

пического исследования тканей селезенки и мезентериальных лимфатических узлов у крыс через месяц после моделирования допеченочной формы портальной гипертензии. Было восстановлено развитие дегенеративно-дистрофических процессов в ответ на инвазию кишечных бактерий с очагами периваскулярного воспаления и разрастаниями коллагена. Интенсивно проходят процессы антигенной презентации дендритными клетками с последующей трансформацией В-лимфоцитов в плазматические клетки. Отмечается накопление большого количества иммунных комплексов в базальных мембранах сосудов гемомикроциркуляторного русла и в эндотелиоцитах, которые берут на себя функцию фагоцитоза в связи с неполноценностью интердигитантных и береговых макрофагов. Таким образом,ДФПГ сопровождается значительными морфологическими изменениями в органах иммунной системы у крыс, что требует дальнейшего изучения в динамике.

Ключевые слова: селезенка, лимфатические узлы, гипертензия.

Стаття надійшла 3.10.2014 р.

microscopic research of tissues of spleen and mesenteric lymphatic nodes of rats in one month after the modeling of the extrahepatic portal hypertension. It was determined the development of degenerative and dystrophic processes in response to the invasion of intestinal bacteria with areas of perivascular inflammation and collagen growth. The process of intensive antigen presentation by dendritic cells with further transformation of B lymphocytes into plasma cells take place. It is noted the adhesion of a large number of immune complexes in basement membrane of blood vessels of microcirculatory chain and endothelial cells, which play the role of phagocytosis, due to deficiency of interdigitant and coastal macrophages. Thus, extrahepatic portal hypertension is accompanied by significant morphological changes in the organs of the immune system in rats that need further study in dynamics.

Key words: spleen, lymph nodes, hypertension.

Рецензент Єрошенко Г.А.

УДК 615.214:612.7-092.9:616.379-008-64-092.4

С. М. Дронов, В. І. Житюк

ІЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

ОЦІНКА ВПЛИВУ ЗАСОБІВ З НООТРОПНОЇ АКТИВНІСТЮ НА ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ З ТРИВАЛОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ

Метою даної роботи було проведення аналізу впливу низки ноотропних засобів на показники безумовно-рефлекторної активності тварин за умов хронічної гіперглікемії в тесті «відкрите поле». Встановлено, що курсове введення N-фенілацетил-L-пролін гліцину (ноопепту), прамірацетаму, фенілпірацетаму (ентропу), цитиколіну та цереброкуруну, але не пірацетаму та екстракту гінкго білоба спроможне посилювати локомоторну та дослідницьку активність у тварин з тривалою алоксан-індукованою гіперглікемією. Здатність нормалізувати рухову активність тварин за умов хронічної гіперглікемії зменшується в ряду ентроп > прамірацетам > цитиколін > ноопепт ≈ цереброкурин >> пірацетам ≈ екстракт гінкго білоба.

Ключові слова: алоксан-індукована гіперглікемія, ноотропні засоби, тест «відкрите поле».

Робота є фрагментом НДР «Експериментально-теоретичне обґрунтування особливостей знеболюючої та нейропротективної медикаментозної терапії за умов модельованої патології» (номер державної реєстрації 0104U006269).

Цукровий діабет (ЦД) залишається серйозною медико-соціальною проблемою, яка носить характер глобальної епідемії неінфекційної етіології [8]. Важливим патогенетичним фактором у розвитку ускладнень ЦД і, зокрема, ангіопатій визнається окислювальний стрес [1], а основним індуктором процесів вільнорадикального окислення – стан хронічної гіперглікемії [4]. Гіперпродукція активних форм кисню та азоту, що виникає внаслідок цього, сприяє окисній модифікації ліпідів і білків, а також активації прозапальних молекул, що насамкінець призводить до ушкодження ДНК та апоптозу ендотеліальних клітин [14].

Першою мішенню, яка зазнає впливу гіперглікемії, є ендотелій судин. Оскільки судинна капілярна сітка досить розвинена в мієлінових оболонках периферичних нервів, в сірій та білій речовині головного мозку, то метаболічні та судинні розлади при ЦД швидко приводять до розладів нейронального та ендоневрального кровотоку, тим самим провокуючи порушення функціональної активності, а також структурно-морфологічної цілісності центральної і периферичної нервової системи, в основі якої лежать мітохондріальна дисфункція, енергетичний дефіцит та апоптоз нейронів [8, 11].

