

І Нац. з'їзду фармакологів України «Сучасні проблеми фармакології». — К., 1995. — С. 302-303.

3. Кресюн В. Й., Шандра О. А., Антоненко П. Б. Вплив нових похідних германію на формування умовної реакції активного уникнення // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 3. — С. 40-41.

4. *The influence of germanium-containing compounds upon seizure activity.* Prague, Czech republic, 12–17 September, 1999: Abstracts from the 23rd International Epilepsy Congress / V. Kresyun, A. Shandra, L. Godlevsky et al. // *Epilepsia*. — Vol. 40, N 2. — 1999. — P. 126-128.

5. Антоненко П. Б. Нейротропна дія нових БАВ — координаційних сполук германію з біолігандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2001. — 19 с.

6. Кресюн В. И., Годован В. В., Кресюн Н. В. Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия // *Наук. вісник Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина»*. — 1999. — Вип. 10. — С. 99-100.

7. Годован В. В. Фармакологія гепатозахисної дії нових координаційних сполук германію з біолігандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1998. — 17 с.

8. *Доклінічне дослідження лікарських засобів* / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак; За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авиценна, 2001. — 527 с.

9. *Фармакокінетика* / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов/нД.: Феникс, 2001. — 381 с.

10. *Екстракційно-фотометричне визначення мікроількостей германію у тканинах експериментальних тварин* / Г. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфуліна та ін. // *Одес. мед. журнал*. — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

11. *Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели)* / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др. — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

Д. Б. Волошенков, канд. мед. наук, О. А. Кашенко

ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, НИКОТИНАМИДОМ И МАГНИЕМ НА АКТИВНОЕ ИЗБЕГАНИЕ У КРЫС

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

Д. Б. Волошенков, О. А. Кашенко

ЕФЕКТИ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НИКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ, НІКОТИНАМІДОМ І МАГНІЄМ НА АКТИВНЕ УНИКАННЯ У ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Одним із частих проявів судомного синдрому є когнітивні зміни, у тому числі мнестичні порушення. У цій роботі досліджували механізми впливу нових БАВ МІГУ-4, -5, -6 на процеси навчання, пам'яті, здобуття навички шляхом формування умовного рефлексу (УР) у тесті активного уникання, а також ефекти зазначених БАВ на опір згасанню умовного рефлексу в тесті з негативним підкріпленням і в умовах застосування блокатора холінергічної передачі — атропіну. Результати досліджень довели, що системне введення даних БАВ чинило ноотропну дію, спричинюючи поліпшення процесів навчання, формування УР у тесті активного уникання.

Ключові слова: судомний синдром, МІГУ-4, МІГУ-5, МІГУ-6, активне уникання, умовний рефлекс.

UDC 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

D. B. Voloshenkov, O. A. Kaschenko

DIPHOSPHONATE GERMANIUM WITH NICOTINIC ACID, NICOTINAMIDE AND MAGNESIUM COMPOUNDS INFLUENCE ON THE ACTIVE AVOIDANCE BEHAVIOR IN RATS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

We investigated the mechanisms of new MIGU-4, -5, -6 compounds influence on the processes of training, memory, extraction of the experience by the conditional reflex formation in the tests of active avoidance in the present work. Also we studied effects of these compounds on resistance to conditional reflex dying away in the test of the negative confirmation with use M-cholinolitic — atropine. It was shown that systemic administration of MIGU caused nootropic action with improvement of the processes of training, conditional reflex formation in the tests of active avoidance. MIGU-6 induced a dose-dependent impairment of memory in the active avoidance test. Atropine both induced the impairment of memory and potentiated the MIGU-6 amnesic effect.

Key words: seizure syndrome, MIGU-4, MIGU-5, MIGU-6, active avoidance, conditional reflex.

