

мозку вводили МІГУ-8, 9 і нікотинову кислоту, клінічна картина характеризується найбільш тяжким перебігом. Так, бокове положення тварин після наркозу становило 7–8 год. Перші спроби до пересування починаються лише через 10 год, спостерігаються утруднене дихання, сонливість, майже повна втрата больового рефлексу та больової чутливості. Отже, профіль клінічних симптомів у групах тварин, що аналізуються, практично не відрізняється від такого у контрольній серії експерименту.

Висновки

Отже, на підставі отриманих результатів, можна дійти висновку, що високу церебропротекторну активність в умовах гострої цереброваскулярної недостатності за ішемічним типом проявляє координаційна сполука германію з нікотиною кислотою (МІГУ-1), профілактичне введення якої

сприяє суттєвому подовженню часу життя тварин і більш сприятливому перебігу клінічних симптомів ішемічного інсульту порівняно з референтним препаратом — пірацетамом. Все це є експериментальною основою для подальшого поглибленого вивчення протиішемічної активності цієї сполуки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зозуля І. С., Гончарук О. М., Чернігова О. А. Ішемії мозку, обумовлені подовженнями та перегинами сонних артерій // Укр. вісн. психоневрології. — 2002. — № 10 (31). — С. 26-32.
2. Биокинетические свойства новых производных германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская // Достижения биологии та медицины. — 2003. — № 1. — С. 38-44.
3. Немятих О. Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Національний фармацевтичний університет. — Х., 2004. — 21 с.

4. Новые биологически активные вещества на основе германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, В. В. Годован, Б. А. Волошенков // Кліні. фармація. — 2000. — Т. 4, № 4. — С. 66-67.

5. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук (огляд літератури) / І. Й. Сейфулліна, О. Д. Немятих, В. Д. Лук'янчук, Є. В. Ткаченко // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 110-114.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 567 с.

7. Бибик О. Ю. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування ацелізіну та тіотриазоліну в умовах гострої ішемії головного мозку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ін-т фармакології та токсикології АМН України. — К., 2002. — 20 с.

8. Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, Г. Г. Борликова и др. // Экспер. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 2. — С. 9-11.

9. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 286 с.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, Н. В. Кресюн

ВИВЧЕННЯ ПРОТИАРИТМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН — ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ Повідомлення 1

Одеський державний медичний університет

Смертність і стійка втрата працездатності від захворювань серцево-судинної системи та їх ускладнень продовжує зберігатися на недопустимо високому рівні, незважаючи на спільні зусилля вчених фундаментальної та прикладної медицини. Отже, пошук, фар-

макологічне вивчення та впровадження в медичну практику нових кардіовазоактивних лікарських засобів є одним із актуальних завдань сучасної фармакології. У зв'язку з цим слід зауважити, що ідеальним протиаритмічним засобом могла б стати така хімічна сполу-

ка, яка поряд зі здатністю запобігати розвитку серцевих аритмій (або зупиняти його) виявляла ще й вазодилаторну активність. Аналіз хімічної структури дифосфонатів германію з нікотиною кислотою (МІГУ-4), нікотинамідом (МІГУ-5) та магнієм (МІГУ-6) дає під-



стави передбачити наявність у них таких якостей, що послужило основою для проведення нижче описаних досліджень. Додатковим фактором, який суттєво підтверджував наші припущення, є загальновідомі дані щодо кардіовазотропної дії самої нікотинової кислоти, нікотинаміду та елемента магнію [1; 2]. У літературі також трапляються роботи, які свідчать про наявність такої активності у похідних дифосфонатів і германію [3; 4]. Крім цього, попередні дослідження фармакологічної активності нових сполук МІГУ-4, 5, 6 показали, що їм притаманна мембраностабілізуюча дія. Отже, актуальність наведених досліджень не викликає сумніву.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкти дослідження були використані ізольовані смужки папілярних м'язів міокарда морських свинок, а також ізольовані препарати грудного відділу аорти та ворітної вени щурів лінії Вістар масою 180–220 г. У досліджах використовувалися морські свинки гладкошерстої породи масою 200–250 г віком 22–24 тиж. Вибір даного об'єкта дослідження зумовлений тим, що цей вид тварин найкраще підходить для експериментального відтворення серцевих аритмій, тому що у них відзначається найменша варіабельність типів і механізмів генерації ритмічної й аритмічної активності.