Експериментально та клінічно встановлено, що адекватний контроль рівня глюкози не попереджує розвитку асоційованих з ЦД порушень пізнавальних функцій [16]. Враховуючи зазначене, актуальним є пошук нових стратегій в діагностиці, терапії та профілактиці неврологічних ускладнень ЦД [17]. Відповідно, оптимізація специфічної фармакотерапії з метою попередження порушень когнітивної сфери може бути досягнута шляхом включення у лікування ЦД ноотропних та нейропротекторних засобів [7]. Однак натепер відсутні чіткі рекомендації та обґрунтування щодо призначення цієї групи препаратів у хворих на ЦД.

Все вищевказане визначає наукову та практичну значимість системних порівняльних фармакологічних досліджень механізмів нейропротективної активності відомих ноотропних засобів з метою оптимізації фармакотерапії когнітивних порушень у хворих на ЦД.

Однією з експериментальних методик оцінки неврологічного статусу є тест «відкрите поле», який дозволяє визначити тип дії досліджуваного засобу на центральну нервову систему, а також з'ясувати характер впливу на орієнтовно-дослідницьку активність і емоційну сферу тварин [6].

Метою роботи було проведення аналізу впливу низки ноотропних засобів на показники орієнтовно-дослідницької активності тварин за умов хронічної гіперглікемії в тесті «відкрите поле».

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження виконані на 103 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 250 – 300 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію (температура повітря $22 \pm 2^\circ\text{C}$, відносна вологість повітря 40-60%, світлий/темний цикл: 12/12 годин) та методом рандомізації були розподілені на 10 груп: I – інтактні тварини (пасивний контроль), n=12; II – щури з аллоксан-індукованим діабетом (АД, активний контроль), n=11; III – АД + пірацетам (500 мг/кг), n=10; IV – АД + прамірацетам (300 мг/кг), n=10; V – АД + екстракт гінкго білоба (EGb 761 40 мг/кг), n=10; VI – АД + цереброкурин (0,05 мл/кг), n=10; VII – АД + цитиколін (500 мг/кг), n=10; VIII – АД + пентоксифілін (100 мг/кг), n=10; IX – АД + N-феніл-ацетил-L-пропіл гліцину (ноопепт) дозою 10 мг/кг, n=10; X – АД + N – карбамоїл-метил-4-феніл-2-піролідон (ентроп) дозою 100 мг/кг, n=10.

Експериментальною моделлю патології підшлункової залози слугував патологічний процес, який розвивається у тварин за умов застосування діабетогенної речовини - алоксану [15]. Після попередньої 24-годинної депривації їжі (при збереженому доступі до води) тваринам одноразово підшкірно вводився водний розчин алоксану моногідрату (Sigma, США) в дозі 150 мг/кг у вигляді 5% розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 [18]. З метою формування повноцінного та стабільного діабету тварин утримували на протязі 11 днів на стандартній дієті. Суб'єктивними ознаками розвитку патології слугували полідипсія (спрага), поліурія, втрата маси тіла та астенія [13]. Рівень глюкози крові визначався на 11 добу після введення алоксану за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США). Для подальших досліджень використані тільки тварини з підвищеним рівнем глюкози (>11 ммоль/л) [18].

Препарати вводили внутрішньошлунково (цереброкурин - інтраперітонеально) у вище зазначених дозах 1 раз на добу протягом 20 днів, починаючи з 11 дня після застосування алоксану. Щурам груп пасивного та активного контролю протягом всього періоду дослідження в еквівалентному об'ємі внутрішньошлунково вводили дистильовану воду. Тестування рухової та орієнтовно-дослідницької активності експериментальних тварин проводили на 5 та 19 добу після початку введення препаратів в групах III – X або ж дистильованої води в групах пасивного та активного контролю: визначали кількість перетнутих квадратів (горизонтальна активність), вертикальних підйомів та заглядань у нірки (дослідницька активність) [6]. Всі дослідження проведені при кімнатному освітленні в часовому інтервалі від 12 до 17 години.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft. Версія 2006 [10] на персональному комп'ютері «Intel Pentium-IV». Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$), вірогідність різниці середніх арифметичних (p) з використанням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні.

