

Фармакотерапевтичний ефект стреспротекторів у віковому аспекті

Pharmacotherapeutic Effect of Stress Protectors in the Age Aspect

Аліна Голованова¹, Людмила Киричек¹, Тамара Єрмоленко¹, Федір Гладких²
Alina Holovanova, Liudmyla Kyrychek, Tamara Yermolenko, Fedir Hladkykh

¹ Kharkiv National Medical University
4 Nauki Prospect, Kharkiv, 61022, Ukraine

² Grigoriev Institute for Medical Radiology the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
82 Pushkinska Street, Kharkiv, 61024, Ukraine

DOI: 10.22178/pos.29-6

LCC Subject Category:
RM1-950

Received 20.11.2017
Accepted 20.12.2017
Published online 23.12.2017

Corresponding Author:
Fedir Hladkykh
fedir.hladkykh@gmail.com

Анотація. Наведено дані літератури та результати власних експериментальних досліджень щодо вікових аспектів стресових реакцій, які супроводжують людину від народження до зрілого віку. Стрес у дітей є емоційним і характеризується збільшенням загрудинної залози, а також зростанням рівня кортикостероїдів у крові, як відображення вродженого імунно-лімфоїдного захисту дитини, що виникає в процесі родового стресу матері. Решта показників нейрогормонального захисту (величина наднирників, селезінки, еозінопенія, гіперглікемія) є типовими, але менш вираженими, ніж у дорослих у зв'язку із функціональною недосконалістю систем і органів. Зрушення в рівновазі прооксидантно-антиоксидантної системи не відмічається. Крім того «дитячий» стрес проявляється дефіцитом магнію (Mg^{2+}), порушенням кислотно-основної рівноваги та імунною недостатністю. Наведені вище відомості слугують підґрунтям необхідності залучення у повсякденну комплексну терапію будь-якого захворювання в залежності від показів, поряд з формулярними препаратами в дитячих дозах рослинних седативних засобів (*Valeriana officinalis*, *Cardamine pratensis*), психоседативних транквілізаторів і навіть нейролептиків, препаратів магнію, ехінацеї в поєднанні з цинком та вітаміном С. Рекомендуються також антиоксиданти, імуностимулятори та стреспротектори (пірацетам, амінолон, таурин), рослинні адаптогени (жень-шень (*Panax*), елеутерокок (*Eleutherococcus*)), які попереджають стресову реакцію, не порушуючи рівня природженого захисту зростаючого організму та психічні можливості дитини на рівні її фізичного розвитку.

Ключові слова: стрес; стреспротектор; пірацетам; елеутерокок; «дитячий» стрес; порівняльний віковий експеримент; адаптогени; іммобілізація.

Abstract. The data of the literature and the results of original experimental observations concerning the age aspects of stress reactions that accompany a person from birth to adulthood are given. Stress in children is emotional and is characterized by an increase in the thymus, as well as an increase in the level of corticosteroids in the blood, as a reflection of the innate immune-lymphoid defense of the child, which occurs in the process of the childbirth stress of mother. Other indicators of neurohormonal protection (adrenal glands, spleen, eosinopenia, hyperglycemia) are typical but less pronounced than in adults due to functional immaturity of systems and organs. The shift in the balance of the prooxidant-antioxidant system is not marked. In addition, "child" stress is manifested by deficiency of magnesium (Mg^{2+}), a violation of the acid balance and immune deficiency. The above data serve as the basis for the proof of the need of involving in everyday complex therapy of any disease, depending on the indications, along

© 2017 The Authors. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License



with formulary preparations in children's doses of herbal sedatives (*Valeriana officinalis*, *Cardamine pratensis*), psycho-responsive tranquilizers and even neuroleptics, magnesium preparations, *Echinacea* in combination with Zinc and vitamin C. Also antioxidants, immunostimulants and stressors (piracetam, aminolon, taurine), plant adaptogenes (*Panax*, *Eleutherococcus*), which prevent a stress reaction, without violating the level of innate protection of the growing organism and the child's mental abilities at the level of its physical development, are recommended.

Keywords: stress; stress protector; piracetam; eleuterococcus; "child" stress; comparative age experiment; adaptogenes; immobilization.

Присвячується пам'яті фундатора української школи стреспротективної фармакології, доктору медичних наук, професору кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету КИРИЧЕК Людмилі Трохимівні

ВСТУП

Проблема стресу в останнє десятиліття набуває все більшої актуальності в різних галузях медицини, звичайно це стосується і фармакології. Ще Ганс Сельє у 1936 р. визначив, що **стрес – це компенсаторний прояв реактивності організму для збереження гомеостазу у всіх випадках його порушення** [23]. Незважаючи на багаторічну історію всебічного вивчення проблематики стресових реакцій, досі дискусійним залишається необхідність послаблення проявів стресу, виходячи з його сигнального значення. З одного боку це обумовлює потребу пошуку антистресових засобів та вивчення умов їх раціонального застосування на різних етапах стресової реакції, а з іншого – вивчення особливостей дії відомих лікарських засобів в умовах емоційної напруги. Важливим результатом проведених доклінічних досліджень є висновок про те, що проблема лікарської допомоги при стресі правомірна та повинна вирішуватися з загальнобіологічних позицій, не обмежуючись симптоматичною терапією, а на підставі системного підходу з урахуванням сучасних аспектів класичної концепції стресу. Фармакотерапія стресу повинна стосуватися його руйнівного впливу, забезпечуючи мобілізацію, в першу чергу природних фізіологічних механізмів захисту організму, у тому числі й стрес-лімітуючих систем [13, 15].

Стресові реакції в дитячому віці – явище звичайне, що виникає не тільки на екстремальні фактори, але навіть і на незнайомі обставини. Проте, як свідчать дані літератури [11, 13, 14,

15], вони виконують свою захисну роль, а з огляду на їх хронічний характер, можуть викликати несприятливі наслідки, які ускладнюють перебіг виникаючих захворювань або призводять до їх формування.

З даних літератури [4, 11, 12, 20] можна зробити висновок, що стрес у дітей носить переважно емоційний характер, оскільки найбільш характерна риса дитини – її емоційність. Саме цей характер стресу в поєднанні з особистісними характеристиками дитини та з умовами життєвих обставин частіше є причиною подальших соматичних розладів і навіть захворювань [11, 13, 14]. Дитячому віку властиві низький поріг чутливості до подразників, висока інтенсивність реакцій на зовнішні подразники, незалежно від їх сили, труднощі в адаптації до нових вражень з переважанням негативних емоцій. Незрілий вік виключає активну життєву позицію, задоволеність трудовою діяльністю, подолання технічного прогресу, екологічних проблем. Діти не можуть підвищити свою стійкість до стресових впливів фізичною діяльністю, високим рівнем інтелектуальності, від якої залежить прагнення до досягнення оптимального результату дії в умовах стресу.

