

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-

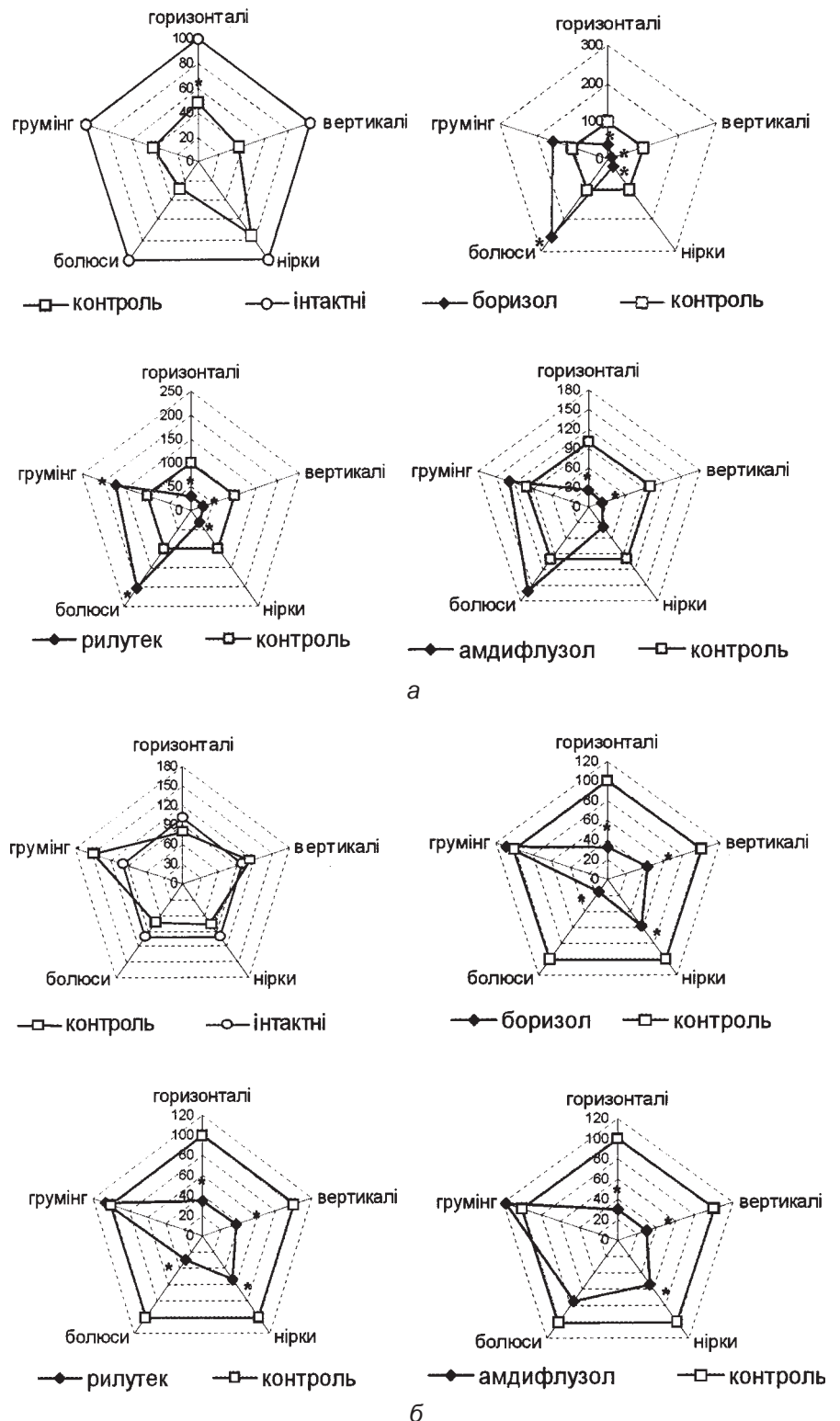


Рисунок. Зміни поведінкових реакцій щурів у гострий (а) і відновний (б) період підгострої ішемії головного мозку в тесті «відкрите поле»  
Примітка. \* —  $P < 0,05$  — відмінності вірогідні відносно інтактних тварин.

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 псевдопроперованими 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. Поварова, 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. Калуев 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.