Усі експериментальні процедури здійснювали згідно «Положенню про використання тварин у біомедичних дослідках» [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Результатами досліджень орієнтовно-дослідницької активності у тесті «відкрите поле» встановлено значне зниження показників поведінкових реакцій у тварин з експериментальною гіперглікемією.

Таблиця 1

Показники поведінкових реакцій у щурів з експериментальним аллоксан-індукованим діабетом за умов введення ноотропних засобів, $M \pm m$

Групи тварин	Показники поведінкових реакцій		
	Рухова активність		Дослідницька активність
	Горизонталі	Вертикалі	Нірки
Активний контроль (n=11)	$11,4 \pm 2,68^{***}$	$1,9 \pm 0,37^{**}$	$1,6 \pm 0,51^{**}$
	$10,6 \pm 1,42^{**}$	$1,7 \pm 0,49^{**}$	$2,1 \pm 0,48^{**}$
Пасивний контроль (n=12)	$20,2 \pm 1,94$	$3,7 \pm 0,66$	$4,2 \pm 0,61$

	25,9 ± 2,02	4,4 ± 0,71	4,75 ± 0,46
N-ф.а.-L-проліл гліцину (n=10)	18,4 ± 2,68 [#]	3,5 ± 0,70	2,9 ± 0,41 [#]
	9,4 ± 1,54	1,1 ± 0,28	2,3 ± 0,56
EGb 761 (n=10)	15,4 ± 1,30	3,0 ± 0,70	1,8 ± 0,35
	13,4 ± 1,80	2,4 ± 0,58	1,6 ± 0,45
Пентоксифілін (n=10)	13,2 ± 2,08	2,2 ± 0,57	1,3 ± 0,30
	12,7 ± 1,50	1,6 ± 0,34	0,9 ± 0,23 [#]
Пірацетам (n=10)	17,7 ± 2,04 [#]	2,9 ± 1,30	2,0 ± 0,39
	8,3 ± 1,31	1,8 ± 0,33	1,6 ± 0,30
Прамірацетам (n=10)	22,1 ± 1,91 [#]	4,2 ± 0,89	3,0 ± 0,39 [#]
	6,0 ± 1,00 [#]	0,6 ± 0,30	2,5 ± 0,43
Фенілпірацетам, (n=10)	24,8 ± 2,10 [#]	4,2 ± 0,85 [#]	3,3 ± 0,56 [#]
	9,2 ± 1,16	0,7 ± 0,26	2,6 ± 0,48
Цереброкурин (n=10)	18,0 ± 2,38 [#]	2,6 ± 0,70	3,2 ± 0,47 [#]
	12,8 ± 1,81	1,1 ± 0,31	2,5 ± 0,40
Цитиколін (n=10)	20,4 ± 2,06 [#]	3,9 ± 0,64 [#]	3,7 ± 0,58 [#]
	8,0 ± 1,37	0,9 ± 0,31	2,7 ± 0,61

Примітки: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$ – статистичні відмінності по відношенню до відповідного показника пасивного контролю у даний термін; # – $p < 0,05$ – по відношенню до показників, зафіксованих у групі тварин з алоксановим діабетом (активний контроль) у відповідний проміжок часу. а – показники, зафіксовані на 5 добу дослідження; б – показники, зафіксовані на 19 добу дослідження.

Так, на 5 добу експерименту показник горизонтальної рухової активності у щурів з вказаною патологією був в 1,43 рази ($p < 0,05$) нижчим у порівнянні з групою пасивного контролю; при цьому також спостерігалось статистично значиме зниження кількості заглядань у нірки на 62% ($p < 0,01$). Крім того, характерним було і виражене пригнічення вертикальної рухової активності, яке проявлялося зниженням числа вертикальних підйомів на 48,6% ($p < 0,01$) у порівнянні з групою інтактних тварин (пасивний контроль) (табл. 1). Подібні зміни відмічалися і при тестуванні тварин на 19 добу дослідження. Згідно представлених результатів, тривалий перебіг гіперглікемії у даний часовий проміжок призводив до стійкого порушення поведінкової діяльності у тварин, яке виражалось в зменшенні на 59% ($p < 0,01$) кількості горизонтальних переміщень, а також зниженням числа вертикальних підйомів і заглядань у «нірку» на 61,4% ($p < 0,01$) і 55,8% ($p < 0,01$) відповідно (табл. 1), що свідчило про посилення з часом проявів психоневрологічного дефіциту у тварин з алоксан-індукованим діабетом.

