

В. П. Пішак
О. Г. Кметь

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

КОРЕКЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПОЄДНАНИМ ВВЕДЕННЯМ ПІРАЦЕТАМУ ТА МЕМАНТИНУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Ключові слова: пірацетам, мемантин, гостра гіпоксія.

Резюме. В експериментах на статевонезрілих щурах-самцях вивчена ефективність поєданого застосування пірацетаму та мемантину на функціональний стан центральної нервової системи (горизонтальну і вертикальну рухову активність, норковий рефлекс, емоційну реактивність, інтегральну поведінкову активність) і умовний рефлекс пасивного уникання за умов гострої гіпоксії.

Показано, що гостра гіпоксія є одним із амнезичних факторів і призводить до порушення поведінкових реакцій тварин. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гострою гіпобаричною гіпоксією підвищує інтегральну поведінкову активність, норковий рефлекс і горизонтальну рухову активність, а також зменшує порушення пам'яті, краще, ніж окреме введення препаратів.

Вступ

Одним із пріоритетних напрямків експериментальної і клінічної медицини є нейрофармакологія. У першу чергу це визначається стрімким ростом патології нервової системи, подальшим підвищенням її ролі як одного з ведучих факторів захворюваності, інвалідизації та смертності населення [7, 9].

Відомо [1, 10], що NMDA-глутаматні рецептори відіграють важливу роль у процесах навчання і пам'яті. У період формування нервової системи дані рецептори беруть участь у процесах виживан-

ня нейронів, встановленні синаптичних контактів. Відповідно, при патології, яка пов'язана з мнестичними процесами, необхідно використовувати лікарські засоби, що впливають на глутаматні рецептори. Мемантин - представник препаратів, що блокують дані рецептори [1]. Велику увагу дослідників привертас вплив ноотропів, зокрема пірацетаму, на функції центральних глутаматергічних синапсів. Оскільки, за сучасними уявленнями [9], синаптичною моделлю формування пам'ятного сліду вважається феномен тривалої посттетанічної потенціації в глутаматергічних синапсах

© В. П. Пішак, О. Г. Кметь, 2006

головного мозку, на що можуть впливати ноотропи.

Мета дослідження

Вивчити ноотропні та антиамнестичні властивості пірацетаму в поєднанні з мемантином після гострої гіпобаричної гіпоксії.

Матеріал і методи

Експерименти проводили на статевонезрілих самцях [6] безпородних білих щурів масою 65-75г. До початку дослідів визначали чутливість тварин до гіпоксії [6] і в подальшому використовували лише середньостійких тварин.

Досліджувані препарати (пірацетам, мемантин) вводили одночасно після дії гіпоксії. Пірацетам ("Дарниця", Україна) та мемантин ("Акатинол-мемантин", "Мерц", Німеччина) вводили одноразово внутрішньоочередовно в дозах відповідно 200 мг/кг [4] і 10 мг/кг [5].

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12000 м, зі швидкістю 50 м/с. На "висотному плато" щурів витримували до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали "спуск" на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин [5].

Загальний вплив препаратів і гіпоксії на функціональний стан (ЦНС) враховували за зміною орієнтовного, емоційного і рухового компонентів поведінки в тесті "відкрите поле" [3]. Антиамнестичну активність визначали за допомогою методики умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) [3] після гіпоксії з попереднім введенням пірацетаму та мемантину. Ефективність впливу

препаратів на навченість оцінювали за відсотком тварин зі збереженого УРПУ.

Аналіз отриманих даних проводився за методами варіаційної статистики з використанням t-критерію вірогідності Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

У результаті експериментальних досліджень встановлено (табл.), що горизонтальна рухова активність у щурів, які зазнавали дії гіпоксії, нижча порівняно з тваринами контрольної групи на 28% ($p < 0,05$). Водночас показники вертикальної рухової активності знижувалися - на 38% ($p < 0,02$), а норкового рефлексу та емоційної реактивності на 36% ($p < 0,05$) і 56% ($p < 0,1$) відповідно. Крім того, показник інтегральної поведінкової активності знижувався на 33% ($p < 0,001$).