Фізіологія стресу характеризується збудженням центральної нервової системи з переважанням симпатичного тону. Реалізуючи ерготропну (активуючу) функцію, через адреналокортикальну нейроендокринну вісь, він напружує на етапі еустресу і порушує при дистресі діяльність органів серцево-судинної

системи, призводить до виникнення стенокардії, формувань ішемічної хвороби серця, аритмій, перетворення гіпертензії в гіпертонічну хворобу, розвитку нефропатії та ін. При цьому одночасно підвищується і парасимпатичний тонус, що забезпечує трофотропну функцію органів, послаблюючи і сповільнюючи через соматотропну активність процеси травлення в шлунково-кишковому тракті (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, дисфункція кишківника, гепатит, цукровий діабет та ін.). Стрессова активність забезпечується і тиреоїдною системою. Ця вісь пов'язана з утворенням в гіпоталамусі тиреотропін-релізінг-фактора, під впливом якого в аденогіпофізі синтезується тиреотропний гормон. Забезпечуючи продукцію тироксину в щитоподібній залозі, він підсилює трофіку і метаболізм тканин, а тому має відношення до всього організму в цілому. Як бачимо, взаємодія трьох рівнів кортико-вісцеральної фізіології (кортикальної, підкіркової і вісцерально-вегетативної) за допомогою нейрофізіологічних, медіаторних і гормональних механізмів в умовах стресу на різних його стадіях (тривоги, резистентності, виснаження) може призвести до незворотних змін функціональної нестійкості, властивої дітям молодшого віку, до виражених коливань фізіологічних функцій, що представляють типову форму дитячого реагування, створюючи основу для розвитку в подальшому психосоматичних розладів.

Емоційно-стрессова напруга у дітей може загрожувати не тільки індукуванням прогресування вже існуючих захворювань, але і виникненням типових порушень, відомих як постстрессові стани з типовою симптоматикою. В літературі описані психосоматичні порушення у дітей після стоматологічного прийому, після госпіталізації і навіть під час вступу до ясел, дитячого садка, школи і т.п. [1, 5, 11, 19]. До патологій, що виникають у дітей на тлі нервового напруження, відносять посттравматичні стрессові розлади, гострі респіраторні (вірусні) інфекції (ГРВІ) та інші вірусні захворювання, ймовірність розвитку яких пов'язана з ослабленням захисної реакції на інфекційну агресію [4, 12]. Дані літератури, які висвітлюють питання «дитячого» стресу безсумнівно вказують на залежність його прояву від віку [2, 13, 14, 15], однак опис характеру вікових особливостей психоемоційного напруження характеризується полівекторністю. Перш за все, відомо ослаблення

стрес-реактивності в дітей у зв'язку із незрілістю фізіологічних систем організму, в тому числі і систем адаптації [8, 15]. У той же час, в період новонародженості рівень кортикостероїдів у крові достатньо високий у зв'язку з родовим стресом і надходженням через плаценту материнських кортикостероїдів [13, 14, 17]. У перші два тижні після народження кількість кортикостероїдів у крові не змінюється, навіть при стресі. У дітей в віці від одного місяця до трьох років з інфекційно-токсичними порушеннями на тлі ГРВІ, пневмонії або кишкових інфекцій відзначена активація процесів перикисного окислення у вигляді збільшення в сироватці крові рівня малонового діальдегіду (МДА), кількість якого зростає пропорційно тяжкості неврологічної патології [5, 6, 7, 13, 14, 22]. Відповідно до теорії пренатального походження набутих за життя дітей захворювань їх генезис обґрунтовується несприятливими впливами на плід в період вагітності [13, 24, 28].

Поєднання цих фізіологічних та біосоціальних особливостей «дитячого» стресу разом із особистісним характером реакції дитини зрештою визначить, чи стане для нього подія стрессовою. У цих умовах можна розраховувати тільки на фармакотерапію, вибір якої в міру зменшення віку стає важчим: чим менш зрілим є організм, тим більш неспецифічна і дифузна його реакція, в тому числі й на лікарські засоби.

У зв'язку з неоднозначністю даних інформаційних джерел, метою роботи було експериментальне вивчення фармакотерапевтичного ефекту відомих стресспротекторів в віковому експерименті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано на 72 нелінійних щурах різної статі і віку, які в експериментальних умовах зарекомендували себе достатньо чутливими до стресу, і крім того, за низкою біологічних особливостей (короткий життєвий цикл, невелика вага, участь у когортних дослідах) відповідають вимогам фармакологічного експерименту [15, 26]. Дослідження проведено в дві серії – А і Б. У серію А були включені щури першого місяця життя (пізній молочний період життя), масою 75–80 г, що відповідає віку дитини до 4-х років, другого місяця життя (препубертатний період життя), масою 90–100 г, що відповідає віку дити-

ни до 10 років і третього місяця життя (пубертантного період), масою 110–120 г, що відповідає віку людини до 14 років. Серія Б включала статевозрілих дорослих щурів, масою 200–250 г. Активний період життя відповідає 30-40 рокам людини [26, 29].

Щурів було розділено на 5 груп: I група (n=6) – інтактний контроль; II група (n=6) – стрес, індукований іммобілізацією; III група (n=6) – стрес, індукований іммобілізацією + пірацетам (20 мг/кг; 200 мг/кг); IV група (n=6) – стрес, індукований іммобілізацією + тіоцетам (25 мг/кг; 250 мг/кг); V група (n=6) – стрес, індукований іммобілізацією + елеутерокок (10 мг/кг; 100 мг/кг).

Гострий стрес моделювався шляхом іммобілізації щурів серії А (1-3-місячних тварин) за допомогою фіксації їх на спині протягом 3 год. Щурів серії Б (дорослих щурів) іммобілізували в клітинах-пеналах з плексигласу протягом 20 год. Кожна клітка складалася з шести секцій з рухомими боковими стінками, що дозволяло зберегти об'єм простору, в якому знаходилася кожна тварина, відповідно до маси тіла та в однаковій мірі обмежувати її рухову активність у всіх напрямках [13, 14, 15, 22].

В якості засобів фармакотерапевтичного захисту були обрані нейрометаболічні препарати – пірацетам (рис. 1), тіоцетам та екстракт елеутерококу.

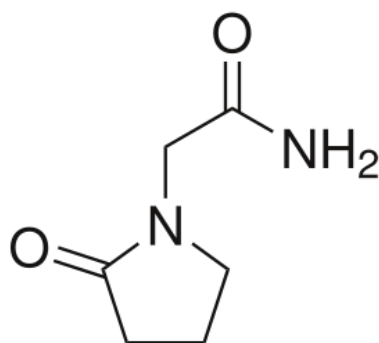


Рисунок 1 – Пірацетам
(2-оксо-1-піролідин ацетамід)

Пірацетам – класичний представник ноотропів. Стреспротекторна дія ноотропів визначається їх центральними та периферичними механізмами: перші знижують активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) та симпатoadреналових стимулів й визначають анксиолітичний компо-

нент в їх дії, другі пов'язані із впливом на активність антиоксидантних ферментів та оптимізацію енергетичного обміну, забезпечуючи загальнометаболичну активність ноотропів [3]. Загалом церебропротекторні властивості ноотропів проявляються збереженням дієздатності організму шляхом підвищення рівня психофізіологічної стійкості, зміною пасивної форми адаптації в активну на основі підвищення стійкості мозку до дії пошкоджуючих факторів та зниження потреби нейронів в кисні. Все це складає фармакологічну основу захисної дії пірацетаму в стресовій ситуації [2, 31].