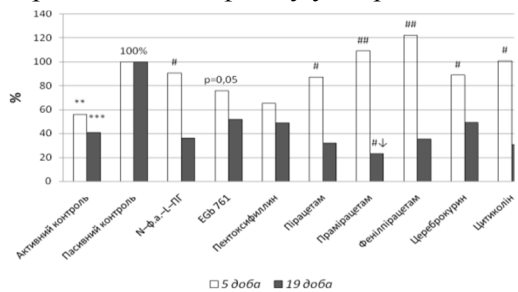


Рис. 1. Показники горизонтальної рухової активності у щурів з хронічною алоксан-індукованою гіперглікемією за умов введення ноотропних засобів, ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистичні відмінності по відношенню до відповідного показника пасивного контролю у даний термін, # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ по відношенню до показників, зафіксованих у групі активного контролю у відповідний проміжок часу.

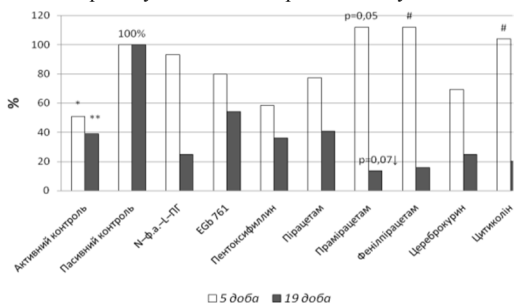


Рис. 2. Показники вертикальної рухової активності у щурів з хронічною алоксановою гіперглікемією за умов використання ноотропних засобів * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по відношенню до показників пасивного контролю у даний термін, # – $p < 0,05$ по відношенню до показників, зафіксованих у групі активного контролю у відповідний проміжок часу.

У щурів, які отримували N-фенілацетил-L-проліл гліцину (ноопепт), у порівнянні з групою активного контролю, на 5 добу дослідження спостерігалось зростання горизонтальної рухової функції (+73,6%, $p < 0,05$) та збільшення кількості заглядань в нірки (+81,2%, $p < 0,05$). В свою чергу, ріст показника вертикальної рухової активності на 84,2% не характеризувався статистичною значимою достовірністю ($p = 0,12$) (рис. 1, рис. 2, рис. 3). Для екстракту гінкго білоба (40мг/кг) на даному проміжку експерименту встановлена відсутність статистично значимого впливу на показники рухово-дослідницької активності (рис. 2, рис. 3).

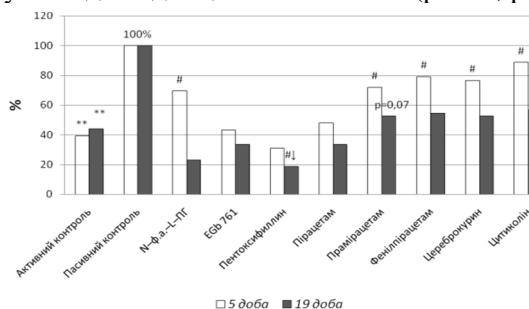


Рис. 3. Показники дослідницької активності у щурів з хронічною гіперглікемією за умов використання церебропротективних засобів, ** – $p < 0,01$ по відношенню до показників пасивного контролю у даний термін, # – $p < 0,05$ по відношенню до показників, зафіксованих у групі активного контролю у відповідний проміжок часу.

