

ВПЛИВ ЕНАЛАПРИЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**О.Г. Кметь**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

еналаприл, скополамін-індукована хвороба Альцгеймера, центральна нервова система щурів.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 4 (88). С. 48-53.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.86

E-mail: kmet.olga@bsmu.edu.ua

Мета роботи — дослідити вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера.

Матеріал і методи. Експерименти проводили на нелінійних лабораторних білих щурах-самцях масою 0,18–0,20 кг. Модель хвороби Альцгеймера створювали внутрішньоочеревинним уведенням 27 днів скополаміну гідрохлориду (Sigma, США) дозою 1 мг/кг. Починаючи з 28-ї доби експерименту, еналаприл вводили внутрішньоочеревинно дозою 1 мг/кг у 1 мл фізіологічного розчину — один раз на добу, 14 днів. Функціональний стан центральної нервової системи оцінювали за поведінковими реакціями щурів у тестах «відкрите поле» та «умовного рефлексу пасивного уникнення».

Результати. Поведінкові реакції щурів із хворобою Альцгеймера після введення еналаприлу в тесті «відкрите поле» характеризувались зменшенням часу «нерухомості», зростанням кількості уринацій і фекальних болюсів; у тесті «умовного рефлексу пасивного уникнення» — збільшенням латентного періоду входу щурів у під'єднаний до електричного струму затемнений відсік.

Висновки. Встановлені зміни поведінки щурів із хворобою Альцгеймера свідчать про відновлення емоційних реакцій, формування умовного рефлексу при електробольовому подразненні та вказують на корегувальні можливості еналаприлу за умов нейродегенеративних порушень центральної нервової системи.

Ключевые слова:

еналаприл, скополамин-индуцированная болезнь Альцгеймера, центральная нервная система крыс.

Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 4 (88). С. 48-53.

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**О. Г. Кметь**

Цель работы — исследовать влияние эналаприла на функциональное состояние центральной нервной системы крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера.

Материал и методы. Эксперименты проводили на нелинейных лабораторных белых крысах-самцах массой 0,18–0,20 кг. Модель болезни Альцгеймера создавали внутрибрюшинным введением 27 дней скополамина гидрохлорид (Sigma, США) в дозе 1 мг/кг. Начиная с 28-ой сутки эксперимента, эналаприл вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг в 1 мл физиологического раствора — один раз в день, 14 дней. Функциональное состояние центральной нервной системы оценивали по поведенческим реакциям крыс в тестах «открытое поле» и «условного рефлекс пасивного избегания».

Результаты. Поведенческие реакции крыс с болезнью Альцгеймера после введения эналаприла в тесте «открытое поле» характеризовались уменьшением времени «недвижимости», ростом количества уринаций и фекальных болюсов; в тесте «условного рефлекс пасивного избега-

ния» — увеличением латентного периода входа крыс в подключенный к электрическому току затемненный отсек.

Выводы. Установленные изменения поведения крыс с болезнью Альцгеймера свидетельствуют о восстановлении эмоциональных реакций, формирование условного рефлекса при электроболевым раздражении и указывают на корректирующие возможности эналаприла в условиях нейродегенеративных нарушений центральной нервной системы.

Keywords: enalapril, scopolamine-induced Alzheimer's disease, central nervous system of rats.

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 4 (88). P. 48-53.

INFLUENCE OF ENALAPRIL ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE

O.G. Kmet

The purpose of the work. Is To investigate the effects of enalapril on the functional state of the central nervous system of rats with experimental Alzheimer's disease.

Material and methods. Experiments were carried out on non-linear laboratory white male rats weighing 0.18–0.20 kg. A model of Alzheimer's disease was created by intraperitoneal administration for 27 days of scopolamine hydrochloride (Sigma, USA) at a dose of 1 mg/kg. Starting from the 28th day of the experiment, enalapril was administered intraperitoneally at a dose of 1 mg/kg in 1 ml of saline solution — once a day, 14 days. The functional state of the central nervous system was assessed by the behavioral responses of rats in "open field" tests and "conditioned reflex of passive avoidance".

