Hurtado et al., 2005].

Цитиколін сприяє відновленню рівня АТФ зниженого ішемією, внаслідок чого знижується рівень глутамату та пригнічується глутамат-опосередкований апоптоз, а також сприяє підвищенню захоплення глутамату астроцитами через транслокацію EAAT2 з цитозолу в мембрану [Клигуненко, Ємельянова, 2008].

Перспективним направленням нейропротекції при церебральній ішемії є фармакокорекція дисбалансу збуджувачих і гальмівних нейротрансмітерних систем. В зв'язку з цим увагу привертає гальмівний нейротрансмітер гліцин в аспекті встановлення його ролі в механізмах церебральної ішемії. ГАМК і гліцин є рівноцінними нейротрансмітерами, які забезпечують захисне гальмування в ЦНС, роль яких зростає в умовах підвищеного викиду глутамату. Гальмівні властивості гліцин проявляє посередництвом взаємодії не тільки з власними гліциновими рецепторами але і з рецепторами ГАМК [Губський и др., 2007; Губський и др., 2008].

Велика щільність гліцинових рецепторів виявлена не тільки в структурах стовбура мозку, але і в корі великих півкуль, стріатумі, ядрах гіпоталамусу, мозочку [Громова и др., 2010]. Дія гліцину на нейрон залежить від його концентрації. Так, в дослідженні Ю. І. Губського та ін., [2008] при моделюванні ФЕ *in vitro* гліцин в концентрації 0,1 мкМ викликав потенціуючу дію на глутаматні рецептори і підвищував нейрональну смертність порівняно з контролем. При внесенні в інкубаційні про-

би гліцину в концентрації 100 мкМ спостерігалось достовірне зниження смертності нейронів переважно за рахунок апоптозу, порівняно з контролем, що, можливо, пов'язано з насиченням гліцинових сайтів NMDA-рецепторів.

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження гліцину встановило, що використання його в дозі 1-2 г/добу протягом 5 днів при ішемічному інсульті (починаючи з 6 годин після його розвитку) дозволяє забезпечити протиішемічний захист мозку у дорослих хворих з різною локалізацією і ступенем важкості інсульту. Гліцин достовірно прискорював регрес неврологічної симптоматики, покращував функціональне відновлення і знижував 30-денну летальність, порівняно з плацебо [Скворцова и др., 2006].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Опираючись на численні дослідження можна зробити висновок, що ФЕ є одним з ключових механізмів, що спричиняють загибель нейронів в умовах патологічного процесу. Враховуючи те, що ФЕ виникає при значній кількості захворювань нервової системи і відіграє ключову роль у виникненні пошкодження нейронів, подальше його вивчення є надзвичайно актуальною проблемою в клінічній медицині.

2. На даний час більшість засобів, які могли б впливати на розвиток ФЕ виявилися неефективними або токсичними для використання у людей, інша частина засобів знаходиться на етапі дослідження, такі засоби як рилузол, мемантин і амантадин мають обмежені покази до використання.

Таким чином пошук нових ефективних і безпечних засобів впливу на ФЕ залишається вкрай важливим на сучасному етапі, оскільки дасть можливість впливати на ключові механізми, що призводять до пошкодження нейронів, а також попереджувати і зменшувати ураження нейронів при значній кількості патологій ЦНС.