Особливістю була лише виражена тенденція до зростання на 45,3% ($p = 0,05$) показника кількості перетнутих квадратів (рис. 1). Подібні за характеристиками до попереднього препарату зміни були зареєстровані при введенні протягом 5 діб пентоксифіліну у дозі 100 мг/кг (рис. 1, рис. 2, рис. 3). Направленість дії пірацетаму (500 мг/кг) за умов ендокринної патології підшлункової залози характеризувалася переважно впливом на горизонтальну рухову активність на 19 день дослідження: у цей час показник кількості перетнутих квадратів був на 55,3% ($p < 0,05$) достовірно вищим аналогічних значень, зафіксованих в групі тварин з алоксан-індукованим діабетом (рис. 1).

Слід зазначити, що показники, які характеризують вертикальну та дослідницьку активність на даний момент експерименту, достовірно не відрізнялися від аналогічних, зафіксованих у тварин з гіперглікемією (рис. 2, рис. 3). У тварин, які отримували прамірацетам (300 мг/кг), на 5 добу показники горизонтальної активності та кількість заглядань у нірки були достовірно вищими на 93,9% ($p < 0,01$) та 87,5% ($p < 0,05$) відповідно від аналогічних, отриманих в групі активного контролю (рис. 1, рис. 3). Крім того, реєструвалася виражена тенденція до активації вертикальної рухової активності, яка проявлялася збільшенням в 2,2 рази ($p=0,05$) числа підйомів на задні лапки (рис. 2). Введення іншого похідного піролідону - фенілпірацетаму щурам з алоксановим діабетом у дозі 100 мг/кг, призводило до збільшення горизонтальної рухової активності дослідних тварин у 2,34 рази ($p < 0,01$) (рис. 1). Окрім цього, спостерігалася зростання на 147% ($p < 0,05$) кількості підйомів на задні лапи та вірогідне збільшення на 106,2% ($p < 0,05$) кількості проявів ніркового рефлексу (рис. 2, рис. 3).

Для цереброкуруину в дозі 0,05 мл/кг на 5 добу введення характерним було достовірне збільшення горизонтальної активності на 57,9% ($p < 0,05$) та кількості заглядань у нірки у 2 рази ($p < 0,05$) (рис. 1, рис. 3). Показники вертикальної рухової активності при цьому лише на 36,8% ($p > 0,05$) переважали відповідні значення активного контролю (рис. 2). Орієнтовно-дослідницька активність тварин з експериментальним еквівалентом хронічної гіперглікемії під впливом цитиколіну (500 мг/кг) підвищувалася за рахунок зростання усіх досліджуваних показників. Число горизонтальних переходів, кількість заглядань в нірки та показники вертикальної активності достовірно збільшувалися 92,4% ($p < 0,05$), 105,3% ($p < 0,05$) та 131,2% ($p < 0,05$) відповідно щодо показників тварин з алоксановим діабетом (рис. 1, рис. 2, рис. 3).

Особливої уваги заслуговує факт зниження локомоторної діяльності, яке спостерігалася на 19 день дослідження та характеризувалося обмеженням горизонтальної та вертикальної активності в групах тварин, у яких на фоні алоксанового діабету застосовували ноотропні засоби. При цьому найбільш вираженим воно було у тварин, яким внутрішньошлунково вводився прамірацетам: у цій групі показник горизонтальної активності був на 43,4% ($p < 0,05$) нижчим від аналогічного в групі тварин з алоксановим діабетом (рис. 1). Подібна динаміка спостерігалася також у групах тварин, що отримували ноопепт, фенілпірацетам, цереброкуруин та цитиколін. В свою чергу, показники дослідницької активності також були дещо нижчими від значень, отриманих на 5 добу дослідження; максимально це проявлялося у тварин, яким на протязі 19 днів вводили пентоксифілін (рис. 3). Отже, перебіг хронічної гіперглікемії змінює поведінку тварин в тесті «відкрите поле» і характеризується суттєвим пригніченням рухової та орієнтовно-дослідницької активності експериментальних тварин.

Встановлено, що всі досліджувані ноотропні засоби (крім пентоксифіліну) певним чином та у різному ступені здатні впливати на поведінкову активність тварин. N-фенілацетил-L-пролін гліцину, прамірацетам, фенілпірацетам, цитиколін та цереброкуруин (на відміну від пірацетаму та екстракту гінкго білоба) спроможні підвищувати локомоторну та дослідницьку активність у тварин з хронічною гіперглікемією; у більшій мірі це виявлялося на 5 добу дослідження.