Results. Behavioral reactions of rats with Alzheimer's disease after enalapril administration in the "open field" test were characterized by a decrease in the time of "immobility", an increase in the number of urinates and fecal boluses; in the test of the "conditioned reflex of passive avoidance" — an increase in the latent period of the entrance of rats into a darkened compartment connected to the electric current.

Conclusions. The established behavior changes in Alzheimer's disease testify to the restoration of emotional reactions, the formation of a conditioned reflex in electrical pain stimulation, and indicate the corrective capacity of enalapril under conditions of neurodegenerative disturbances of the central nervous system.

Вступ. Висока частота захворюваності та тяжкість розвитку хвороби Альцгеймера (ХА) є важливою медичною, соціально-економічною проблемою сучасного цивілізованого світу, значення якої буде безперервно зростати відповідно до прогресивного збільшення кількості людей старше 60 років. ХА являється однією з найбільш поширених причин деменції і її частка серед хворих із стійким порушенням когнітивних функцій становить 50–60% [1]. Здебільшого ХА вважають нейродегенеративним процесом несудинного генезу. Однак сучасні дослідження показують, що факторами ризику розвитку ХА можуть бути артеріальна гіпертензія, атеросклероз, діабет — при яких судинна дисфункція поєднується з деменцією [2, 3].

Варто відзначити ефективність застосування при ХА препаратів для лікування артеріальної гіпертензії. Водночас найбільш результативними являються лікарські засоби, які впливають на ренін-ангіотензинову систему (РАС). Встановлена значуща роль

РАС не тільки в регуляції артеріального тиску та водно-сольового гомеостазу, але і в процесах навчання, стану пам'яті, мотиваційно-емоційного фону людини [4–7]. Чисельними клінічними дослідженнями доведена кардіо-, вазо-, нефропротекторна ефективність представників класу блокаторів РАС — інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) [8, 9]. Водночас привертають увагу повідомлення щодо нейропротекторних впливів ІАПФ. Так, було показано, що при застосуванні еналаприлу покращувалась ефективність лікування діабетичної нейропатії у щурів: збільшувалась швидкість проведення імпульсів моторними та чутливими нервовими волокнами, покращувалась теплова та вібраторна чутливість [10]. Беручи до уваги те, що РАС, завдяки центральним нейропротекторним властивостям, зменшує розміри інфаркту мозку, запалення, окислювального стресу і апоптозу нейронів [11], доцільно вивчити терапевтичні можливості еналаприлу при ХА.

Оригінальні дослідження

Мета роботи. Дослідити вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи щурів із експериментальною хворобою Альцгеймера.

Матеріал і методи. Експерименти проводились на нелінійних білих щурах-самцях масою 0,18–0,20 кг, яких утримували за стандартних умов віварію при температурі 18–22 °С і відносній вологості 40–60%, на збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Дослідження виконувались із дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.). Спочатку всіх щурів розподілили на дві групи: 1-ша — контрольні щури; 2-га— щури з моделлю ХА. Беручи до уваги загальне визнання холінергічної гіпотези в патогенезі деменції ХА, дослідження проводили на щурах із скополамін-індукованим порушенням пам'яті [12]. Для створення моделі ХА скополаміну гідрохлорид (Sigma, США) вводили внутрішньоочеревинно (в/оч) дозою 1 мг/кг маси тіла у вигляді 0,01% водного розчину (0,5 мл/100 г), один раз на добу, протягом 27 днів. На 28-му добу групі щурів із ХА (3-тя група) розпочинали введення протягом 14 діб в/оч еналаприлу дозою 1 мг/кг маси тварини [13]. Тваринам 1-ї, 2-ї групи аналогічним шляхом вводили еквівалентну кількість розчинника.