Список літератури

- Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии [пособие для врачей] / В. В. Афанасьев. - СПб., 2006. - 36 с.
- Беленичев И. Ф. Современные подходы к терапии острого нарушения мозгового кровообращения, основные стратегии нейропротекции / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Д. А. Середа // Новости медицины и фармации. - 2008. - № 5 (237). - С. 1-7.
- Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга / Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Дьяконов М. М. [и др.] // Международный неврологический журнал. - 2009. - № 5 (27). - С. 15-20.
- Болдырев А. А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы / А. А. Болдырев // Природа. - 2005. - № 7. - С. 1-10.
- Верткин А. Л. Магний и лечение инсульта / А. Л. Верткин, О. Б. Талибов, И. А. Измайлов // Лечащий врач. - 2003. - № 4. - С. 58-60.
- Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели активности антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией / Губский Ю. И., Беленичев И. Ф., Левицкий Е. Л. [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. - 2007. - № 3. - С. 61-65.
- Горбачова С. В. експериментальне обґрунтування використання лікарської комбінації гліцину, магнію і ГАМК при церебральній ішемії: автореф. дис. наздобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.05. "Фармакологія" / С. В. Горбачова. - К, 2008. - 27 с.
- Давыдова О. Н. Исследование NMDA-рецепторов лимфоцитов человека: автореф. дис. на соискание наук. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.04. "Биохимия" / О. Н. Давыдова. - М., 2007. - 21 с.
- Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта / Гусев Е. И., Скворцова В. И., Изыкенова Г. А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 1996. - № 5. - С. 68-72.
- Клигуненко Е. Н. Нейропротекция: настоящее и будущее / Е. Н. Клигуненко, Е. А. Емельянова // Нейронауки: теор.