Сьогодні існує низка загальноприйнятих у практиці доклінічного вивчення лікарських засобів (ЛЗ) методик для оцінки антиаритмічної активності потенційних ліків. Кожна з них має як позитивні, так і негативні властивості. Тому часто виникає необхідність у використанні двох і більше моделей, за допомогою яких можна верифікувати одержані дані [5]. Техніка "maximal atrial follow frequency" (MFF) — максимальної відтвореної частоти сти-

муляції — є найбільш відомою і застосовується як в умовах *in vitro* [6], так і *in vivo* [7]. Ця методика використовується з того часу, коли було висловлено припущення, що пролонгування «ефективного» рефрактерного періоду приводить до ліквідації аритмій, індукованих у відповідності до механізму re-entry [8; 9]. Ця методика базується на таких теоретичних посиланнях. Однією зі складових потенціалу дії (ПД) є фаза реполяризації (період рефрактерності), тобто період часу, протягом якого зовнішній електричний стимул не може викликати деполяризації і, відповідно, скорочення серцевого м'яза. При виникненні патологічного проведення імпульсу в міокарді (re-entry) збільшення тривалості фази реполяризації перешкоджатиме виникненню повторних аритмічних ПД і скорочення міокарда.

На моделі MFF частота стимуляції міокарда підвищується, як правило, на 1 Гц. При відповідній частоті стимуляції зовнішній стимул (імпульс) збудження потрапляє на фазу реполяризації, і скорочення при такій частоті вже не відтворюється. Попередня цьому значенню частота й називається максимально відтворюваною (maximal follow frequency). Саме вона і може слугувати параметром (чи мірою) для оцінки антиаритмічної активності потенційного ЛЗ. Застосування ефективного протиаритмічного ЛЗ подовжує фазу реполяризації, а порушення відтворення повноцінного скорочення відбувається при менших частотах, ніж у контролі. Тому техніка MFF була вибрана нами як основна методика оцінки протиаритмічних властивостей нових біологічно активних речовин (БАР) МІГУ-4, 5, 6. Додатково ми враховували також і порушення структури циклу скорочення-розслаблення (наприклад, відтворення в неповному обсязі) фазного скорочення папілярного м'я-

за. Разом з тим, слід урахувати, що інколи зміни MFF можуть не залежати від тривалості ПД, оскільки їх взаємовідношення дуже складні. Крім того, величина MFF як показник рефрактерного періоду також змінюється залежно від температури, частоти та сили стимуляції, тривалості додаткового імпульсу тощо [5]. Але врешті-решт методика MFF нині є найбільш коректною для вивчення протиаритмічної дії потенційних ЛЗ*.

Ізольоване серце морської свинки поміщали в препаративну камеру, заповнену охолодженим розчином Тіроде такого складу (мМ/л): Na^+ — 140,3; K^+ — 5,4; Tris^+ — 10,0; Mg^{2+} — 1,1; Ca^{2+} — 2,5; Cl^- — 149,1; глюкоза — 11,5; рН дорівнювала 7,4. Під біокулярним мікроскопом МБС-9 вирізали смужку папілярного м'яза завдовжки близько 3 мм і завтовшки 1–1,5 мм, яку поміщали в проточну комірку установки для реєстрації скорочень та перфузували розчином Тіроде при температурі +37 °С протягом 40 хв зі швидкістю 1,5 мл/хв. Частота стимуляції становила 1 Гц, тривалість імпульсів 2,5 мс, напруга імпульсів на електроді — 10 В. Скорочення реєстрували за допомогою самописця Н3031-4 у прямокутній системі координат.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженнях антиаритмічної активності БАР за методом MFF вимірювалася тривалість поодинокого скорочення при амплітуді, що дорівнювала половині максимального скорочення ($1/2 A_{\text{max}}$). Ця величина служила посередньою оцінкою тривалості потенціалу дії, а при її розділенні на тривалість «напівскорочення» (τ_1)

*Дані дослідження виконані в ІФТ АМН України в лабораторії двічі лауреата державної премії, проф. А. І. Соловйова.