Функціональний стан центральної нервової систе-

ми щурів оцінювали за показниками тестів «відкрите поле» та «умовний рефлекс пасивного уникнення» (УРПУ) [14]. Для проведення тесту «відкрите поле» використовували камеру з пластиковими стінками висотою 40 см. Підлога камери поділена на рівні квадрати з отворами, що імітують нірку на перетині ліній. На 14-ту добу після введення еналаприлу щурів всіх груп розташовували в центр камери і реєстрували час адаптаційного періоду «нерухомості» — латентного періоду (ЛП), після чого спостерігали 3 хв за активною поведінкою. Реєстрували показники (кількість): рухової активності — перетнуті квадрати; орієнтовно-дослідницької активності — вертикальні стійки, обстеження отворів (нірковий рефлекс); емоційні реакції — грумінг (умивання), фекальні болюси (дефекація), уринації (сечовиділення).

Для оцінки поведінкових реакцій за тестом УРПУ використовувалась камера, яка складалась із освітленого і темного відсіків, з'єднаних між собою отвором, що імітує нірку. Підлога камери в темному відсіку була під'єднана до електричного струму (0,8 мА). Щурів поміщали в світлий відсік на 28-му добу експерименту до введення еналаприлу (групи 1, 2; I серія); через 1 і 14 діб після введення еналаприлу (групи 1–3; II і III серії). Після ЛП — інтервалу часу перебування в освітленому відсіку щури заходили в темний відсік, отвір закривали і щури зазнавали стимуляції кінці-

Таблиця 1
Вплив еналаприлу на показники тесту «відкрите поле» у щурів із скополамін-індукованою хворобою Альцгеймера ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контроль	Модель ХА	Модель ХА + еналаприл
Тривалість латентного періоду, с	13,3±0,76	22,1±1,34 P<0,05	19,0±0,82 P≤0,05
Рухова активність			
Кількість перетнутих квадратів	25,7±1,11	16,6±1,27 P<0,05	22,1±4,03
Орієнтовно-дослідницька активність			
Стійки	13,0±1,41	6,1±0,90 P<0,05	8,3±1,11 P<0,05
Отвори	13,4±1,29	6,4±0,98 P<0,05	9,0±0,82 P<0,05
Емоційні реакції			
Грумінг	7,9±1,07	2,7±0,76 P<0,05	5,6±0,98 P1<0,05
Уринації	2,9±0,76	0,9±0,38 P<0,05	2,6±0,53 P1<0,05
Фекальні болюси	3,0±0,82	0,6±0,53 P<0,05	2,4±0,53 P1<0,05

Примітка: P – достовірність порівняно з контролем, P1 – достовірність порівняно з ХА.

вок стабілізованим електричним струмом протягом 15 секунд (електробольове подразнення). Реєстрували час ЛП, динаміка змін якого інформує про утворення та збереження умовного рефлексу. Згідно з умовами проведення тесту УРПУ, щурів без вираженого ніркового рефлексу, в яких ЛП входу в темний відсік перевищував 3 хв, та щурів, які намагались повторно проникнути в темний відсік, вилучали з експерименту. Статистичний аналіз проводили за програмою Statistica 8.0, відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати тесту «відкрите поле», що наведені в таблиці 1, дозволяють оцінити спонтанну рухову та дослідницьку активність щурів. У групі з моделлю ХА тривалість ЛП збільшувалась на 66,2% порівняно з групою контролю. Подовження ЛП адаптації у щурів із ХА вказує на збільшення ступеня ризику: дезорієнтацію в незнайомій обстановці та свідчить про активацію пристосувальних реакцій до незвичних умов. У щурів, яким 14 днів вводили еналаприл, час ЛП лишався вищим за контрольне значення, хоча мала місце тенденція до зниження даного показника.