- клин. асп. - 2008. - Т. 4, № 1. - С. 75-81.
- Лечение ишемического инсульта / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов, М. К. Бодыхов, К. В. Соколов // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. - 2006. - Т. 1, № 1. - С. 49-53.
- Матвеев А. Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии / А. Г. Матвеев // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2004. - № 2. - С. 18-23.
- Мельникова Е. В. Многофакторная нейрорепротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения: автореф. дис. на соискание наук. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.13. "Нервные болезни" / Е. В. Мельникова - СПб, 2007. - 42 с.
- Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейрорепротективные эффекты аминокислот / Громова О. А., Торшин И. Ю., Гусев Е. И. [и др.] // Журнал "Трудный пациент". - 2010. - № 4. - С. 25-31.
- Нейрорепротективный эффект глицина при моделировании глутаматной "эксайтотоксичности" in vitro / Губский Ю. И., Горбачева С. В., Беленичев И. Ф. [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. - 2008. - № 1. - С. 28-31.
- Покотило О. О. Розробка та дослідження лікувально-профілактичних засобів з амінокислотами і солями магнію для регулювання метаболічних процесів ЦНС у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01. "Технологія ліків та організація фармацевтичної справи" / О. О. Покотило. - К, 2009. - 22 с.
- Путилина М. В. Комбинированная нейрорепротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М. В. Путилина // Consilium medicum. - 2009. - Т. 11, № 2. - С. 9-15.
- Bacterial meningitis causes two distinct forms of cellular damage in the hippocampal dentate gyrus in infant rats / Bifrare Y. D., Gianinazzi C., Imboden H. [et al.] // Hippocampus. - 2003. - Vol. 13, № 4. - P. 481-488.
- Blockade of NMDA receptor subtype NR2B prevents seizures but not apoptosis of dentate gyrus neurons in bacterial meningitis in infant rats / [Kolarova A., Ringer R., Tüber M. G., Leib S. L.] // BMC Neuroscience. - 2003. - Vol. 4. - P. 21.
- Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate / Zlotnik A., Gurevich B., Tkachov S. [et al.] // Experimental Neurology. - 2007. - Vol. 203. - P. 213-220.
- β -Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression / Rothstein J. D., Patel S., Regan M. R. [et al.] // Nature. - 2005. - Vol. 433. - P. 73-76.
- Effect of Magnesium Sulfate in kainic acid-induced status epilepticus / Mikati M. A., Injibar H., Kurdi R. M. [et al.] // Lebanese Medical Journal. - 2006. - Vol. 54, № 4. - P. 200-204.
- Effects of MR-801 (dizocilpine) on brain cell membrane function and end energy metabolism in experimental *Eshcherichia coli* meningitis in the newborn piglet / Ko S. Y., Shim J. W., Kim S. S. [et al.] // J. Korean Med. Sci. - 2003. - Vol. 18. - P. 236-241.
- Elevated cerebrospinal fluid levels of glutamate in children with bacterial meningitis as a predictor of the development of seizures or other adverse outcomes / [Ma W., Shang-Feaster G., Okada P. J., Kerner S. G.] // Pediatr. Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 4, № 2. - P. 170-175.
- Excess glutamate levels in the cerebrospinal fluid predict clinical outcome of bacterial meningitis / Spranger M., Schwab S., Krempien S. [et al.] // Arch. Neurol. - 1996. - Vol. 53, № 10. - P. 992-996.
- Harukuni I. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia / I. Harukuni, A. Bhardwaj // Neurol. Clin. - 2006. - Vol. 24. - P. 1-21.
- Kalia L. V. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead / L. V. Kalia, S. K. Kalia, M. W. Salter // Lancet Neurol. - 2008. - Vol. 7. - P. 742-755.
- Konaklieva M. I. Lactams as Neuroprotective Agents / M. I. Konaklieva, B. J. Plotkin, T. Herbert // Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry. - 2009. - Vol. 8. - P. 28-35.
- Labiche L. A. Clinical trials for cytoprotection in stroke / L. A. Labiche, J. C. Grotta // NeuroRx. - 2004. - Vol. 1, № 1. - P. 46-70.
- Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice / Burd I., Breen K., Friedman A. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2010. - Vol. 202, № 3. - P. 292.
- Marro P. J. Neuroprotective treatments for hypoxic-ischemic injury / P. J. Marro, M. Delivoria-Papadopoulos // Neuro Reviews. - 2010. - Vol. 11. - P. 311-315.
- Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes / Lee S-G., Su Z-Z., Emdad L. [et al.] // The journal of biological chemistry. - 2008. - Vol. 283, №. 19. - P. 13116-13123.
- Meldrum B. S. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology / B. S. Meldrum // Journal of Nutrition. - 2000. - Vol. 130. - P. 1007-1015.
- Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplastic - the integrated approach and prospects / D. F. Muresanu // Journal of the Neurological Sciences. - 2007. - Vol. 257. - P. 38-43.
- Neuroscience: Energy on Demand / [Magistretti P. J., Pellerin L., Rothman D. L., Shulman R. G.] // Science. - 1999. - Vol. 283, №. 5401. - P. 496-497.
- Neurotransmitter Transporters in the Central Nervous System / [Masson J., Sagne C., Hamon E. M., Mestikawy S.] // Pharm. Rev. - 1999. - Vol. 51. - P. 439-464.
- Neuroprotective effect of excitatory amino acid antagonist Kynurenic acid in experimental bacterial meningitis / [Leib S. L., Kim Y. S., Ferriero D. M., Tauber M. G.] // The Journal of Infectious Diseases. - 1996. - Vol. 173, №. 1. - P. 166-171.
- Neuroprotective strategies for the neonatal brain / [Degos V., Gauthier L., Mantz J., Gressens P.] // Anesth. Analg. - 2008. - Vol. 106. - P. 1670-1680.
- Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport / Hurtado O., Moro M. A., Cardenas A. [et al.] // Neurobiology of Disease. - 2005. - Vol. 18. - P. 336-345.
- Popescu G. K. Allosteric Inhibitors of NMDA Receptor Functions / G. K. Popescu, S. Murthy, W. F. Borschel // Pharmaceuticals. - 2010. - Vol. 3. - P. 3240-3257.
- Reprogramming the host response in bacterial meningitis: how best to improve outcome? / van der Flier M., Geelen S. P. M., Kimpen J. L. L. [et al.] // Clinical microbiology reviews. - 2003. - Vol. 16, №. 3. - P. 415-429.
- Sen A. P. Use of magnesium in traumatic brain injury / A. P. Sen, A. Gulati // The American Society for Experimental NeuroTherapeutics. - 2010. - Vol. 7. - P. 91-99.
- The Meningococcal ABC-Type L-Glutamate Transporter GlT Is Necessary for the development of experimental

- meningitis in mice / Colicchio R., Ricci S., Lamberti F. [et al.] // *Infection and Immunity*. - 2009. - Vol. 77, № 9. - P. 3578-3587.
- Traumatic brain injury: Current endeavours and trends for neuroprotection and related recovery / G. Onose, C. Daia-Chendreau, M. Haras [et al.] // *Romanian Neurosurgery*. - 2011. - Vol. XVIII, № 1. - P. 11-30.
- Vasudevan S. K. Neuroprotection in glaucoma / S. K. Vasudevan, V. Gupta, J. G. Crowston // *Indian J. Ophthalmol.* - 2011. - Vol. 59. - P. 102-113.
- Werner P. Glutamate excitotoxicity in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / P. Werner, E. Brand-Schieber, C.S. Raine // *Advances in Molecular and Cell Biology*. - 2004. - Vol. 31. - P. 1059-1083.