Імовірно, зниження локомоторної активності в більшій мірі, ніж дослідницької, яке спостерігалася на 19 добу дослідження у тварин, котрим вводилися фенілацетил-L-пролін гліцину, прамірацетам, фенілпірацетам, цитиколін, цереброкуруин (та в меншій мірі – пірацетам і екстракт гінкгобілоба), пов'язане з неасоціативним навчанням у даному тесті, що проявляється ослабленням існуючої реакції при повтореннях подразника [5]. Однією з форм неасоціативного навчання, яка проявляється ослабленням поведінкових реакцій у часі, є звикання (габітуція) [12, 18]. Існує думка, що зміни локомоторної активності і в першу чергу – вертикальної рухової характеризує звикання найбільш точно і може використовуватися в якості основного його показника [19]. До основних методів, що найбільш часто застосовуються для дослідження габітуції у тварин, відноситься реєстрація рухової активності. Згасання рухової активності розглядається як наслідок ослаблення орієнтовно-дослідницької активності в результаті оцінки

тваринами навколишнього середовища як біологічно незначущого [9]. Відомо, що препарати, які здатні покращувати пам'ять, полегшують габітуацію в експериментальних умовах [9, 19].

Висновки

1. Хронічна алоксан-індукована гіперглікемія ослабляє переважно рухову та дослідницьку активність щурів, не викликаючи суттєвих змін емоційного статусу.
2. Застосування більшості засобів з ноотропною активністю (крім пентоксифіліну) сприяє відновленню локомоторної та дослідницької активності тварин з експериментальною хронічною гіперглікемією.
3. За здатністю нормалізувати рухову активність алоксан-асоційованих щурів досліджувані засоби розміщуються наступним чином: фенілпірацетам > прамірацетам > цитиколін > фенілацетил-L-проліл гліцину ≈ цереброкурин >> пірацетам ≈ екстракт гінкго білоба.
4. Тривале введення засобів з ноотропною активністю за умов алоксан-індукованого діабету сприяє розвитку феномену габітуації.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи, що у розвитку мнестичних порушень при ЦД важливим патогенетичним фактором визнається окислювальний стрес [1], вважаємо доцільним проведення експериментальних досліджень нейропротективної активності ноотропів не тільки при самостійному застосуванні, але й у вигляді фіксованих комбінацій з антиоксидантними засобами, що створить теоретичні передумови оптимізації фармакотерапії когнітивних розладів у хворих на ЦД.