У групі тварин, яким комбіновано вводили пірацетам та мемантин після гіпоксії спостерігалось вірогідне зростання показників вертикальної рухової активності на 28%, норкового рефлексу на 49%, інтегральної поведінкової активності на 18% порівняно з даними постгіпоксичних тварин. Слід відмітити, що величини горизонтальної рухової активності та емоційної реактивності знаходилися на рівні даних постгіпоксичних тварин.

Вивчаючи показники УРПУ (рис), виявлено зниження запам'ятовування умовного рефлексу в групі тварин, які зазнавали дії гіпоксії на 72% порівняно з даними контрольних щурів. Водночас поєднане введення пірацетаму з мемантином після гіпоксії підвищувало показник УРПУ на 50% у порівнянні з даними постгіпоксичних тварин. Ці результати підтверджують наявність антиамнестичних властивостей у препаратів за таких умов експерименту. Таким чином, досліджувані

Таблиця

Вплив поєднаного введення препаратів на функціональну активність центральної нервової системи за гострої гіпобаричної гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Групи тварин	Контроль (нормоксія)	Гіпоксія	Пірацетам і мемантин після гіпоксії
Горизонтальна рухова активність	22,71±1,69	16,43±1,31*	15,43±2,70 *
Вертикальна рухова активність	12,29±1,29	7,71±0,92*	10,71±1,80 **, **
Норковий рефлекс	8,29±1,06	5,29±0,52*	10,29±1,80**
Емоційна реактивність	1,29±0,29	0,57±0,20*	0,29±0,49*
Інтегральна поведінкова активність	44,57±1,96	30,00±2,18*	36,72±3,73 **, **

Примітки: 1.* - показники вірогідно відрізняються від даних контролю

2.** - показники вірогідно відрізняються від показників постгіпоксичної групи тварин.

лікарські засоби покращують функціональну активність ЦНС та посилюють антиамнестичні властивості. Отримані результати, можна обґрунтувати даними літератури [6] про те, що зменшуючи надходження іонізованого кальцію в нейрони (внаслідок блокади NMDA-глутаматних рецепторів), мемантин знижує можливість їхньої деструкції [7], гальмує тільки патологічно, а не фізіологічно активовані NMDA-рецептори [5].

Можливим механізмом посилення мнестичних властивостей під впливом поєднаного застосування пірацетаму та мемантину, є більш сильний синергічний вплив препаратів на функціональний стан низки мозкових структур мнестичного кола. Нині усе більше значення надається можливості при одночасному впливі ноотропів прискорювати кровотік у відділах, відповідальних за процеси формування пам'ятного сліду і, внаслідок цього, -



Рис. Вплив поєднаного уведення препаратів на умовний рефлекс пасивного уникання за умов гострої гіпоксії

Примітка. Умовні позначення такі ж, як і в таблиці.

поліпшення місцевого метаболізму [10]. Крім того, такий механізм може забезпечуватися відносним зростанням надходження препаратів у мозкові структури, тобто, підвищення їх спільної проникності в окремі клітини, завдяки одночасному впливу на окремі ділянки іонофору за умов гострої гіпоксії.

Встановлено [10], що пірацетам потенціює відповіді нейронів, які викликаються активацією NMDA-глутаматних рецепторів і концентраційно-залежним способом збільшують тривалість посттетанічної потенціації синаптичної передачі. Окрім того, за умов гострої гіпоксії, відбувається надмірна активація цих же рецепторів. А застосування блокувальників NMDA-глутаматних рецепторів (мемантину) попереджає надмірну дію глутамату при патологічних станах. Опираючись на сказане вище, можна припустити, що даній комбінації препаратів властивий синергічний ефект.

Висновки

1. Гостра гіпоксія є одним з амнезуючих чинників та призводить до порушення поведінкових реакцій тварин.

2. Поєднане уведення пірацетаму та мемантину після гіпоксії покращує функціональну активність центральної нервової системи.

3. Застосування мемантину після моделювання гострої гіпоксії посилює антиамнестичні властивості пірацетаму за показником умовного рефлексу пасивного уникання.

Перспективи подальших досліджень

Поєднане уведення пірацетаму та мемантину на тварин статевозрілого віку за умов гострої гіпоксії.