Зміна максимально відтворюваної частоти скорочення папілярного м'яза морської свинки під впливом МІГУ-4, 5 і 6 у концентраціях 10^{-6} , 10^{-5} і 10^{-4} М/л (порівняно з контролем)

Показник	МІГУ-4			МІГУ-5			МІГУ-6			Конт- роль
	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	
Концент- рація, М/л	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	Конт- роль
Частота, Гц	7	7	7	7	7	7	6	6	7	7

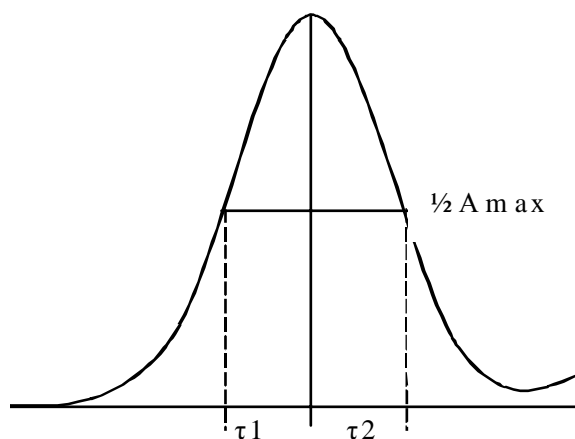


Рис. 1. Параметри оцінки часу деполіаризації і реполіаризації міокарда морських свинок: $1/2A_{\max}$ — половина максимальної амплітуди скорочення; τ_1 — час $1/2A_{\max} - A_{\max}$; перша частина тривалості скорочення при амплітуді, що дорівнює $1/2A_{\max}$; τ_2 — час $A_{\max} - 1/2A_{\max}$; друга частина тривалості скорочення при амплітуді, що дорівнює $1/2A_{\max}$

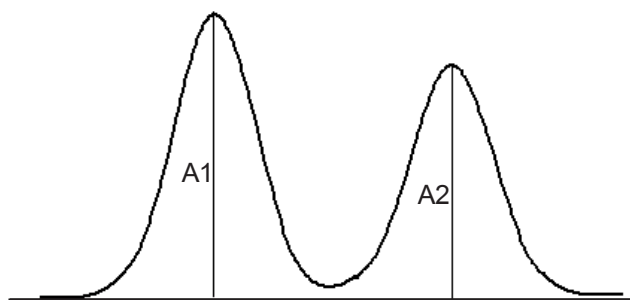


Рис. 2. Параметри, які використовувалися для оцінки антиаритмічної дії БАР на початку порушення відтворення скорочення: A1 — амплітуда скорочення, що розвинулося від базової лінії (після завершення фази реполіаризації); A2 — амплітуда скорочення, що розвинулося при потрапленні зовнішнього стимулювального імпульсу на період відносної рефрактерності (незавершена фаза реполіаризації)

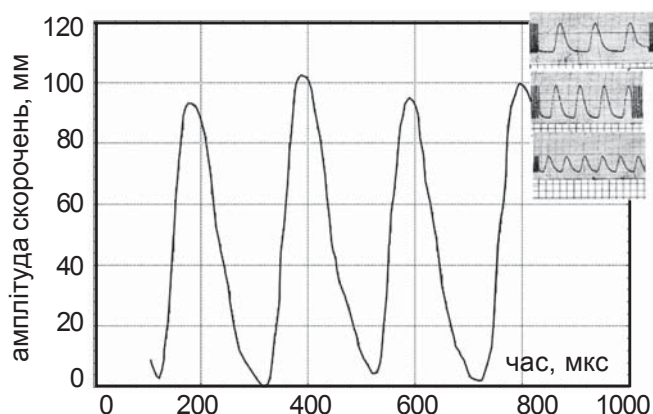


Рис. 3. Форма скорочення папілярного м'яза морської свинки при перфузуванні нормальним розчином Тіроде і частотою стимуляції 5 Гц. У верхньому правому куті — для порівняння показана форма скорочень при стимуляції з частотою (зверху вниз) 2, 3 і 4 Гц

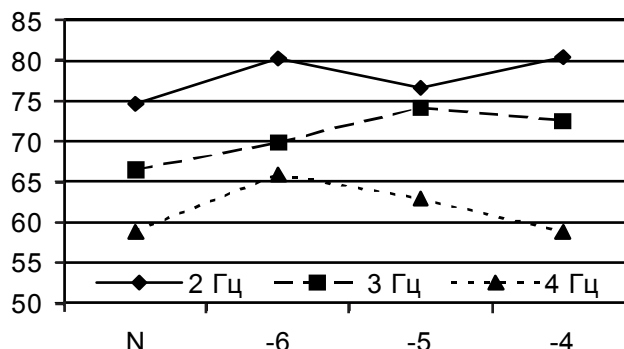


Рис. 4. Час досягнення $1/2A_{\max}$ при розслабленні м'яза (τ_2)

Примітка. На рис. 4–6: вісь абсцис — ступінь концентрації БАР (N — контроль); вісь ординат — час, мкс.