Тіоцетам – комбінований препарат, який складається з тіотриазоліну та пірацетаму, відноситься до групи цереброактивних засобів, що мають ноотропні, протиішемічні, антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості [16, 21, 27, 28]. Ноотропні ефекти тіоцетаму у вигляді усунення психогенних наслідків стресу та покращення інтегративної й когнітивної діяльності мозку поєднуються з підвищенням активності метаболічного шунта гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК-шунта), модуляцією інтенсивності функціонування системи NO і конкуренцією з SH-групами цистеїн-залежних ділянок клітинних білків та нейропептидів. Забезпечуючи таким чином взаємодію стрес-стимулюючих та стрес-лімітуючих систем, тіоцетам проявляє системний стреспротекторний вплив, поліпшує інтегративну та когнітивну діяльність мозку, сприяє процесу навчання, усуває амнезію та наслідки стресу [18, 30].

Елеутерокок – типовий представник адаптогенів, що має загальнотонізуючу дію на основні функції і системи, а також підвищує опірність організму до несприятливих впливів [5, 18, 22, 30]. Препарат являє собою спиртовий екстракт кореневищ з коренями елеутерокока колючого (*Eleutherococcus senticosus*). До складу препарату входять елеутерозоїди, завдяки яким він підвищує фізичну та розумову працездатність, стійкість до несприятливих факторів навколишнього середовища. Також до механізму дії елеутерококу відносять активізацію синтезу РНК і білків, внаслідок чого зростає інтенсивність відновних процесів, функціональна спроможність антиоксидантних систем, нівелюються біохімічні порушення за умов стресових реакцій, нормалізуються функції гіпоталамо-адrenalової та імунної систем. Препарат досить ефективно підвищує

специфічний і неспецифічний імунітет, поліпшує гомеостаз, покращує кровообіг, дихання, зір та слух, проявляє кардіопротекторну та гепатопротекторну дії [1, 6].

Досліджувані лікарські засоби – пірацетам (ПАТ «Галичфарм», Україна) і тіоцетам (ПАТ «Галичфарм», Україна) – вводили одноразово внутрішньоочеревинно (в/о) за 60 хв. до закінчення іммобілізації в ізотерапевтичних дозах, розрахованих з урахуванням видової чутливості тварин і віку за Ю. Р. Риболовлевим (1979 р.). Для дорослих щурів доза пірацетаму складала 200 мг/кг, а для щурів 1,2,3-го місяця життя – 20 мг/кг. Тіоцетам статевозрілим щурам вводили в дозі 250 мг/кг, а щурам молодшого віку – 25 мг/кг. Враховуючи виникнення в будь-якому випадку загального адаптаційного синдрому препаратом порівняння служив відомий адаптоген – випарений від спирту рідкий екстракт елеутерококу, який застосовувався в аналогічних умовах дослідів в дозі для дорослих щурів – 100 мг/кг, та для малюків доза становила 10 мг/кг.

Реакцію організму на стрес визначали за станом ГГНС і за прооксидантно-антиоксидантною рівновагою (ПОЛ-АОЗ), які першими відповідають на дію стресового чинника. Для ГГНС функціональними показниками були вагові коефіцієнти (ВК) за грудинної залози, надниркових залоз і селезінки, розраховані в (%) від маси тіла, вміст аскорбінової кислоти (АК) в надниркових залозах, мг%, розрахованої титрометрично (за методикою Н. Т. Щербань, 2004 р.), кортикостерону (КС) в сироватці крові в мг/л (імуноферментний метод з використанням набору реактивів фірми «Enzo», США), рівень глюкози в сироватці крові, мг/л (глюкозооксидазно на автоматичному біохімічному аналізаторі "Lbline-80", Австрія), кількість еозинофілів, $\times 10^6$ /л (морфометрично, шляхом підрахунку в камері Фукс-Розенталя). Крім того, проводили оцінку стану слизової оболонки шлунка (СОШ) за бальною шкалою Л. В. Яковлевої [9, 10, 26]:

Бали	Стан слизової оболонки шлунка
0	Відсутність видимих ушкоджень
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: 1.1. Набряк (згладженість складок) 1.2. Крововилив(и) 1.3. Виразка(и) діаметром до 1 мм в кількості не більше трьох

2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразки діаметром до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ (виразкового індексу, *VI*) проводили за наступною формулою [9, 10, 26]:

$$VI = \frac{\text{Середній бал за шкалою Л. В. Яковлевої} \times \% \text{ тварин із виразками}}{100}$$

Для системи ПОЛ-АОЗ вираховували рівень дієнових кон'югатів (ДК), ммоль/л (за методикою В. І. Скорнякова, 1988 р.), кількість малонового діальдегіду (МДА), мкмоль/л (за методикою А. І. Карпищенко, 1997 р.), активність супероксиддисмутази (СОД), у.о. (за методикою В. А. Костюк, 1990 р.) та активність каталази (КЛ), у.о. (за методикою В. А. Баравой, 1991 р.). Показники визначалися спектрофотометрично за оптичної щільністю на різній довжині хвилі з різними кольоровими фільтрами.

Отримані результати дослідження в групах контрольної патології та в групах з використанням дослідних лікарських засобів порівнювали з даними власного інтактного контролю, з результатами дослідів на дорослих щурах, а також між віковими групами та оцінювали статистичну вірогідність розбіжностей за значенням t-критерію Стьюдента з поправками Бонферроні при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Цифрові дані нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ (SE)», де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного [30].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дані відображали в цілому низьку функціональну активність вивчених стрес-стимулюючих систем у контрольних щурів молодшого віку, разом з тим у порівнянні з даними дорослих щурів, характеризувалися більш високим ваговим коефіцієнтом за грудинної залози [(0,171 \pm 0,040) % проти (0,146 \pm 0,009) %] відповідно на 17,1 % біль-

ше у молодших щурів порівняно з дорослими. Істотним переважанням в сироватці крові рівня КС $[120,70 \pm 5,39]$ нг/л проти $[44,5 \pm 0,76]$ нг/л, що на 71,7 % більше у 1,2,3 – місячних щурів відносно статевозрілих щурів ($p < 0,05$) і рівня глюкози $[(7,01 \pm 1,10)$ ммоль/л проти $(4,10 \pm 0,25)$ ммоль/л], що перевищує на

70,0 % показники щурів малого віку проти дорослих тварин.