Ранее было показано, что новые производные дифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотиномидом и магнием (соответственно МІГУ-4, МІГУ-5 и МІГУ-6) оказы-

вают выраженные нейротропные эффекты, которые проявляются в уменьшении интенсивности тремора и мышечной ригидности [1], а также оказывают противосудорожное действие [2;

3]. Одним из частых проявлений судорожных синдромов есть когнитивные изменения, в том числе мнестические нарушения [4], обусловленные как патологическим процессом, так и применением противоэпилептических препаратов [5; 6]. Поэтому одна из существенных задач в создании новых противоэпилептических препаратов заключается в снижении их побочного действия. Исходя из этого, уже на ранних этапах скрининговых исследований целесообразно выяснить их влияние на процессы обучения и памяти. С другой стороны, представляло интерес исследовать влияние МИГУ-4, -5, -6 на процесс обучения, то есть приобретение навыка, а также на процессы памяти, извлечения навыка, приобретенного в процессе обучения. С этой целью изучалось влияние указанных БАВ на формирование условного рефлекса (УР) в тесте активного избегания, а также эффекты на сопротивление угасанию УР в тесте с отрицательным подкреплением. В отдельной серии экспериментов исследовали возможные механизмы влияния БАВ на процессы памяти, для чего изучали их эффекты в условиях применения блокаатора холинэргической передачи — атропина.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 140–160 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовым циклом светлого и темного времени, свободным доступом к пище и воде. Перед началом эксперимента животных приручали, брали в руки на 5 мин 1 раз в день в течение трех дней. Каждая экспериментальная группа включала не менее 8 животных. Аппарат для выработки условного рефлекса представлял собой прямоугольную камеру размером 40x20x40 см с электрифицированным решетчатым полом. К одной из стенок камеры был прикреплен «пьедестал» размером 12x12 см на высоте 10 см от пола. Условным стимулом (УС) служил свет электролампы (100 Вт), подаваемый за 5 с до удара током через решетчатый пол (0,4 мА; 50 Гц; 0,5 с). Обучение проводили в течение трех дней, подавая сочетание УС и безусловного раздражителя на протяжении 5 с. Ежедневно осуществляли 10 сеансов обучения в начале каждой минуты. Регистрировали число взбираний животных на «пьедестал» в ответ на 10 последовательных раздражений. Краткосрочную память изучали через 24 ч после завершения обучения и подсчитывали число сочетаний двух стимулов, необходимое для возникновения рефлекса избегания (когда животное демонстрирует 9 успешных избеганий в ответ на предъявление 10 последовательных УС). Сопротивление угасанию исследовали через 3, 6 и 24 ч после введения БАВ, для чего условные стимулы не сопровождалось безусловными. За 30 мин до

тестирования внутрибрюшинно вводили БАВ. Исследовались 1/80, 1/40 и 1/20 LD₅₀, которые составляли для МИГУ-4 соответственно 4,0; 8,0; 17,0 мг/кг, для МИГУ-5 — 7,0; 14; 28 мг/кг, для МИГУ-6 — 6,0; 11,0; 23,0 мг/кг.

Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили аналогичный объем физиологического раствора. Атропин дозой 1мг/кг (Sigma) вводили внутрибрюшинно за 20 мин до применения БАВ. Результаты обрабатывали с использованием непараметрических методов статистического анализа — теста Крушкаля — Валлиса, сопровождавшегося в случае его соответствия критерию достоверности методом Манна — Уитни с помощью компьютерной программы статистического анализа Primer Bio-Statistic (США). В качестве критерия достоверности принимали значение P<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены результаты экспериментов по изучению эффектов БАВ на обучение животных в тесте активного избегания. Применение МИГУ-4, МИГУ-5 в относительно небольших дозах не оказывало существенного влияния на число необходимых сочетаний условного и безусловного стимулов. Введение МИГУ-4 и МИГУ-5 в наибольших дозах (соответственно 17,0 и 28,0 мг/кг) обуславливало увеличение необходимых сочетаний соответственно на 12,8 и 24,8 %. Не оказывал заметного влияния на процесс обучения активному избеганию во всех исследуемых дозах МИГУ-6.