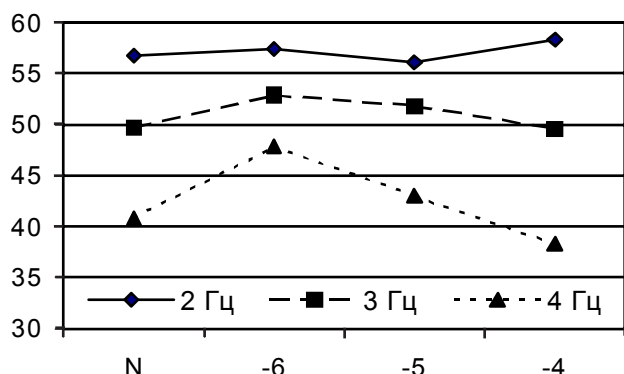


Рис. 5. Час досягнення $1/2A_{\max}$ скорочення м'яза (τ_1)

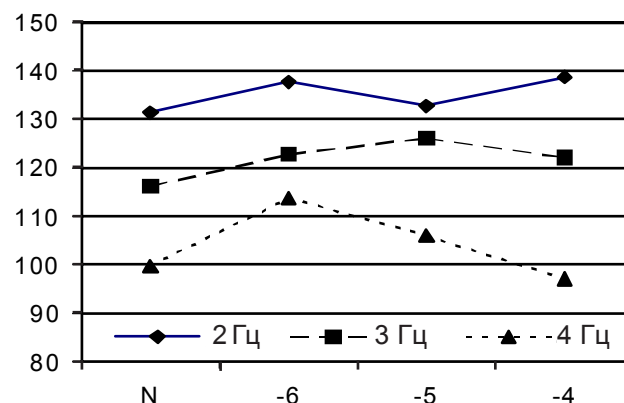


Рис. 6. Сумарна тривалість скорочення на рівні $1/2A_{\max}$ ($\tau_1 + \tau_2$)

і «напіврозслаблення» (τ_2) — і посередньою оцінкою фаз відповідно деполяризації та реполяризації (рис. 1). Ефективним методом оцінки антиаритмічної дії БАР при зміні форми відтворюваних скорочень служила зміна співвідношення амплітуд «повноцінного» — A1 і подальшого скорочення — A2 (рис. 2).

Результати попередньої оцінки антиаритмічної дії синтезованих БАР за змінами максимально відтворюваної частоти дозволили зробити висновок про те, що найбільш виражену активність має МІГУ-6 (таблиця).

У зв'язку з цим, для більш поглибленого вивчення був вибраний дифосфонат германію з магнієм.

При ступінчастому підвищенні частоти стимуляції зміна форми відтворюваного скорочення в папілярних м'язах, які омивалися розчином Тіроде без додавання досліджуваних сполук, починалася при частоті 5 Гц (рис. 3).

При низьких частотах стимуляції, тобто тоді, коли одному імпульсу відповідає одне повноцінне скорочення, оцінка часу τ_2 показала, що дифосфонат германію з магнієм подовжує фазу реполяризації. Зміни значень τ_2 залежали від концентрації БАР і частоти стимуляції (рис. 4). Найбільш стабільне значення зміни тривалості τ_2 при зростанні частоти стимуляції були виявлені при концентрації МІГУ-6, що дорівнювала 10^{-6} М/л.

Час τ_1 під впливом МІГУ-6 також змінювався, причому ці зміни були односпрямованими, однак значно меншими, ніж у τ_2 (рис. 5). Невірогідність цих змін, тобто несуттєвий вплив на фазу деполяризації МІГУ-6, є ще однією позитивною властивістю даної сполуки. Сумарний ефект змін ($\tau_1 + \tau_2$) переважно визначався зміною τ_2 (рис. 6).