Список літератури

1. Gorshkov I. P. Klinicheskaya effektivnost aktovegina v korrektsii oksidativnogo stressa pri diabeticheskoy polineuropatii u bolnyh saharnym diabetom II tipa s arterialnoy gipertenziey / I. P. Gorshkov, V. I. Zoloyedov, A. P. Volynkina // Saharnyi diabet. – 2010. – No2. – S. 84–89.
2. Etika likarya ta prava lyudyny: polozhennya pro vykorystannya tvaryn u biomedychnyh doslidah // Eksperim. ta klin. fiziologiya i biohimiya. – 2003. – No2 (22). – S. 108-109.
3. Zanozina O. V. Svobodnoradikalnoye okislenie pri saharnom diabete 2-go tipa: istochniki obrazovaniya, sostavlyayuschie patogeneticheskie mehanizmy toksichnosti / O. V. Zanozina, N. N. Borovkov, T. G. Scherbatyuk // STM. – 2010. – No3. – S. 104-112.
4. Kaluyev A. V. Problemy izucheniya stressovogo povedeniya / A. V. Kaluyev. – K.: CSF, - 1999. – 132 s.
5. Mankovskiy B. N. Vnedrenie rezultatov issledovaniya ADVANCE v klinicheskuyu praktiku lecheniya patsientov s arterialnoy gipertenziey i saharnym diabetom / B. N. Mankovskiy // Zdorovya Ukrainy. - 2008. - No 4(185). - S. 10-11.
6. Maksimova L. V. Vliyaniye geneticheskii obuslovlennogo urovnya trevozhnosti na neassotsiativnoye obuchenie zhivotnykh/ L. V. Maksimova // VestnikBGU. Ser. 2. – 2008. – No3 – S. 54–58.
7. Morozova O. G. Metabolicheskie aspekty patogeneticheskoy terapii tsebralnykh oslozhneniy saharnogo diabeta / O. G. Morozova // Liky Ukrainy – 2011. – No2 (148). – S. 50–57.
8. Ostrovskaya R. U. Vyyavlenie aktivnosti nootropov po pokazatelyu ostrogo ugasheniya orientirovochnoy reaktsii / R. U. Ostrovskaya, T. A. Gudasheva// Byul. eksperim. biol. i med. – 1991. – No5.S. 498-500.
9. Programma statisticheskogo analiza <http://www.analystsoft.com/ru/>.
10. Sokolov E. N. Neyronalnye mehanizmy pamyati i obucheniya / E.N. Sokolov. – M.: MGU, - 1981. – 140 s.
11. Sudakov N. P. Disfunktsiya mitohondriy pri neyrodegenerativnykh zabolevaniyah / N. P. Sudakov, V. A. Byivaltsev, S. B. Nikiforov, [i dr.] // Zhurnal nevrologii i psixiatrii. – 2010. – No 9. – S. 87–91.
12. Dave K. R. Effect of alloxan–induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // Journal of Endocrinology. – 2002. – Vol. 175, №1. – P. 241–250.
13. Karasu C. Glycooxidative Stress and Cardiovascular Complications in Experimentally– Induced Diabetes: Effects of Antioxidant Treatment / C. Karasu // The Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2010. – № 4.– C. 240–256.
14. Lenzen S. The mechanisms of alloxan– and streptozotocin–induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia. – 2008. – Vol.51, № 2. – P.216–226.
15. Liu Y. Luteolin attenuates diabetes–associated cognitive decline in rats / Y. Liu, X. Tian, L. Gou [et al.] // Brain. Res. Bull. – 2013. – Vol. 94. 23–29.
16. Schiltein S. Neurobiology of Learning and Memory / S. Schiltein, J. P. Huston, R.K.W. Schwarting // Neurobiology of Learning and Memory. – 2000. – Vol. 73, №1. – P.21-30.
17. Said G. Focal and multifocal diabetic neuropathies / G. Said // Arq. Neuropsiquiatr. – 2007. – Vol. 65. №4. – P. 1272–1278.
18. Salami H.AI. Influence of the semisynthetic bile acid (MKC) on the ileal permeation of gliclazide in healthy and diabetic rats / H.AI. Salami, B. Grant, I. Tucker, M.Mikov // Pharmacological reports. – 2008. – Vol.60, №3. – P. 532–541.
19. Thompson R.F. Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrate of behaviour/ R.F. Thompson, W.A. Spencer // Psychol. Rev. – 1966. – Vol. 73, №1–16 p.

Реферати

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СРЕДСТВ С НООТРОПНЫЕ АКТИВНОСТЬЮ НА ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ АКТИВНОСТЬ У КРЫС С ДЛИТЕЛЬНЫМИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Дронов С. М., Жилуок В. И.

Целью данной работы было проведение анализа влияния ряда ноотропных средств на показатели безусловно-

EVALUATION OF GIFT NEUROPROTECTIVE ACTIVITY ON ORIENTATION AND RESEARCH ACTIVITY IN RATS WITH PROLONGED HYPERGLYCEMIA

Dronov S. M., Zhylyuk V. I.

The purpose of this work was to analyze the effect of nootropic drugs on the performance of unconditioned-

рефлекторной активности животных в условиях хронической гипергликемии в тесте «открытое поле». Установлено, что курсовое введение N-фенилацетил-L-пролил глицина (ноопепта), прамирацетама, фенилпирацетама (энтропа), цитиколина и цереброкурина, но не пирацетама и экстракта гинкго билоба способно усиливать локомоторную и исследовательскую активность у животных с длительной аллоксан-индуцированной гипергликемией. Способность нормализовать двигательную активность животных в условиях хронической гипергликемии уменьшается в ряду энтроп > прамирацетам > цитиколин > ноопепт ≈ цереброкурин >> пирацетам ≈ экстракт гинкго билоба.

Ключевые слова: аллоксан-индуцированная гипергликемия, ноотропные средства, тест «открытое поле».