Повторное тестирование через 24 ч показало, что в условиях применения МИГУ-5 во всех исследуемых дозах отмечалось уменьшение

Таблица
Влияние МИГУ-4, -5, -6 на скорость выработки и воспроизведения условной реакции активного избегания (число совмещений, необходимых для формирования условной реакции активного избегания)

Препарат, число животных	Доза, мг/кг	Обучение	Воспроизведение через 24 ч
Контроль, n=10		28,2±1,0	6,8±1,2
МИГУ-4, n=8	4,0	27,4±2,8	7,0±1,6
	8,0	28,0±1,6	7,8±2,2
	17,0	31,8±1,2*	10,2±1,8*
Контроль, n=10		27,4±1,2	7,2±1,0
МИГУ-5, n=8	7,0	26,2±2,4	4,6±1,2*
	14,0	28,0±2,6	5,2±1,8*
	28,0	34,2±2,1*	4,8±1,1*
Контроль, n=10		28,0±1,0	7,8±1,6
МИГУ-6, n=8	6,0	27,6±1,4	6,0±1,4
	11,0	26,0±1,2	7,2±1,8
	23,0	29,2±1,6	7,6±1,7

Примечание. * — P<0,05 по сравнению с контролем.

числа совмещений, необходимых для формирования реакции активного избегания.

На рис. 1 представлены результаты экспериментов по изучению влияния разных доз МИГУ-4, -5, -6 на угасание рефлекса в тесте активного избегания. После окончания периода обучения активному избеганию у животных всех групп не наблюдалось существенных различий в числе успешных избеганий — в ответ на предъявление условного раздражителя крысы демонстрировали избегание в 8–10 случаях из 10 попыток. Через 30 мин после введения БАВ отмечалось снижение числа успешных избеганий по сравнению с контролем. Через 3 ч после введения МИГУ-4 и МИГУ-6 отмечалось достоверное снижение числа избеганий в ответ на предъявление УС; в этих группах их было не более 4 и 3 соответственно, что достоверно меньше, чем в контроле ($P < 0,05$). Повторное тестирование через 24 ч после применения БАВ показало, что достоверное уменьшение числа избеганий по сравнению с контролем наблюдалось у животных после применения МИГУ-5 и МИГУ-6.

Таким образом, применение МИГУ-4, и особенно МИГУ-6, приводило к более быстрому угасанию УР активного избегания по сравнению с контролем.

Применение атропина (1 мг/кг) вызывало достоверное снижение числа избеганий (по сравнению с контролем), которое наблюдалось начиная с 3-го ч после введения атропина и сохранялось в течение 24 ч (рис. 2). Применение МИГУ-6 в условиях предварительного введения атропина усиливало эти эффекты атропина.

Известно, что улучшение процессов обучения, формирование УР свидетельствует о ноотропном действии БАВ [7]. Проведенные исследования показали, что введение МИГУ-4, -5 и -6 существенно не ускоряло обучение, а увеличение дозы МИГУ-4 и МИГУ-5 обуславливало ухудшение формирования УР в тесте активного избегания. Этот эффект связан с изменением восприятия и оценки психотравмирующей ситуации и является одним из проявлений транквилизирующего действия [8]. Таким образом, все исследуемые БАВ обладают транквилизирующей активностью. Исследования показали, что МИГУ-5 существенно уменьшал, по сравнению с контролем, число сочетаний УС и безусловного рефлекса через 24 ч после выработки рефлекса, что свидетельствует об улучшении воспроизведения УР и краткосрочной памяти. Что касается МИГУ-4, то в большей дозе он увеличивал необходимое число сочетаний