Подальші дослідження показали, що з початком змін

форми скорочень папілярного м'яза, які розвиваються при збільшенні частоти зовнішніх стимулювальних імпульсів, метод оцінки тривалості періоду рефрактерності за τ_1 і τ_2 стає непридатним. Починаючи з цього етапу, для більш детальної характеристики протиаритмічної дії БАР необхідно використовувати співвідношення A_2/A_1 . Цей метод ґрунтується на зовсім інших критеріях оцінки, чому буде присвячено подальші публікації нашого дослідження.

Висновки

1. У результаті дослідження протиаритмічної дії низки похідних дифосфонатів германію на ізольованій смужці папілярного м'яза серця морської свинки було встановлено, що сполуки МІГУ-4 та 5 не виявляють статистично вірогідну протиаритмічну дію.

2. МІГУ-6 — похідне дифосфонату германію з елементом магнієм (в концентраціях 10^{-6} , 10^{-5} і 10^{-4} М/л) за впливом на зміну максимально відтворюваної частоти скорочення папілярного м'яза серця морської свинки є найактивнішим.

3. При ступеневому підвищенні частоти стимуляції зміна форми відтворюваного скорочення інтактних папілярних м'язів розпочиналася при 5 Гц.

4. Під час стимуляції, коли одному імпульсу відповідає одне повноцінне скорочення, оцінка тривалості часу τ_2 показала, що дифосфонат германію з магнієм подовжував фазу реполяризації. Зміни величини τ_2 залежали від концентрації БАР і частоти стимуляції.

5. Найбільш стабільні зміни показника тривалості τ_2 при збільшенні частоти стимуляції були виявлені при концентрації МІГУ-6, що дорівнювала 10^{-6} М/л.

6. Невірогідність змін тривалості τ_1 , тобто несуттєвий вплив на фазу деполяризації

МІГУ-6, є ще однією його позитивною характеристикою, що свідчить про вираженість антиаритмічних властивостей.

7. Для більш повної характеристики антиаритмічної дії МІГУ-6 потрібно провести ще кілька допоміжних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии* / В. Г. Кукес, В. Г. Ребров, А. К. Стародубцев и др.; Под ред. В. А. Тутельяна. — М.: Палея-М, 2001. — 560 с.

2. *Горбачев В. В., Горбачева В. Н. Витамины; микро- и макроэлементы: Справочник.* — Мн: Книжный дом / Интерпрессервис, 2002. — 544 с.

3. *Оксиэтилидендифосфоновая кислота и её применение* / М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Е. Медведь и др. // Хим. пром. — 1995. — № 4. — С. 14-18.

4. *Биологическая активность соединений германія* / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов. — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.

5. *Observation on models used for the evaluation of antiarrhythmic drugs* / T. Baum, K. K. Eckfeld, A. T. Shropshire et al. // Archives of International Pharmacodynamics. — 1971. — Vol. 193. — P. 149-170.

6. *Dawes G. S., Vane J. R. The refractory period of atria isolated from mammalian heart* // Journal of Physiology. — 1956. — Vol. 132. — P. 611-629.

7. *Wellens D., Dessy F., DeKlerk L. Antiarrhythmic drugs and maximum driving frequency of isolated guinea pig auricles* // Archives of International Pharmacodynamics. — 1971. — N 190. — P. 411-414.

8. *DiPalma J. R., Mascatello A. V. Excitability and refractory period of isolated heart muscle of the cat* // American Journal of Physiology. — 1951. — N 164. — P. 589-600.

9. *Zetler G., Stubelt O. Actions of antiarrhythmic drugs on refractory period and contractility of isolated rat and guinea pig atria* // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. — 1971. — N 271. — P. 335-345.



К. О. Кравченко

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ ГЛУТАМАТЕРГІЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ НА ТРИВОЖНО-ЕМОЦІЙНУ ПОВЕДІНКУ БІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ПІДГОСТРОЮ ІШЕМІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Дніпропетровська державна медична академія

Судинна патологія мозку у хворих призводить до багатьох розладів його діяльності: порушення поведінки, пам'яті (у тому числі амнезії), емоційного статусу, тривожних розладів [1].

При ішемічному ураженні мозку знижується мозковий кровотік внаслідок чого порушуються функції дихального ланцюга мітохондрій, енергетичного обміну іонного гомеостазу клітини і підвищується внутрішньоклітинний вміст іонів кальцію, що супроводжується глутаматною «ексайтотоксичністю», активацією внутрішньоклітинних ферментів, збільшенням синтезу NO, розвитком оксидативного стресу, експресією генів, аноксич-

ною деполяризацією мембран і загибеллю клітини [2].