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

Здатність щурів досліджувати відкритий простір та, відповідно, пізнавальну активність оцінювали за показниками орієнтовно-дослідницької поведінки. У групі щурів із ХА знизилась кількість вертикальних стійок на 53,1% та обстежених отворів на 52,2%.

Після введення 14 днів еналаприлу не спостерігалось статистично значущих змін показників вертикальної рухової та пізнавальної активності.

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

Аналіз результатів тесту УРПУ показав, що у щурів контрольної групи сформувався стійкий рефлекс на електробольове подразнення (табл. 2). При порівнянні тривалості ЛП у щурів I та II серії встановлено збільшення інтервалу часу на 132,6% через 24 год після першого входу щурів у темний відсік. На 14-ту добу різниця з показником I серії була меншою — 38,5%. Необхідно відзначити, що, порівняно зі значенням II серії ЛП через 14 діб також достовірно зменшувався (в 1,8 рази). Однак статистично значуща відмінність із показником I серії засвідчувала збереження УРПУ в групі контролю протягом всіх періодів експерименту.

Подальший аналіз результатів тесту засвідчив формування УРПУ після електробольового подразнення у щурів із ХА. Через 24 год із моменту стимуляції електричним струмом ЛП збільшувався на 12,5%. Однак на зниження пам'яті щурів і пригнічення УРПУ на 14-ту добу після моделювання ХА вказу-

Таблиця 2

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

Латентний період входу в темний відсік, с	До введення еналаприлу, I серія		
	Контроль, n=7	Модель ХА, n=14	
	72,4±3,51	62,6±4,74	
	Через 24 години після введення еналаприлу, II серія		
	Контроль, n=7	Модель ХА, n=7	Модель ХА + еналаприл, n=7
	168,4±2,37 P<0,0001	70,4±4,93 P2<0,0001	81,4±4,04 P2<0,0001
	На 14-ту добу після введення еналаприлу, III серія		
	100,3±4,86 P<0,001	38,6±3,46 P1<0,01 P2<0,001 P3<0,01	91,1±4,34 P1<0,001 P3<0,001

Примітка. Достовірність відмінностей: P – з контролем I серії, P1 – з ХА I серії; P2 – з контролем, P3 – з ХА в серіях II, III.

Оригінальні дослідження

вало зменшення інтервалу часу входу в темний відсік на 38,3 і 45,2% відповідно до показників I і II серії. Водночас динаміка змін у II і III серіях характеризувалась зменшенням ЛП на 58,2 і 61,5% порівняно з відповідними контрольними показниками, тим самим підтверджувала факт прогресивного зниження пам'яті у щурів із ХА.

Через 24 год після введення еналаприлу інтервал часу входу в темний відсік лишився нижчим, ніж значення контролю II серії і різниця становила 51,7%. Водночас у щурів із ХА тривалість ЛП потенційно зростала після застосування еналаприлу, що вказувало на здатність препарату покращувати функціональний стан центральної нервової системи за умов даного експерименту. Результати III серії засвідчили ймовірність цього припущення. Після введення 14 днів еналаприлу динаміка змін характеризувалась підвищенням ЛП у 2,4 раза порівняно з нелікованими щурами. Покращення пам'яті під впливом еналаприлу проявлялось відновленням у щурів із ХА здатності пригнічувати природжену поведінку для уникнення повторного больового подразнення. Отримані результати збігаються із результатами, що РАС, окрім регулювання артеріального тиску, володіє корегувальним впливом на функціональний стан ЦНС, включаючи пізнання, пам'ять, тривогу та депресію. Адже усі компоненти класичної системи ренін-ангіотензину були виявлені в мозку [15]. Ці зміни виникають через підвищення продукції ангіотензину II, який інгібує вивільнення ацетилхоліну і в кінцевому результаті сприяє розвитку когнітивних порушень. Відповідно еналаприл, як ІАПФ, блокує даний процес та покращує мнестичні функції.