Після іммобілізації окремі з вивчених показників змінюються, відображаючи стресову реакцію. Як видно з табл. 1, у 1-місячних щурів вона проявляється порушенням окисної рівноваги у вигляді накопичення продуктів ПОЛ та зниженням активності антиоксидантних ферментів.

Таблиця 1 – Показники стрес-стимулюючих систем при іммобілізації у дорослих контрольних і 1-місячних щурів (n=6)

Показник	Дорослий контроль		1- місячні щури	
	Інтактні тварини	Іммобілізовані тварини (контроль)	Інтактні тварини	Іммобілізовані тварини (контроль)
<i>Нейрогормональна регуляція</i>				
Ваговий коефіцієнт, %				
<i>тимус</i>	0,146±0,009	0,119±0,003 *	0,171±0,04	0,172±0,007
<i>лівий наднирник</i>	0,020±0,001	0,025±0,002 *	0,013±0,003	0,012±0,003 §
<i>правий наднирник</i>	0,019±0,001	0,027±0,002 *	0,013±0,003	0,012±0,003 §
<i>селезінка</i>	0,535±0,015	0,303±0,02 *	0,340±0,07 §	0,400±0,09
АК (наднирники), мг%	410,0±13,12	305,20±13,02 *	206,0±25,80	214,0±19,20 §
КС (сироватка крові), нг/л	44,50±0,76	85,50±0,30 *	120,9±6,17 §	155,8±13,70
Еозинофіли (кров), ×10 ⁶ /л	218,20±6,82	61,80±2,55 *	119,0±30,30 §	97,0±10,90 §
Виразковий індекс СОШ	0	1,50±0,34 *	0	0,2±0,20 §
<i>Метаболічна регуляція</i>				
ДК, ммоль/л	12,6±0,25	13,9±1,15	14,30±0,81	24,20±2,51 *#
МДА, мкмоль/л	7,00±0,21	9,40±0,90 *	4,70±0,03	9,10±1,53 *
СОД, у. о.	4,60±0,11	3,90±0,25 *	3,50±0,50	3,20±0,67
Каталаза, у. о.	4,60±0,11	2,20±0,28 *	2,80±0,03	2,00±0,05 *#
Глюкоза крові, ммоль/л	4,10±0,25	6,22±0,32 *	7,01±0,06	9,34±0,07 *#

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин відповідного віку; # – $p < 0,05$ відносно показників інтактних дорослих тварин; § – $p < 0,05$ відносно показників дорослих тварин зі стресовою патологією, індукованою іммобілізацією (контрольна група).

При цьому кількість ДК $[(24,20 \pm 2,51)$ ммоль/л] у 1-місячних тварин проти $[(13,9 \pm 1,15)$ ммоль/л] у дорослих перевищує їх кількість на 92,1 %.

Аналогічні зміни у щурів цієї групи відбуваються і з глюкозою крові, рівень якої в контролі $[(7,01 \pm 1,10)$ ммоль/л] у дітей проти $[(4,10 \pm 0,25)$ ммоль/л] перевищує на 70,9 % дорослих та під впливом стресу $[(9,34 \pm 0,07)$ ммоль/л] у щурів 1-го місяця життя проти $[(6,22 \pm 0,32)$ ммоль/л] статевозрілих щурів перевищує на 50,1 % показники дорослих щурів відповідно. Участь в стресовій реакції нейрогормональної регуляції менш виражена і відбивається тільки на кількості КС в сироватці крові: показник у 1-місячних тварин

$[(155,8 \pm 13,7)$ нг/л] проти показника дорослих щурів $[(85,50 \pm 0,30)$ нг/л] перевищує при іммобілізації на 82,2 % ($p < 0,05$), що, ймовірно, пов'язано з переважанням КС і в контролі.

Аналіз даних, отриманих у 2- і 3-місячних щурів показав, перш за все, різні темпи розвитку реагуючих на стрес систем у зв'язку з ростом тварин (табл. 2).

Більш активною виявилася метаболічна регуляція, показники якої вже у 2-місячних щурів: МДА $[(5,10 \pm 0,36)$ мкмоль/л], СОД $[(3,95 \pm 0,27)$ у. о.], каталаза $[(2,89 \pm 0,29)$ у. о.] і тим більше 3-місячних щурів МДА $[(4,5 \pm 0,54)$ мкмоль/л], СОД $[(4,04 \pm 0,44)$ у.о.], каталаза $[(2,77 \pm 0,42)$ у. о.] практично дося-

гають контрольного рівня дорослих тварин: МДА $[(7,00 \pm 0,21)$ мколь/л], СОД $[(4,6 \pm 0,11)$ у. о.], каталаза $[(4,6 \pm 0,11)$ у. о.], а в окремих випадках сильніше реагують на стрес порівняно з ними. Так кількість ДК у 2-місячних щурів на 97,4 % ($p < 0,05$), а у 3-місячних на 79,1 % ($p < 0,05$) перевищує їх рівень у дорослих іммобілізованих тварин. Рівень глюкози у тварин 2,3-місячного віку також перевищує показники глюкози у дорослих щурів. У 2-місячних тварин рівень глюко-

зи крові більше на 74,9 % ($p < 0,05$), а у 3-місячних на 75,9 %.

Нейрогормональна регуляція має такі ж вікові особливості, як в 1-місячних щурів, і при іммобілізації подібно до них характеризується підвищенням КС $[169,70 \pm 7,5]$ нг/л у 2-місячних тварин проти $[85,50 \pm 0,30]$ нг/л в сироватці крові у дорослих, що на 98,5 % більше ($p < 0,05$) у 2-місячних, ніж у дорослих.

Таблиця 2 – Показники стрес-стимулюючих систем при іммобілізації у 2- і 3-місячних щурів (n=6)

Показник	2- місячні щури		3- місячні щури	
	Інтактні тварини	Іммобілізовані тварини (контроль)	Інтактні тварини	Іммобілізовані тварини (контроль)
<i>Нейрогормональна регуляція</i>				
Ваговий коефіцієнт, %				
<i>тимус</i>	0,175±0,040	0,195±0,003 §	0,172±0,05	0,169±0,05
<i>лівий наднирник</i>	0,013±0,005	0,011±0,010 §	0,010±0,05 #	0,013±0,005 §
<i>правий наднирник</i>	0,010±0,02 #	0,012±0,003 §	0,010±0,01 *	0,013±0,003 #
<i>селезінка</i>	0,395±0,020 #	0,492±0,060 §	0,442±0,09	0,353±0,070 §
АК (наднирники), мг%	243,0±37,80	230,0±13,02 §	0,172,0±30,0 #	221,0±37,9 #§
КС (сироватка крові), нг/л	121,5±3,71	169,7±7,5 #§	119,6±6,3 #§	172,0±6,8 #§
Еозинофіли (кров), ×10 ⁶ /л	149,0±3,81 #	79,1±5,1 #§	176,0±2,55 #	80,0±12,5 #§
Виразковий індекс СОШ	0	0,35±0,03 #§	0	0,4±0,05§
<i>Метаболічна регуляція</i>				
ДК, ммоль/л	14,3±0,77	27,41±2,43	14,90±0,37	24,90±3,64 *#§
МДА, мкмоль/л	5,10±0,36 #	9,5±0,69	4,50±0,54 #	9,30±1,21 #
СОД, у.о.	3,95±0,27	2,97±0,36	4,04±0,44	3,29±0,15
Каталаза, у.о.	2,89±0,29	2,01±0,39	2,77±0,42	2,15±0,56
Глюкоза крові, ммоль/л	7,43±1,42 #	10,88±0,71	7,23±0,91	10,94±0,74 #§