Свистильник Т. В.

ФЕНОМЕН ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИЯХ ЦНС

Резюме. Проведен аналитический обзор мировой литературы, в которой освещены взгляды на механизмы возникновения феномена эксайтотоксичности, а также его значение в развитии нейронального повреждения при острых патологиях ЦНС. Рассмотрено возможности влияния на феномен эксайтотоксичности при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: феномен эксайтотоксичности, нейрональное повреждение, лечение.

Svistilnik T. V.

PHENOMENON EXCITOTOXICITY. OCCURRENCE MECHANISMS, VALUE IN DEVELOPMENT NEURONAL OF DAMAGE AND POSSIBILITY OF ITS CORRECTION AT PATHOLOGIES CNS

Summary. The state-of-the-art review of the world literature in which sights mechanisms of occurrence of the phenomenon excitotoxicity, and also its value in development neuronal damage are shined at sharp pathologies CNS. It is considered possibilities of influence on a phenomenon excitotoxicity at various pathological conditions.

Key words: a phenomenon excitotoxicity, neuronal damage, treatment.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2012р.

© Burtyak N.G.

UDC: 618.5-05:618.232

Burtyak N.G.

Chair Obstetrics and Gynecology №1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya (Pirogov Str., 56, Vinnitsya, 21018, Ukraine)

THE MODERN CLINICAL ASPECTS IN OBSTETRICIANS TRAINING

Summary. This review summarises recent progress in the evaluation of the effectiveness of simulation training for maternity care in the world, and presents a vision for ensuring that practical simulation training for maternity care can become an effective tool to reduce global maternal and perinatal morbidity and mortality.

Key words: pregnancy, simulation training for maternity care, shoulder dystocia, eclampsia, postpartum haemorrhage, neonatal resuscitation.

Improving maternal and perinatal care is a global priority. The World Health Organization (WHO) has estimated that 1000 women die every day from preventable complications of pregnancy and childbirth [World Health Organization, 2010]. Worldwide, there are approximately four million neonatal deaths each year and a similar number of stillbirths [Lawn et al., 2005]. On the basis of these factors, it is not surprising that the maternal mortality rate (MMR) in the US is greater than in countries of comparable socioeconomic resources. In 2005, the MMR was 8 per 100,000 live births in the UK but 11 per 100,000 live births in the US.² The US government's Healthy People 2010 target is no more than 3.3 maternal deaths per 100 000 live births. In contrast, the rate was 1 per 100,000 live births in Ireland [World Health Organization, 2010]. However, unified curriculum for multidisciplinary teams caring for obstetric patients, which includes strategies to initiate resuscitation, accomplish birth quickly after maternal arrest and coordination of efforts with other resuscitation teams does not exist.

Practical simulation training for maternity care might prevent many of these deaths. Simulation training in obstetrics is not new. In 1748, Madame du Coudray, the

King of France's midwife, developed a life-size mannequin from leather and bone to teach the management of childbirth.³ She trained local doctors who, in turn, trained local women. In this way, du Coudray disseminated practical training, enabling hundreds of women in France to experience safer childbirth [Gelbart, 1998]. Over 250 years later, there appeared to have been little progress; a systematic review of obstetric emergencies training published in 2003 concluded that few methods of training had been evaluated, and there was minimal evidence of their effectiveness [Black, 2003]. Medical simulation is an educational method that incorporates mannequins of varying anatomical and physiological fidelity and/or patient actors, to allow individuals and teams to practice clinical situations in an environment that causes no risks or discomfort to patients, and poses less time restrictions and less constrains for the provision of feedback. Several aspects of competence can be targeted in simulation based sessions, including knowledge, skills, and attitudes; as well as teamwork skills such as communication, task distributions, and team support. Establishing the educational objectives of the simulation session and the target audience that it is aimed at, are crucial