Стаття надійшла 4.10.2014 р.

reflex activity of animals in conditions of chronic hyperglycemia in the test «open field». Established that the course administration of N-phenylacetyl-L-prolyl glycine (noopept), pramiracetam, phenilpiracetam (entrop), citicoline and cerebrocurine but not piracetam and ginkgo biloba extract is able to enhance the locomotor and exploratory activity in animals with long-term alloxan-induced hyperglycemia. Ability to normalize the locomotor activity of animals in conditions of chronic hyperglycemia decreases in the series entrop > pramiracetam > citicoline > noopept ≈ cerebrocurine >> piracetam ≈ ginkgo biloba extract.

Key words: alloxan-induced hyperglycemia, nootropic drugs, test «open field».

Рецензент Бобирьев В.М.

УДК 616.316–008–092.18–092.6

А. М. Єліньська, В. О. Костенко

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

NO- ТА NF-κB –ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ БЛОКСИНТЕЗУЮЧОЇ ФУНКЦІЇ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

У експерименті на 40 білих щурах досліджено роль NO-синтази і ядерного фактора κB (NF-κB) у механізмах порушень білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз (СЗ) за умов моделювання метаболічного синдрому (МС). Показано, що ця функція СЗ залежить від функціонального стану NO-синтази. Функціонування нейрональної NO-синтази за цих умов сприяє збільшенню активності α-амілази у тканинах СЗ. Функціонування індукцибельної NO-синтази за умов експерименту пригнічує активність α-амілази та орнітиндекарбоксилази у СЗ. Призначення L-аргініну під час відтворення МС суттєво не впливає на активність α-амілази у тканинах СЗ, але обмежує зниження активності орнітиндекарбоксилази. Введення скевнджеру пероксинітриту L-селенометіоніну та інгібітора активації NF-κB JSH-23 за умов експериментального МС істотно покращує білоксинтезуючу функцію СЗ, що не є характерним при призначенні метформіну гідрохлориду.

Ключові слова: метаболічний синдром, NO-синтази, пероксинітрит, ядерний фактор κB, слинні залози, α-амілаза, орнітиндекарбоксилаза.

Робота є фрагментом НДР «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації 0108U010079).

В останні роки виявлено, що у хворих з метаболічним синдромом (МС) окрім загальноприйнятих його складових (інсулінорезистентність, вісцеральне ожиріння, артеріальна гіпертензія, порушення обміну ліпідів, системна прозапальна відповідь та ін.) розвивається реактивно-дистрофічне ураження слинних залоз (СЗ) з порушенням їхньої функції [1]. Виразність клінічних проявів сіалоаденоза корелює з тяжкістю перебігу МС. Нещодавно висунуто припущення, що загальною ланкою патогенезу, яка об'єднує всі компоненти МС, є порушення сигналізації, пов'язаної з активацією ядерного фактора κB (NF-κB) [3].

Присітно, що через NF-κB опосередкується значна кількість ефектів оксиду азоту (NO) [7]. Завдяки здатності вільно перетинати мембрани ендогенний NO грає важливу роль у забезпеченні процесу секреції слини, регуляції кровопостачання СЗ, нейротрансмісії, утворенні гістогематичного бар'єру, впливає на проліферацію та диференціювання клітин СЗ [15, 16]. У той же час NO є потужною цитотоксичною сполукою, попередником високотоксичного пероксинітриту [14]. Проте участь компонентів системи NO та NF-κB-залежних процесів у патогенезі порушення функції СЗ, у т.ч. білоксинтезуючої, за умов МС залишається нез'ясованою.

Метою роботи було вивчення ролі NO-синтази і NF-κB у механізмах порушень білоксинтезуючої функції піднижньощелепних СЗ щурів за умов моделювання МС.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження були проведені на 40 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230 г у 8-ми серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія); у другій – після моделювання МС; у третій, четвертій і п'ятій серіях – протягом відтворення МС тваринам вводили відповідно селективний інгібітор нейрональної NO-синтази (nNOS) 7-нітроіндазол (7-NI), селективний інгібітор індукцибельної NO-синтази (iNOS) – аміногуанідин і субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін; у п'ятій – скевнджер