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин відповідного віку; # – $p < 0,05$ відносно показників інтактних дорослих тварин (табл. 1); § – $p < 0,05$ відносно показників дорослих тварин зі стресовою патологією, індукованою іммобілізацією (контрольна група; див. табл. 1)

Подібні результати в групі 3-місячних тварин: кількість КС в сироватці крові в них більше на 101,6 % порівняно з дорослими $[(172,0 \pm 6,8)$ нг/л] проти $[(85,50 \pm 0,30)]$ нг/л. При іммобілізації 2-місячних щурів спостерігається еозінопенія $[(79,1 \pm 5,1) \times 10^6/\text{л}]$ порівняно з інтактним контролем $[(149,0 \pm 3,81) \times 10^6/\text{л}]$. Подібні зміни спостерігаються в досліді з 3-місячними тваринами: при іммобілізації кількість еозинофілів зменшується до $[(80,0 \pm 12,5) \times 10^6/\text{л}]$ при початковому рівні $[(176,0 \pm 2,55) \times 10^6/\text{л}]$. Іммобілізаційний стрес викликає порушення трофіки СОШ у щурів 2- та 3-місячного віку, яка характеризується гіперемією, набряком слизової, невели-

ким розтягненням сухожильної частини шлунка. Динаміка і ступінь цих порушень в вікових групах не мають між собою статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Таким чином, незважаючи на особливості інтактного контролю, у тварин молодшого віку на іммобілізацію виникає стресова реакція у вигляді типових порушень з боку стрес-стимулюючих систем, серед яких метаболічна регуляція про- і антиоксидантної рівноваги швидше досягає рівня дорослих тварин за такими показниками, як МДА, СОД, каталаза, а за рівнем ДК та глюкози навіть перевищує показники дорослих щурів. Нейрогормональний захист забезпечується високим рівнем

КС, що призводить до еозінопенії і гіперглікемії.

З огляду на відсутність у щурів молодшого віку виражених міжвікових особливостей в реакції на іммобілізаційний стрес, введення препаратів проводили тільки 2-місячним тваринам за 60 хв. до закінчення іммобілізації

і порівнювали їх дію з дією у дорослих щурів в аналогічних умовах досліду (табл. 3, 4).

При цьому відзначено відновлення контрольного рівня всіх вивчених метаболічних показників. Підвищений рівень ДК при іммобілізації на 90,2 % після введення пірацетаму знижується на 75,2 % порівняно з щурами, які не отримували препарат.

Таблиця 3 – Вплив пірацетаму на показники стрес-стимулюючих систем у 2-місячних щурів при іммобілізації (n = 6)

Показник	Дорослі щури		
	Інтактні тварини	Іммобілізовані тварини (контроль)	Іммобілізація + пірацетам (200 мг/кг)
<i>Нейрогормональна регуляція</i>			
Ваговий коефіцієнт, %			
<i>тимус</i>	0,143±0,001	0,099±0,01	0,121±0,010
<i>лівий наднирник</i>	0,021±0,001	0,041±0,001 *#	0,030±0,001 *
<i>правий наднирник</i>	0,021±0,001	0,040±0,001 *#	0,028±0,010 *
<i>селезінка</i>	0,548±0,011	0,245±0,012 *#	0,373±0,012 *
АК (наднирники), мг%	411,3±6,78	291,3±10,7 *#	348,3±10,7 *
КС (сироватка крові), нг/л	41,80±1,27	91,90±1,27 *#	49,90±1,27
Еозинофіли (кров), ×10 ⁶ /л	216,0±5,38	54,2±1,9 *#	111,2±1,92 *
Виразковий індекс СОШ	0	2,20±0,31 #	1,30±0,21 *
<i>Метаболічна регуляція</i>			
ДК, ммоль/л	12,90±0,25	39,20±0,93 *#	23,9±1,5 *
МДА, мкмоль/л	7,28±0,21	9,17±0,30 *	8,89±0,15 *
СОД, у. о.	4,80±0,10	2,93±0,16 *#	3,93±0,24 *
Каталаза, у. о.	3,48±0,13	1,67±0,15 #	3,09±0,15
Глюкоза крові, ммоль/л	4,02±0,15 #	6,44±0,22 *#	5,52±0,22 *

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних дорослих тварин; # – $p < 0,05$ відносно показників дорослих тварин зі стресовою патологією, індукованою іммобілізацією (контрольна група); § – $p < 0,05$ відносно показників дорослих тварин з іммобілізаційною стресовою патологією, лікованих пірацетамом (200 мг/кг).

Кількість МДА під впливом пірацетаму повністю нормалізується, тобто знижується на 86,3% та співпадає з рівнем до впливу стресу. Пірацетам також позитивно впливає на показник СОД, підвищуючи його на 27,3 % при зниженні до 75,2 % під впливом стресу, що загалом повертає СОД до початкового рівня. Під впливом пірацетаму також нормалізується знижений при стресі на 30,5 % рівень каталази. Стреспротекторна терапія підвищує рівень цього показника на 31,9%, тим самим наближуючи його до фізіологічного. Пірацетам знижує рівень глюкози в крові на 51,6% після підвищення її при моделюванні стресу на 46,4 %. Таким чином, пірацетам знижує

рівень глюкози на 5,12 % порівняно з нормою у щурів 2-місячного віку.

З показників гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи спостерігається нормалізація вагового коефіцієнту селезінки ($p < 0,05$). Після впливу стресового чинника відбувається підвищення ВК селезінки на 22,02 %, але введення стреспротектора знижує цей показник на 38,02 %. Зберігається гіпертрофія зобної залози. Під впливом пірацетаму ВК тимусу більше на 16,5 % порівняно з нормою та на 5,1 % більше відносно іммобілізаційного стресу. Також відзначається гіпертрофія наднирників. Лівий наднирник збільшується на 53,86 % порівняно з інтактним

контролем, а правий гіпертрофується на 90,0 % порівняно з показниками контрольних щурів. Рівень аскорбінової кислоти в надниркових залозах різко знижується (нижче норми на 44,9 %). Кількість кортикостерону при моделюванні стресової патології збільшується на 39,7 %, однак вибраний нами

препарат знижує кількість кортикостерону крові на 24,3 %, все одно підтримуючи його на достатньо високому рівні. Відзначається тенденція до відновлення рівня еозинофілів. При зниженні їх на 47,0 % при стресі, використання пірацетаму підвищує їх рівень на 8,1 %.