Останнім часом активно проводиться пошук нових нейрорепротекторів серед речовин, які впливають на глутаматергічну систему. Ми використали для цього тестування похідні 2-аміно-6-бензотіазолу, що сповільнюють глутаматергічну трансмісію — рилутек (МНН — рилузол, Aventis Pharma, Франція), боризол (МНН — рилузол, Борщагівський ХФЗ, Україна), амдифлузол (синтезований у дослідно-впроваджувальній лабораторії Борщагівського ХФЗ, Україна).

Метою дослідження було вивчення орієнтовно-дослідницьких реакцій щурів з експериментальною підгострою іше-

мією головного мозку при застосуванні цих трьох препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводили на 30 білих безпородних щурах обох статей, масою 160–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Експериментальною моделлю був патологічний процес, який розвивається у тварин в умовах необоротної односторонньої оклюзії загальної сонної артерії до місця її біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили згідно з методичними рекомендаціями [3] під натрій-тіопенталовим наркозом (40 мг/кг).

Таблиця

Вплив рилутеку, боризолу й амдифлузолу на показники поведінкових реакцій щурів з підгострою ішемією головного мозку в тесті «відкрите поле»

Препарат	Показники поведінкових реакцій				
	Рухова активність		Дослідницька активність	Емоційність	
	Горизонталі	Вертикалі	Нірки	Болюси	Грумінг
Гострий період з 1-ї до 4-ї доби					
Інтактні щури	43,00±6,73	8,83±3,80	5,33±1,59	1,30±0,46	3,00±1,91
Боризол	8,00±2,08*	0,33±0,47*	1,00±0,58*	0,83±1,34*	1,83±1,21
Рилутек	6,16±2,41*	0,89±0,72*	1,24±0,59*	0,67±0,43*	2,02±0,87*
Амдифлузол	5,33±1,97*	0,67±1,10*	1,50±1,25	0,53±0,33	1,50±1,25
Контроль	20,83±7,20**	3,17±1,57	4,00±1,29	0,33±0,13	1,17±0,37
Відновний період з 5-ї до 14-ї доби					
Інтактні щури	46,33±5,28	7,00±3,10	5,00±3,20	1,50±0,50	1,33±1,25
Боризол	12,00±4,73*	3,33±1,39*	2,33±1,05*	0,17±0,07*	2,17±0,37*
Рилутек	12,67±3,56*	2,88±1,32*	2,14±0,69*	0,33±0,11*	2,12±0,57
Амдифлузол	11,00±3,79*	2,33±0,94*	2,17±0,69*	0,83±0,33	2,33±0,94
Контроль	36,67±8,69	7,83±1,67	4,00±2,24	1,12±0,70	2,00±0,58**

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності по відношенню до показників контролю; ** — до інтактних.



Щури були розділені на групи: I — псевдопроперовані тварини (інтактні); II — тварини з ішемією (контроль); III — тварини з ішемією, що одержували рилутек у дозі 5 мг/кг; IV — тварини з ішемією, що одержували боризол у дозі 5 мг/кг, V — тварини з ішемією, що одержували амдифлузол у дозі 14 мг/кг. У кожній групі було по 6 тварин. Після операції похідні 2-аміно-6-бензотіазолу вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 14 діб.

Для оцінки динаміки порушень поведінки тварин використовували методи, що застосовуються у нейропсихофармакології. Оцінювали реакції орієнтовно-дослідницької поведінки тварин у тесті «відкрите поле» на 4-ту і 14-ту добу [4; 5]. Поведінкові реакції тварин у цьому тесті звичайно використовують як простий тест емоційності. Ті тварини, які менше пересуваються і в яких спостерігається надмірна дефекація в ситуації відкритого поля, вважаються більш емоційними, ніж ті, які багато пересуваються, але мають низький рівень дефекації. Якщо тварин помістити у нове оточення, то це приводить до виникнення дослідницької поведінки, якій все ж заважають умови, які викликають жах [4].

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [6]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [7].