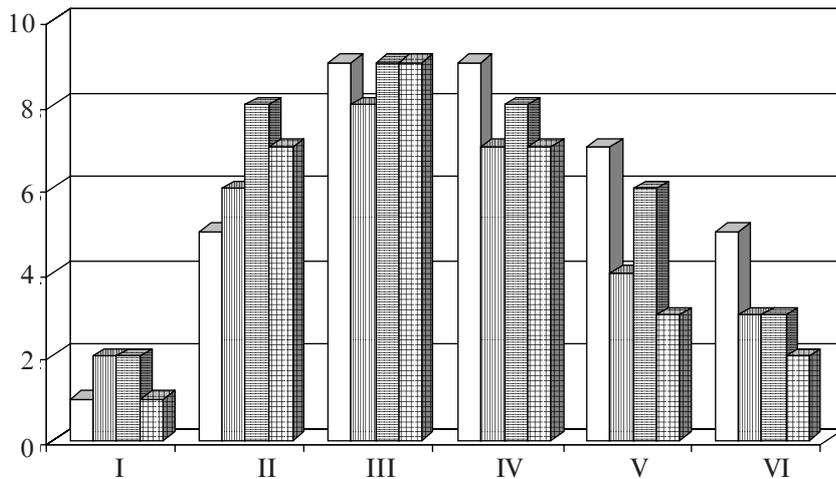


Рис. 1. Влияние МИГУ-4, -5, -6 на угасание условного рефлекса в тесте активного избегания. По оси абсцисс: I — через 1 день обучения; II — через 2 дня обучения; III — через 3 дня обучения; IV — через 30 мин после введения МИГУ-4, -5, -6; V — через 3 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; VI — через 24 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; □ — контроль; ▨ — в/бр введение МИГУ-4 в дозе 17,0 мг/кг; ▩ — в/бр введение МИГУ-5 в дозе 28,0 мг/кг; ▪ — в/бр введение МИГУ-6 в дозе 23,0 мг/кг. По оси ординат — число успешных избеганий в ответ на 10 сеансов сочетаний

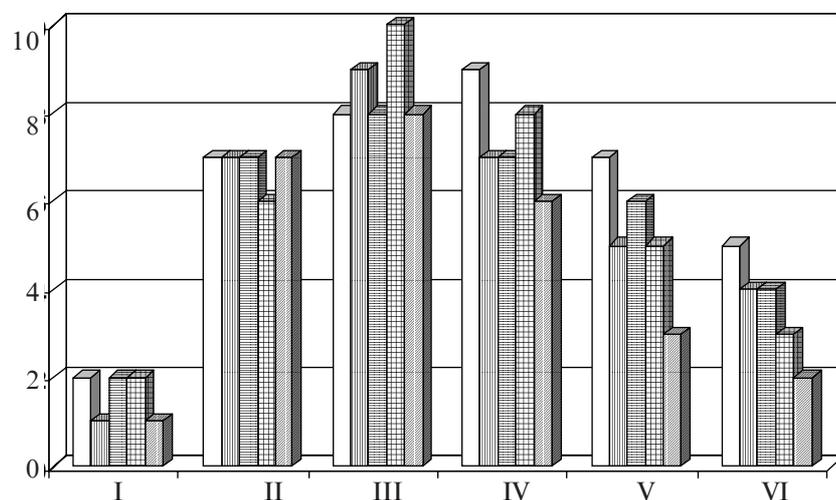


Рис. 2. Влияние МИГУ-4, -5, -6 на угасание условного рефлекса в тесте активного избегания в условиях применения атропина. По оси абсцисс: I — через 1 день обучения; II — через 2 дня обучения; III — через 3 дня обучения; IV — через 30 мин после введения МИГУ-4, -5, -6; V — через 3 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; VI — через 24 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; □ — контроль; ▨ — в/бр введение атропина в дозе 1 мг/кг; ▩ — в/бр введение атропина и МИГУ-4 в дозе 17,0 мг/кг; ▪ — введение атропина и МИГУ-5 в дозе 28,0 мг/кг; ▫ — введение атропина и МИГУ-6 в дозе 23,0 мг/кг. По оси ординат: число успешных избеганий в ответ на 10 сеансов сочетаний

двух раздражителей через 24 ч (см. таблицу).

Проведенные исследования показали также, что системное введение МИГУ-4, -5 и -6 вызвало ускорение угасания условного рефлекса в тесте активного избегания. Эти данные позволяют полагать, что под их влиянием, возможно, нарушается извлечение из памяти энграммы навыка.