Таблиця 4 – Вплив пірацетаму, тіоцетаму і елеутерококу на показники стрес-стимулюючих систем у 2-місячних щурів при іммобілізації (n = 6)

Показник	2-місячні щури				
	Інтактні тварини	Іммобілізовані тварини (контроль)	Іммобілізація + пірацетам (20 мг/кг)	Іммобілізація + тіоцетам (25 мг/кг)	Іммобілізація + елеутерокок (0,05 мл/кг)
<i>Нейрогормональна регуляція</i>					
Ваговий коефіцієнт, %					
<i>тимус</i>	0,175±0,040	0,195±0,030 *	0,204±0,04 #	0,170±0,04	0,190±0,03 *#
<i>лівий наднирник</i>	0,013±0,005	0,011±0,001	0,018±0,003 *#	0,018±0,004 *#	0,015±0,006 §
<i>правий наднирник</i>	0,010±0	0,012±0,003	0,019±0,002 §	0,013±0,005 #	0,013±0,005
<i>селезінка</i>	0,395±0,020	0,482±0,060	0,335±0,06 #	0,350±0,15 *‡	0,470±0,11 *#§‡
АК (наднирники), мг%	243,0±37,8	230,0±52,2	134,0±41,2 #§	252,9±46,2 *#‡	260,7±34,3 *#‡
КС (сироватка крові), нг/л	121,5±3,71	169,7±7,9	140,2±1,2 #§	147,2±6,78 *§	144,3±4,06 §
Еозинофіли (кров), ×10 ⁶ /л	149,0±31,8	79,0±15,1 *	91,0±2,3	161±6,6 *§‡	147±10,6 #§‡
Виразковий індекс СОШ	0	0,35±0,3 *	0,5±0,4 §	0,13±0,009 *	0,02±0,004 §‡
<i>Метаболічна регуляція</i>					
ДК, моль/л	14,4±0,8	27,41±2,43 *	16,56±1,56 #§	20,3±3,13 *#‡	21,7±3,51
МДА, мкмоль/л	5,10±0,36	9,50±0,69 *	5,10±0,26 #§	5,72±0,43 #	5,32±0,42 #§
СОД, у. о.	3,95±0,27	2,97±0,36 *	4,05±0,58	3,50±0,38	3,9±0,31 #
Каталаза, у. о.	2,89±0,29	2,01±0,39	2,93±0,26	2,49±0,52 #‡	2,21±0,78 #
Глюкоза крові, ммоль/л	7,43±1,42	10,88±0,71	7,05±0,61 #§	7,07±0,33 #	6,9±0,48

Примітки: * – p < 0,05 відносно показників інтактних 2-місячних тварин; # – p < 0,05 відносно показників 2-місячних тварин зі стресовою патологією, індукованою іммобілізацією (контрольна група); § – p < 0,05 відносно показників дорослих тварин з іммобілізаційною стресовою патологією, лікованих пірацетамом (200 мг/кг); ‡ – p < 0,05 відносно показників 2-місячних тварин з іммобілізаційною стресовою патологією, лікованих пірацетамом (20 мг/кг).

У порівнянні з ефектом пірацетаму у дорослих щурів ці зрушення коливаються різноспрямовано і наближаються до рівня іммобілізації. При цьому вплив пірацетаму на рівень МДА у щурів молодшого віку більш виражений порівняно з дорослими. У 2-місячних тварин рівень МДА повністю нормалізується,

тобто показник після стресового впливу знижується на 86,3 %, в той час як у дорослих щурів цей самий показник знижується лише на 3,8 %. Також пірацетам ефективніше нормалізує рівень глюкози у щурів молодшого віку порівняно із статевозрілими особинами. У молодих щурів зниження рівня глюкози

крові після використання лікарського засобу відбувається на 51,5 %, в той час як у дорослих щурів лише на 22,9 % за аналогічних умов досліду.

Решта нейрогормональних показників у дорослих щурів, як і у відібраних до досліду 2-місячних тварин, під впливом пірацетаму змінюються, тобто виявляють тенденцію до відновлення, без досягнення рівня інтактного контролю.

В цілому, тварини молодшого віку виявляють більшу чутливість до антистресової дії пірацетаму, ніж дорослі щури [15, 22], що відображає загальну фармакологічну закономірність в педіатрії.

Під впливом тіоцетаму (табл. 4) у щурів 2-місячного віку спостерігаються подібні ефекти як і при використанні пірацетаму.

Відзначається нормалізація всіх нейрогормональних та метаболічних показників. З боку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи також нормалізується ВК тимуса – зменшення показника на 14,3 % без пригнічення показників вродженого захисту. Зберігається гіпертрофія наднирників. Лівий наднирник збільшується на 53,9 %, а правий на 30,0 %. На відміну від пірацетаму, при використанні тіоцетаму відзначається більш виражена тенденція до збільшення кількості АК в наднирниках та наближення цього показника до норми. Під впливом іммобілізаційного стресу відзначається зменшення АК на 5,4 %, а під впливом лікувальної терапії тіоцетамом цей показник збільшується на 9,1 %. Аналогічно пірацетаму, тіоцетам стимулює вроджений захист, що проявляється нормалізацією кількості КС в крові порівняно з показниками стресової патології (зниження на 18,5 %) та збереженням збільшених на 21,5 % від норми даних. Також для тіоцетаму встановлена більш виражена дія по відношенню до відновлення кількості еозинофілів порівняно з ефектами пірацетаму. В той час, коли пірацетам відновлює кількість еозинофілів на 8,1 %, тіоцетам збільшує їх кількість на 55,03 %.

Щодо нормалізації метаболічних показників, можна зазначити, що значних змін в порівнянні з пірацетамом, використання тіоцетаму не забезпечує. Як і пірацетам, тіоцетам наближує показники іммобілізаційного стресу до інтактного контролю.

Препарат порівняння – випарений від спирту рідкий екстракт елеутерококу також чинив позитивний вплив на перебіг стрес-стимулюючих процесів у щурів 2-місячного віку порівняно з групою контрольної патології. При використанні даного засобу спостерігаються аналогічні ефекти дії двох вищезазначених препаратів. А саме збереження гіпертрофії за грудинної залози, як компонента вродженого захисту, що виражається у збільшенні її на 8,5 % порівняно з інтактним контролем. Також досить високими є показники рівня КС в сироватці крові – збільшення його на 18,8 % свідчить про підтримку стрес-стимулюючих систем. Характерним для цього засобу виявилася тенденція до відновлення кількості еозинофілів майже на рівні з тіоцетамом. Елеутерокок збільшує кількість еозинофілів на 45,6 %.