Результати дослідження та їх обговорення

У тварин із порушенням мозковим кровообігом спостерігали зміни всіх компонентів поведінки порівняно з псевдопроперованими щурами (таблиця, рисунок). Встановлено значне зниження орієнтовно-дослідницької активності тварин контрольної групи (ішемія) в період з 1-ї по 14-ту добу спо-

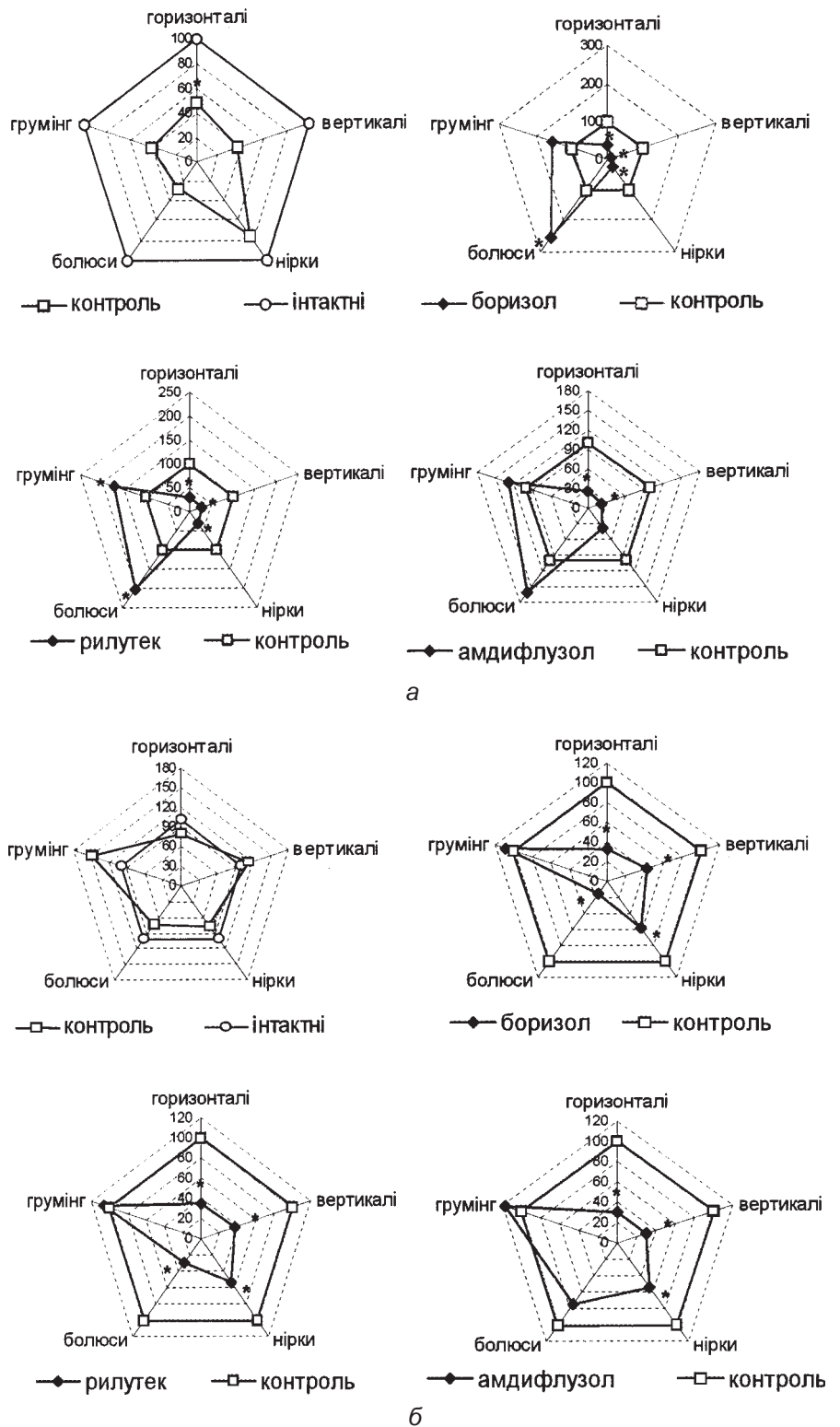


Рисунок. Зміни поведінкових реакцій щурів у гострий (а) і відновний (б) період підгострої ішемії головного мозку в тесті «відкрите поле»
Примітка. * — $P < 0,05$ — відмінності вірогідні відносно інтактних тварин.