Висновки

1. Поведінка щурів із скополамін-індукованою хворобою Альцгеймера в тесті «відкрите поле» після введення еналаприлу дозою 1 мг/кг (14 днів) характеризується зменшенням латентного періоду «нерухомості», що вказує на покращення адаптаційних реакцій. 2. Після введення упродовж 14 днів еналаприлу відновлюється знижений показник грумінгу, діурезу та дефекацій, що свідчить про позитивний вплив еналаприлу на емоційні реакції щурів із хворобою Альцгеймера. 3. Підвищення латентного періоду входу в темний відсік на 1-шу і 14-ту добу введення еналаприлу відображає більш ефективне збереження умовної реакції пасивного уникання на електробольову стимуляцію, відповідно — на покращення формування та збереження пам'яті щурів із хворобою Альцгеймера.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити вплив еналаприлу на морфологічний стан відділів головного мозку, зокрема — кори скроневої частки півкуль неокортексу та гіпокампа за умов експериментальної хвороби Альцгеймера.

Список літератури

1. Науменко АА, Вахнина НВ. Болезнь Альцгеймера

под маской инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (2): 100–106.

2. Ramón C, Arun M, Juan CC, Pablo C, Óscar T. Pharmacogenetics of Vascular Risk Factors in Alzheimer's Disease J. Pers. Med. 2018; 8 (1): 3.
3. Valenti R, Pantoni L, Markus HS. Treatment of vascular risk factors in patients with a diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review. BMC Med. 2014; 12: 160.
4. O'Caioimh R, Healy L, Gao Y, Svendrovski A, Kerins DM, Eustace J, et al. Effects of centrally acting angiotensin converting enzyme inhibitors on functional decline in patients with Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2014; 40: 595–603.
5. Ye R, Hu Y, Yao A, Yang Y, Shi Y, Jiang Y, et al. Impact of renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: A meta-analysis. Int J Clin Pract. 2015; 69: 674–81.
6. Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, Velting DM. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: What, when, and why? Ann Clin Transl Neurol. 2015; 2: 307–23.
7. Wharton W, Goldstein FC, Zhao L, Steenland K, Levey AI, Hajjar I, et al. Modulation of renin-angiotensin system may slow conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's Disease. J Am Geriatr Soc. 2015; 63: 1749–56.
8. Talha J, Shah J, Mehnaz K. A comparative study of neuroprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors against scopolamine-induced memory impairments in rats. J Adv Pharm Technol Res. 2015 Jul-Sep; 6 (3): 130–35.
9. Tota S, Nath C, Najmi AK, Shukla R, Hanif K. Inhibition of central angiotensin converting enzyme ameliorates scopolamine induced memory impairment in mice: Role of cholinergic neurotransmission, cerebral blood flow and brain energy metabolism. Behav Brain Res. 2012; 232:66–76.
10. Davidson EP, Holmes A, Coppey LJ, Yorek MA. Effect of combination therapy consisting of enalapril, α -lipoic acid, and menhaden oil on diabetic neuropathy in a high fat/low dose streptozotocin treated rat. Eur J Pharmacol. 2015; 15 (765): 258–67.
11. Rocha NP, Simões e Silva AC, Prestes TRR, Feracin V, Machado CA, Ferreira RN, Teixeira AL, de Miranda AS. RAS in the central nervous system: Potential role in neuropsychiatric disorders. Curr Med Chem. 2018; 25 (28): 47–53.
12. Gilles C, Ertlé S. Pharmacological models in Alzheimer's disease research. Dialogues Clin Neurosci. 2000; 2 (3): 247–55.
13. Гоженко АІ, Філіпеч НД. Зміни показників діяльності нирок за умов поєданого застосування флоккаліну та еналаприлу. Буковинський мед. вісник. 2013; 7 (3): 38–42.
14. Буреш Я, Бурешова О, Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва: Высшая школа; 1991. 527 с.
15. Mariela MG, Augusto V, Gustavo C, Mauro GS. The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: a translational approach. Clinical Science. May 25, 2018; 132 (10):1021–38; DOI: 10.1042/CS20180189