ВИСНОВКИ

1. Стан стрес-стимулюючих систем у тварин молодшого віку (1, 2, 3 -місяці) характеризується порівняно з дорослими в цілому більш низькою функціональною активністю, але більш високої адаптогенністю за станом тіміко-лімфатичних і кортико-надниркових показників.
2. Іммобілізація у 1, 2, 3 -місячних щурів викликає стресову реакцію у вигляді типових порушень з боку стрес-стимулюючих систем, серед яких метаболічна регуляція про- і антиоксидантної рівноваги швидше досягає рівня дорослих тварин, а нейрогормональний захист забезпечується високим рівнем КС, що призводить до еозинопенії та гіперглікемії.
3. При введенні пірацетаму всі показники нейрогормональної регуляції відновилися, за винятком вродженої захисту: ваговий коефіцієнт тимуса і рівень кортикостерону в крові залишаються високими, в той час як у дорослих щурів вони нормалізуються.
4. Тіоцетам окрім нормалізації показників природного захисту (кількості КС та ВК за грудинної залози) має більш виражену тенденцію до збільшення кількості АК в наднирниках та відновлення рівня еозинофілів в сироватці крові.
5. Аналогічний ефект спостерігається в дослідках з елеутерококом.

6. Пірацетам (20 мг/кг) і тіоцетам (25 мг/кг) в умовах іммобілізаційного стресу у щурів 2-місячного віку проявляють стрес-протекторну дію, відображаючи їх більш високу чутливість до фармакотерапії в порівнянні з дорослими тваринами.

7. Зазначені особливості «дитячого» стресу і його корекції стреспротекторами повинні враховуватися при проведенні комплексної терапії в педіатричній практиці захворювань з супутньою емоційно-стресовою напругою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

- Ahmad, A., Rasheed, N., Chand, K., Maurya, R., Banu, N., & Palit, G. (2012). Restraint stress-induced central monoaminergic and oxidative changes in rats and their prevention by novel *Ocimum sanctum* compounds. *Indian Journal of Medical Research*, 135, 548–554.
- Baraboi, V., Reznikov, O. (2013). *Fiziolohiia, biokhimiia i psykholohiia stres* [Physiology, biochemistry and psychology of stress]. Kyiv: Interservis (in Ukrainian) [Барабой, В., Резніков, О. (2013). *Фізіологія, біохімія і психологія стрес*. Київ: Інтерсервіс].
- Belenichev, I., Sereda D., Dejnichenko, Ju., Buhtijarova, P., Pavlov, S., & Kucherenko, L. (2010). *Sovremennye nootropnye preparaty: klassifikacija, mehanizm dejstviya, perspektivy primeneniija* [Modern nootropic drugs: classification, mechanism of action, prospects of use]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 122–126 (in Russian) [Беленичев, И., Середя Д., Дейниченко, Ю., Бухтиярова, П., Павлов, С., & Кучеренко, Л. (2010). Современные ноотропные препараты: классификация, механизм действия, перспективы применения. *Запорожский медицинский журнал*, 5, 122–126].
- Brjazgunov, I., Kizeva, E. (2013). *Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo v praktike pediatra* [Posttraumatic stress disorder in a pediatrician's practice]. *Vrach*, 3, 71–73 (in Russian) [Брязгунов, И., Кизева, Е. (2013). Посттравматическое стрессовое расстройство в практике педиатра. *Врач*, 3, 71–73].
- Carrasco, G. A., & Van de Kar, L. D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 235–272. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01285-8
- Chen, H.-J. C., Spiers, J. G., Sernia, C., Anderson, S. T., & Lavidis, N. A. (2014). Reactive nitrogen species contribute to the rapid onset of redox changes induced by acute immobilization stress in rats. *Stress*, 17(6), 520–527. doi: 10.3109/10253890.2014.966264
- Daviu, N., Rabasa, C., Nadal, R., & Armario, A. (2014). Comparison of the effects of single and daily repeated immobilization stress on resting activity and heterotypic sensitization of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Stress*, 17(2), 176–185. doi: 10.3109/10253890.2014.880834
- Frolkis, V. (1991). Stress-vozrast-syndrom [Stress-age-syndrome]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 3, 3–10 (in Ukrainian) [Фролькіс, В. (1991). Стресс-возраст-синдром. *Фізіологічний журнал*, 3, 3–10].
- Hladkykh, F. V., Stepaniuk, N. H., & Vernihorodskiy, S. V. (2016). Izuchenie sostojaniija kletochnogo gomeostaza slizistoj obolochki zheludka krysa na modeli revmatoidnogo artrita, lechnogo ibuprofenom i ego kombinacij s vinboronom [The study of cell homeostasis state of the gastric mucosa of rats on model of rheumatoid arthritis, treatment with ibuprofen and its combination with vinboron]. *Pharmacy & Pharmacology*, 4(3), 68–83. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-68-83 (in Russian) [Гладких, Ф. В., Степанюк, Н. Г., & Вернигородский, С. В. (2016). Изучение состояния клеточного гомеостаза слизистой оболочки желудка крысы на модели ревматоидного артрита, леченного ибупрофеном и его комбинацией с винбороном. *Фармация и фармакология*, 4(3), 68–83. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-68-83].
- Hladkykh, F., Stepaniuk, N., & Vernygorodskiy, S. (2017). Macro- and Microscopic Study of the Effect of 2-Phenyl-3-Carboxy-4-Dimethylaminomethyl-5-Hydroxybenzofuran Hydrochloride

(Vinboron) on the Gastrotoxicity of Ibuprofen in Experimental Rheumatoid Arthritis in Rats. *Path of Science*, 3(10), 7001–7018. doi: 10.22178/pos.27-8