Література. 1. *Абрамець І. І., Комиссаров І. В.* Глутаматергические механизмы ишемических повреждений мозга (обзор литературы) // Ж. Акад. мед. наук України. - 2001. - Т. 7, № 4. - С. 613-633. 2. *Абрамець І. І., Комиссаров І. В., Король Т. І., Самойлович І. М.* Исследования влияния ноотропных средств на глутаматергическую синаптическую передачу в срезах гиппокампа крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - № 2. - С. 13-18. 3. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения/ Пер. с англ.-М.: Высш. шк., 1991.-399 с. 4. *Воронина Т. А., Молодавкин Г. М., Борликова Г. Г., Островская Р. У. и др.* Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама // Эксперим. и клин. фармакол.-2000.-Т.63, №2.-С. 9-11. 5. *Гмиро В. Е., Сердюк С. Е.* Поиск избирательных блокаторов NMDA и AMPA/каинатных рецепторов в ряду бисамониевых соединений с адамантильными радикалами // Эксперим. и клин. фармакол. - 2000. - Т. 63, №1. - С. 7-13. 6. *Заморський І. І., Кметь О. Г.* Модель виявлення вікової чутливості до дії ксенобіотиків за ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку //Тези доп. наук. конференції "Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків". - Чернівці: Медик, 2002. - С. 6. 7. *Латышева Н. В., Раевский К. С.* Поведенческий анализ последствий хронической блокады глутаматных рецепторов NMDA-типа в раннем постнатальном периоде у крыс // Ж. высш. нерв. деят.-сти.-2001.-Т.51, №6.-С. 733-742. 8. *Cooper Donald, White Francis.* L-type calcium channels modulate glutamate-driven bursting activity in the nucleus accumbens in vivo // J. Brain Res. - 2000. - Vol. 880, N 1-2. - P. 212-218. 9. *Ioannou Nektaria, Liapi Charis, Sekeris Constantine E., Palaiologos George.* Effects of dexamethasone on K⁺-evoked glutamate release from rat hippocampal slices // Neurochem. Res. - 2003. - Vol. 28, N 6. - P. 875-881. 10. *Paladini Carlos A., Fiorillo Christopher D., Motikawa Hitoshi, Williams John T.* Amphetamine selectivity blocks inhibitory glutamate transmission in dopamine neurons // Nature Neurosci. - 2001. - Vol. 4, N 3. - P. 275-281.

**КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
СОВМЕСТНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ПИРАЦЕТАМА И
МЕМАНТИНА ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**

В. П. Пишак, О. Г. Кметь

Резюме. В опытах на неполовозрелых крысах-самцах изучена эффективность совместного применения пирацетама и мемантина на функциональное состояние центральной нервной системы (горизонтальная и вертикальная двигательные активности, норковый рефлекс, эмоциональная реактивность, интегральная поведенческая активность) и условную реакцию пассивного избегания при острой гипоксии.

Показано, что острая гипоксия является одним из амнестических факторов и ведет к нарушению поведенческих реакций животных. Совместное введение пирацетама и мемантина перед острой гипобарической гипоксией повышает интегральную поведенческую активность, норковый рефлекс и горизонтальную двигательную активность, а также уменьшает нарушение памяти, повышая ее более существенно, чем отдельное введение этих препаратов.

Ключевые слова: пирацетам, мемантин, острая гипоксия.

**CORRECTION OF THE CENTRAL NERVOUS
SYSTEM FUNCTIONAL STATE BY JOINT
PYRACETAM AND MEMANTIN INTRODUCTION IN
ACUTE HYPOXIA**

V. P. Pishak, O. G. Kmet

Abstract. Effectiveness of a separate and combined administration of pyracetam and memantin on the functional condition of the central nervous system (horizontal and vertical motor activities, mink reflex, emotional reactivity, integral behavioral activity) and conditional reaction of passive escape by acute hypoxia has been investigated on preadolescent male rats.

It has been shown that acute hypoxia is one of the amnestic factors leading to the disturbance of behavioral reactions of the animals. The joint pyracetam and memantin introduction before hypobaric hypoxia raises integrated behavioral activity, mink reflex and horizontal impellent activity, and also reduces infringement of memory, raising it more essentially, ly than separate introduction of these preparations.

Key words: Pyracetam, memantin, acute hypoxia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.- 2006.- Vol.5, №3.-P.58-61.
Надійшла до редакції 07.09.2006*