В связи с изложенным, представляло интерес исследовать эффекты БАВ в условиях нарушения памяти у животных. Хорошо известно, что М-холинолитические препараты, в том числе и атропин, вызывают амнестические эффекты, что является одним из подтверждений холинэргической гипотезы памяти [9]. В настоящем исследовании также показано, что применение атропина ускоряло затухания УР активного избегания. Однократное применение МИГУ-4 и -5 существенно не влияло на амнестические эффекты атропина. Представляет интерес тот факт, что МИГУ-6 потенцировал атропин-вызванные нарушения памяти. Эти данные позволяют заключить, что МИГУ-6 оказывает тормозящее воздействие на процессы памяти. Возможно, этот эффект обусловлен угнетением холинэргической системы мозга. Ранее нами было показано, что исследуемые БАВ оказывали антихолинэргическое действие на модели тремора и саливации, вызванной с помощью мускаринэргического агониста оксотренина [3]. В условиях оксотрениновой модели наибольшей активностью обладал МИГУ-6 [1]. Активация мускариновых и глутаматергических рецепторов приводит к увеличению уровня внутриклеточного кальция, деполяризации нейронных мембран и играет ключевую роль в механизмах долговременной потенциации и памяти [9]. Возможно, дополнительное введение ионов магния, входящего в состав соединения МИГУ-6, блокирует потенциал-зависимые

кальциевые каналы, приводит к снижению цитоплазматической концентрации кальция и не оказывает тормозящего действия на процессы памяти. Возможно, полученные эффекты МИГУ-6 обусловлены облегчением формирования внутреннего угасательного торможения. С этой позиции влияние МИГУ-6 в условиях модели активного избегания можно рассматривать как адаптивное, способствующее более быстрому формированию адекватного поведенческого ответа к изменяющимся экспериментальным условиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вплив похідних дифосфонату германію з нікотинамідом, нікотиновою кислотою та магнієм на ригідність м'язів, тремор і саливацію у щурів та мишей* / Д. Б. Волошенко, О. А. Кашенко, В. В. Годован, О. А. Шандра // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 4 (90) — С. 21-24.
2. *Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому* / Д. Б. Волошенко, О. А. Шандра, В. В. Годован // Там же. — 2005. — № 2 (88). — С. 22-25.
3. *Germanium diphosphate compound with nicotinamide influence on different forms of seizure activity* / D. B. Voloshenkov, V. V. Godovan, V. V. Kresyn, A. A. Shandra // Epilepsia. — 2005. — Vol. 46. Suppl. 6. — P. 362.
4. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction* / R. T. Bartus, R. L. Dean, B. Beer, A. S. Lipka // Science. — 1982. — Vol. 217. — P. 408-414.
5. *Pedersen B., Dean M. Memory disturbances in epileptic patients* // Acta Neurol. Scand. — 1986. — Vol. 74. Suppl. 109. — P. 11-14.
6. *Perrine K., Kidbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology* // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — P. 539-548.
7. *Schwarcz R., Witter M. P. Memory impairment in temporal lobe epilepsy: the role of entorhinal lesions* // Epilepsy Res. — 2002. — Vol. 50. — P. 161-177.
8. *Hannesson D. K., Wolfe K., Corcoran M. Effects of kindling on spatial memory: characteristics and mechanisms* // Adv. In behavior. biol. — 2005. — Vol. 55. — P. 273-285.
9. *Crews F. T., Pontzer N. J., Chendler L. J. Muscarinic receptors, phosphoinositide hydrolysis and neuronal plasticity in the hippocampus* // Adv. In behavior. biol. — 1989. — Vol. 36. — P. 17-25.

УДК 616.61-002.3:615.849.19+616-073.584

І. В. Рачок

ДІАГНОСТИКА ПІЕЛОНЕФРИТУ І ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.61-002.3:615.849.19+616-073.584

И. В. Рачок

ДИАГНОСТИКА ПИЕЛОНЕФРИТА И ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 163 больных с острым и хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом. Методом ЛКС обнаружены патогномонические для этих нозологических форм сдвиги в сыровоточном и мочевом гомеостазе. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения ЛКС в урологической и нефрологической практике.

Ключевые слова: ЛКС, пиелонефрит, гломерулонефрит, моча, сыровотка крови.