11. Isaev, D. (2005). *Jemocional'nyj stress: psihosomaticheskie i somaticheskie rasstrojstva u detej* [Emotional stress: psychosomatic and somatic disorders in children]. Saint-Petersburg: Rech' (in Russian)
[Исаев, Д. (2005). *Эмоциональный стресс: психосоматические и соматические расстройства у детей*. Санкт-Петербург: Речь].
12. Kendjurina, E., Elkina, T., Shevchenko, M., & Tatarenko, Ju. (2012). *Adaptacija rebenka k detskomu doshkol'nomu uchrezhdeniju (profilaktika ORVI v uslovijah stressa)* [A child's adaptation to a preschool institution: prevention of acute respiratory viral infections under stress]. *Vrach*, 5, 65–69 (in Russian)
[Кендюрина, Е., Елкина, Т., Шевченко, М., & Татаренко, Ю. (2012). Адаптация ребенка к детскому дошкольному учреждению (профилактика ОРВИ в условиях стресса). *Врач*, 5, 65–69].
13. Kirichek, L. (1989). *Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya nejrotropnyh sredstv pri immobilizacii* [Experimental substantiation of the use of neurotropic drugs for immobilization] (Doctoral dissertation). Retrieved from <http://medical-diss.com/medicina/eksperimentalnoe-obosnovanie-primeneniya-nejrotropnyh-sredstv-pri-immobilizatsii> (in Russian)
[Киричек, Л. (1989). *Экспериментальное обоснование применения нейротропных средств при иммобилизации* (Автореферат докторской диссертации). URL: <http://medical-diss.com/medicina/eksperimentalnoe-obosnovanie-primeneniya-nejrotropnyh-sredstv-pri-immobilizatsii>].
14. Kirichek, L., Abramova, L., Pisarenko, G., Polyakov, A., & Golovanova, A. (2015). *Sostojanie stress-stimulirujushih sistem u krys raznogo vozrasta pri immobilizacii i ego farmakologicheskaja korrekcija* [Status of rat's stress-stimulating systems of different ages in the immobilization and pharmacological correction]. *Eksperimental'na i klinichna medicina*, 3, 15–19 (in Russian)
[Киричек, Л., Абрамова, Л., Писаренко, Г., Поляков, А., & Голованова, А. (2015). Состояние стресс-стимулирующих систем у крыс разного возраста при иммобилизации и его фармакологическая коррекция. *Экспериментальна і клінічна медицина*, 3, 15–19].
15. Kirichek, L., Perepelica, A., & Kal'chuk, R. (2016). *Lekarstvennyj antistress v jeksperimente (immobilizacija, travma, vospalenie)* [Drug antistress in the experiment (immobilization, trauma, inflammation)]. Kharkov: Kontrast (in Russian)
[Киричек, Л., Перепелица, А., & Кальчук, Р. (2016). *Лекарственный антистресс в эксперименте (иммобилизация, травма, воспаление)*. Харьков: Контраст].
16. Lucassen, P. J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O. F. X., Van Dam, A. M., Rajkowska, G., ... Czéh, B. (2013). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathologica*, 127(1), 109–135. doi: 10.1007/s00401-013-1223-5
17. Markova, I., & Kalinicheva, V. (1987). *Pediatricheskaja farmakologija* [Pediatric Pharmacology]. Moscow: Medicina (in Russian)
[Маркова, И., & Калиничева, В. (1987). *Педиатрическая фармакология*. Москва: Медицина].
18. McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186(1), 190–222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x
19. Milenin, V. (2003). *Psihosomaticheskie narusheniya v detskom vozraste posle gospitalizacii* [Posthospital psychosomatic disorders in children]. *Anesteziologija i reanimatologija*, 1, 69–73 (in Russian)
[Миленин, В. (2003). Психосоматические нарушения в детском возрасте после госпитализации. *Анестезиология и реаниматология*, 1, 69–73].
20. Milenin, V. (2012). *Predfaktory psihosomaticheskikh narushenij v stomatologicheskij praktike u detej* [Factor previous of psychological disturbances in dental practice in children]. *Rossijskij*

- stomatologicheskij zhurnal*, 4, 41–45 (in Russian)
[Миленин, В. (2012). Предфакторы психосоматических нарушений в стоматологической практике у детей. *Российский стоматологический журнал*, 4, 41–45].
21. Nostramo, R., Tillinger, A., Saavedra, J. M., Kumar, A., Pandey, V., Serova, L., ... Sabban, E. L. (2012). Regulation of angiotensin II type 2 receptor gene expression in the adrenal medulla by acute and repeated immobilization stress. *Journal of Endocrinology*, 215(2), 291–301. doi: [10.1530/joe-12-0181](https://doi.org/10.1530/joe-12-0181)
 22. Patchev, V., & Patchev, A. (2006). **Experimental models of stress**. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 417–432.
 23. Sel'e, G. (1977). *Novoe o gormonah i mehanizme ih dejstvija* [New about hormones and the mechanism of their action]. Kiev: Naukova dumka (in Russian)
[Селье, Г. (1977). *Новое о гормонах и механизме их действия*. Киев: Наукова думка].
 24. Serhienko, L. (2009). Rannii ontogenez – period «prohramuvannia» endokrynnykh ta hormonalno-zaleznykh patolohii [Early ontogeny is a period of "programming" of endocrine and hormonal-dependent pathologies]. In *Fundamentalna ta klinichna endokrynolohiia: problemy, zdobutky, perspektyvy* (pp. 11–16). Kharkiv: n. d. (in Ukrainian)
[Сергієнко, Л. (2009). Ранній онтогенез – період «програмування» ендокринних та гормонально-залежних патологій. В *Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи* (с. 11–16). Харків: н. д.].
 25. Shherban', N., Gorbach, T., Guseva, N. (2004). *Laboratornye metodiki dlja izuchenija sostojanija antioksidantnoj sistemy i urovnja perikisnogo okislenija lipidov* [Laboratory methods for studying the state of the antioxidant system and the level of lipid peroxidation]. Kharkov: HGMU (in Russian)
[Щербань, Н., Горбач, Т., Гусева, Н. (2004). *Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов*. Харьков: ХГМУ].
 26. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsena (in Ukrainian)
[Стефанов, О. В. (Ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів*. Київ: Авіцена].
 27. Vogel, C., Silva, G. M., & Marcotte, E. M. (2011). Protein Expression Regulation under Oxidative Stress. *Molecular & Cellular Proteomics*, 10(12), M111.009217. doi: [10.1074/mcp.m111.009217](https://doi.org/10.1074/mcp.m111.009217)
 28. Wood, G. E., Norris, E. H., Waters, E., Stoldt, J. T., & McEwen, B. S. (2008). Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 122(2), 282–292. doi: [10.1037/0735-7044.122.2.282](https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.2.282)
 29. Zapadnjuk, I., Zapadnjuk, V., Zaharija, E., & Zapadnjuk, B. (1983). *Laboratornye zhivotnye: razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v jeksperimente* [Laboratory animals: breeding, content, use in experiment] (3d ed.). Kiev: Vishha shkola (in Russian)
[Западнюк, И., Западнюк, В., Захария, Е., & Западнюк, Б. (1983). *Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте* (3-е изд.). Киев: Вища школа].
 30. Zar, J. (2014). *Biostatistical analysis* (5th ed.). Upper Saddle River: Pearson.
 31. Zhyliuk, V., & Mamchur, V. (2011). Aktyvnist protsesiv viltoradykalnoho okyslennia lipidiv i bilkiv v utvorennyakh holovnoho mozku pry khronichnii hiperhlikemii za umov zastosuvannia nootropnykh zasobiv [The activity of processes of free radical oxidation of lipids and proteins in cerebral formations in chronic hyperglycemia under the conditions of application of nootropic agents]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 5, 112 –113 (in Ukrainian)
[Жилок, В., & Мамчур, В. (2011). Активність процесів вільнорадикального окислення ліпідів і білків в утвореннях головного мозку при хронічній гіперглікемії за умов застосування ноотропних засобів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 5, 112 –113].