стереження, особливо у гострий період (1–4-та доба). Так, на 4-ту добу експерименту рухова активність знижується практично вдвічі порівняно з інтактними щурами ($P < 0,05$), показник дослідницької активності — кількість зазирань у

нірки — знижується на 24,95%. У цих щурів також відмічався дефіцит емоційності: ознаки грумінгу і дефекація знижувались на 4-ту добу ішемії на 61,0 і 74,61% відповідно (рисунок, а). Отримані результати свідчать про те, що у щурів



з ішемією мозку на 4-ту добу спостереження відмічаються різко виражені порушення загальної рухової активності та емоційної поведінки.

Боризол, рилутек й амдифлузол здійснювали загальний депримуєчий вплив на орієнтовно-дослідницьку активність щурів із порушеним мозковим кровообігом. Так, горизонтальна активність щурів вірогідно знижувалася під впливом боризолу, рилутеку і амдифлузолу на 61,59, 70,42 і 74,41 %; кількість вертикальних стійок вірогідно зменшувалася на 89,58, 71,92 і 78,86 %; кількість зазирань у нірки — на 75, 69 і 62,5 % відповідно порівняно з контролем ($P < 0,05$). Однак на 4-ту добу ішемії препарати значно покращували емоційний компонент поведінки щурів, причому позитивний ефект рилутеку та боризолу на емоційність тварин був більш виражений, ніж в амдифлузолу. Так, кількість актів грумінгу збільшувалася при дії боризолу, рилутеку й амдифлузолу на 56,41, 72,64 % ($P < 0,05$) і на 28,20 %; а кількість болюсів дефекацій збільшувалася відповідно на 151,15, 103 і 60,6 % порівняно з контролем ($P < 0,05$).

Горизонтальна рухова активність у щурів, які піддавалися дії ішемії головного мозку, нижча на 14-ту добу експерименту (у відновний період), порівняно з тваринами інтактної групи, на 20,85 %. При цьому вертикальна активність збільшується на 11,85 % порівняно з інтактними щурами. Є зміни і в дослідницькій активності щурів: кількість нірок знижується на 20 % порівняно з псевдопрооперованими щу-

рами. Кількість актів грумінгу вірогідно збільшується вдвічі ($P < 0,05$), а кількість болюсів дефекації зменшується на 25,33 % порівняно з інтактними щурами (рисунк, б). Таким чином, показники орієнтовно-дослідницької та емоційної активності щурів до 14-ї доби підвищуються порівняно з цими показниками у гострий період ішемії.

Боризол, рилутек й амдифлузол на 14-ту добу спостереження вірогідно знижують рухову активність щурів з ішемією: горизонтальну — на 67,27, 65,45 і 70 %; вертикальну — на 57,47, 63,22 і 70,24 % порівняно з контролем ($P < 0,05$). Дослідницька активність ішемізованих тварин під впливом препаратів знижується практично вдвічі порівняно з контролем. Показники емоційної складової поведінки щурів змінюються неоднозначно: кількість актів грумінгу дещо перевищує контрольні значення — на 8,5, 6 і 16,5 % під впливом боризолу, рилутеку і амдифлузолу відповідно; а кількість болюсів дефекації знижується вірогідно під дією боризолу і рилутеку на 84,82 і 70,53 % відповідно ($P < 0,05$), незначно знижується — на 25,89 % — у разі застосування амдифлузолу (див. рисунок, б). Отже, амдифлузол здійснює позитивний вплив на покращання емоційності ішемізованих щурів.

Висновки

1. Експериментальна ішемія головного мозку характеризується значним зниженням орієнтовно-дослідницького й емоційного компонента безумовно-рефлекторної діяльності тварин.

2. Боризол, амдифлузол і рилутек у цих умовах проявляють виражений депримуєчий ефект тільки стосовно орієнтовно-дослідницької, але не емоційної активності.

3. Препарати знижують тривожність, тобто покращують емоційність щурів із церебральною ішемією: амдифлузол > боризол = рилутек.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние анксиолитиков на поведение и электрофизиологические показатели крыс при сосудистой патологии / Г. М. Молодавкин, М. К. Садиков, Т. А. Воронина и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2004. — Т. 67, № 6. — С. 16-19.

2. Влияние фенил-т-бутилнитрона, мексидола и нооглютила на зону ишемического поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии / О. В. Поворова, Т. Л. Гарибова, Е. И. Каленикова и др. // Там же. — № 1. — С. 3-6.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — Вид. дім «Авіценна», 2002. — 527 с.

4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.

5. Калугин А. В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных. — К., 1998. — 95 с.

6. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. — К.: Морион, 2001. — 408 с.

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Т. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