References

1. Naumenko AA, Vakhnina NV. Bolezn' Al'cgejmara pod maskoy insul'ta. [Alzheimer's disease under the guise of a stroke]. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. 2016;8 (2):100–106. (in Russian).
2. Cacabelos R, Meyyazhagan A, Carril JC, Cacabelos P, Teijido Ó. Pharmacogenetics of Vascular Risk Factors in

- Alzheimer's Disease J. Pers. Med. 2018;8 (1):3.
- Valenti R, Pantoni L, Markus HS. Treatment of vascular risk factors in patients with a diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review. BMC Med. 2014;12:160.
 - O'Caomh R, Healy L, Gao Y, Svendrovski A, Kerins DM, Eustace J, et al. Effects of centrally acting angiotensin converting enzyme inhibitors on functional decline in patients with Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2014;40:595–603.
 - Ye R, Hu Y, Yao A, Yang Y, Shi Y, Jiang Y, et al. Impact of renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: A meta-analysis. Int J Clin Pract. 2015;69:674–81.
 - Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, Velting DM. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: What, when, and why? Ann Clin Transl Neurol. 2015;2:307–23.
 - Wharton W, Goldstein FC, Zhao L, Steenland K, Levey AI, Hajjar I, et al. Modulation of renin-angiotensin system may slow conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's Disease. J Am Geriatr Soc. 2015;63:1749–56.
 - Jawaid J, Shah J, Mehnaz K. A comparative study of neuroprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors against scopolamine-induced memory impairments in rats. J Adv Pharm Technol Res. 2015 Jul-Sep;6 (3):130–35.
 - Tota S, Nath C, Najmi AK, Shukla R, Hanif K. Inhibition of central angiotensin converting enzyme ameliorates scopolamine induced memory impairment in mice: Role of cholinergic neurotransmission, cerebral blood flow and brain energy metabolism. Behav Brain Res. 2012;232:66–76.
 - Davidson EP, Holmes A, Coppey LJ, Yorek MA. Effect of combination therapy consisting of enalapril, α -lipoic acid, and menhaden oil on diabetic neuropathy in a high fat/low dose streptozotocin treated rat. Eur J Pharmacol. 2015;15 (765):258–67.
 - Rocha NP, Simões e Silva AC, Prestes TRR, Feracin V, Machado CA, Ferreira RN, Teixeira AL, de Miranda AS. RAS in the central nervous system: Potential role in neuropsychiatric disorders. Curr Med Chem. 2018; 25 (28): 47–53.
 - Gilles C, Ertlé S. Pharmacological models in Alzheimer's disease research. Dialogues Clin Neurosci. 2000;2 (3):247–55.
 - Hozhenko AI, Filipec' ND. Zminy pokaznikov dijil'nosti nyrok za umov poednanoho zastosuvannja flokalinu ta enalaprilu [Changes in kidney function in combination with flocaline and enalapril]. Bukovins'kij medichnij visnik. 2013;7 (3):38–42. (in Ukrainian).
 - Buresh JA, Bureshova O, H'juston D. Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija [Techniques and basic experiments on the study of the brain and behavior]. Moskva: Vysshaja shkola;1991.527 s. (in Russian).
 - Gironacci MM, Vicario A, Cerezo G, Silva MG. The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: a translational approach. Clinical Science May 25, 2018;132 (10):1021–38.

Відомості про автора:

Кметь Ольга Гнатівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Сведения об авторе:

Кметь Ольга Игнатовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author:

Kmet O. G. — Candidate of Medical Science, associate professor of the Department of Pharmacology, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.08.2018

Рецензент — проф. Пашиковський В.М.

© О.Г. Кметь, 2018