

УДК 616.832-004-092.9:616.89-008.45/48-085:615.214

**А.А. Нефедов,
В.И. Мамчур**

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра фармакологии и клинической фармакологии
(зав. – д. мед. н., проф. В.И. Мамчур)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
SE «Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: nefedov911@mail.ru

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, когнитивные расстройства, нейропротекция

Key words: multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, cognitive disorders, neuroprotection

Реферат. **Можливості фармакологічної корекції когнітивних розладів в умовах експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. Нефедов О.О., Мамчур В.Й.** У роботі проведений порівняльний аналіз впливу цитиколіну, α -ліпоєвої кислоти, ніцерголіну, донепезилу і колоїдного розчину наносрібла (КРНС) на процеси навчання та консолідації пам'ятного сліду в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) за умов експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ). Тестування пасивно-оборонної навички здійснювали на 12 і 20 добу після індукції ЕАЕ. Для оцінки впливу препаратів на процеси введення інформації досліджувани речовини вводили внутрішньошлунково (КРНС - внутрішньоочеревинно) один раз на добу в зазначених дозах з другого по 10-й день після індукції ЕАЕ (латентна фаза захворювання), а на процеси збереження умовної навички - використовували подальше введення препаратів до 20 доби експерименту (середня тривалість ЕАЕ). Встановлено позитивний вплив цитиколіну, α -ліпоєвої кислоти, ніцерголіну і донепезилу на процеси введення інформації і здатність попереджати прискорене згасання набутої умовної навички за умов експериментальної патології: препарати статистично достовірно збільшували тривалість латентного періоду УРПУ порівняно з групою активного контролю на 49%, 43%, 39% і 34% відповідно. При цьому засоби характеризувалися високим показником коефіцієнта антиамнестичної активності, який до закінчення експерименту реєструвався на рівні 95% (цитиколін), 81% (α -ліпоєва кислота), 76% (ніцерголін) і 53% (донепезил). Показано, що здатність запобігати розвитку когнітивних порушень за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу зменшується в ряду цитиколін (500 мг/кг) > α -ліпоєва кислота (50 мг/кг) \approx ніцерголін (10 мг/кг) > донепезил (10 мг/кг).

Abstract. **Possibilities of pharmacologic correction of cognitive disorders in conditions of experimental equivalent of multiple sclerosis. Nefyodov A.A., Mamchur V.Io.** A comparative analysis of the impact of citicoline, α -lipoic acid, nicergoline, donepezil and colloidal solution of nano-silver (CSNS) on the processes of learning and consolidation of memorable track in the test of the conditional reaction of passive avoidance (CRPA) in conditions of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) was conducted. Testing of passive defensive skill was performed on days 12 and 20 after the induction of EAE. To assess the impact of drugs on the inputted information processes the investigated substances were administered intragastrically (CSNS - intraperitoneally) once daily in the definite dose from the second to the day 10 after the induction of EAE (latent phase of the disease), and assessing processes of conditional skill preserving, further administration of drugs by the day 20 of the experiment (average duration of EAE) was used. A positive effect of citicoline, α -lipoic acid, nicergoline and donepezil on the input information processes and the ability to prevent accelerated extinction of acquired contingent skill in the conditions of experimental pathology was established. Drugs statistically significantly increased duration of the latent period of CRPA in comparison with a group of active control by 49%, 43%, 39% and 34%, respectively. Here with preparations were characterized by a high coefficient of antiamnestic activity, by the end of the experiment it was recorded at the level of 95% (citicoline), 81% (α -lipoic acid), 76% (nicergoline) and 53% (donepezil). It is shown that the ability to prevent development of cognitive impairment in conditions of experimental equivalent of multiple sclerosis decreases in the number of citicoline (500 mg/kg) > α -lipoic acid (50 mg/kg) \approx nicergoline (10 mg/kg) > donepezil (10 mg/kg).

Феноменология нарушений высших психических функций при рассеянном склерозе (РС)

стала предметом ряда исследований, проведенных за последние годы. Было показано, что уже в

дебюте заболевания можно обнаружить легкий когнитивный дефицит в виде нарушений кратковременной памяти и внимания; по мере прогрессирования болезни эти изменения становятся все более очевидными. Так, по данным Т.Г. Алексеевой и соавт. [7], Е.И. Гусева и соавт. [3], J. Kesselring et al. [16], распространенность когнитивных нарушений у больных РС составляет от 20 до 95%. По мнению разных авторов, выраженность нарушений в когнитивной сфере при РС весьма различна – от полной сохранности до тяжелых повреждений уже на ранних стадиях болезни [2, 6].

Когнитивный дефицит при РС касается различных психических функций и процессов – памяти, внимания, вербально-логического мышления, переработки информации, зрительно-пространственных и двигательных навыков. Считают, что степень выраженности нейропсихологических нарушений связана с различной локализацией очагов демиелинизации и дегенерации, в первую очередь в перивентрикулярных зонах, мозжечке, лобной коре, мозолистом теле [1]. Однако другие исследователи не нашли прямой ассоциации между тяжестью нейропсихологических, в первую очередь психоэмоциональных, нарушений и выраженностью очагового поражения мозга при РС. M. Nohol et al. [7] справедливо предполагают, что противоречивые результаты проведенных исследований связаны с такими факторами, как возраст и образование больных, их физическая недееспособность, влияние средней выборки и течения заболевания, особенно с учетом влияния терапии.

Диагностика когнитивных, эмоциональных и других многообразных психопатологических нарушений необходима уже на начальных этапах заболевания. Именно в этот период фармакологическая коррекция указанных нарушений в качестве важной составляющей стратегии патогенетического лечения РС позволит адекватно сформулировать индивидуальную картину болезни и будет способствовать адаптации пациентов к неврологическим нарушениям различной степени тяжести.

Современные направления коррекции психопатологических расстройств, наряду с традиционными методами лечения – психотерапией и антидепрессантами, включают нейропротекторную терапию. Последняя направлена на замедление развития демиелинизации и нейродегенерации путем предотвращения избыточного образования свободных радикалов, восстановления поврежденных мембран клеток, воздействия на механизмы апоптоза и др. [13].

С учетом вышеизложенного, была определена цель настоящего исследования – оценить эффективность нейропротективной терапии когнитивных расстройств в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелимита (ЭАЭ). Для этого проведен сравнительный анализ влияния цитиколина, α -липоевой кислоты, ницерголина, донепезила и коллоидного раствора наносеребра (КРНС) на процессы обучения и консолидации памятного следа в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) в условиях ЭАЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

До начала выполнения работ комиссией по вопросам биоэтики утвержден протокол предстоящих исследований. Согласно требованиям GLP и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для опытных и других целей, согласованы все процедуры, связанные с содержанием животных, гуманным обращением с ними и их использованием в эксперименте [12].

Животных содержали в стандартных условиях со световым режимом день – ночь 12 час/12 час при температуре воздуха 20-22⁰ С со свободным доступом к воде и пище. ЭАЭ индуцировали однократной подкожной инокуляцией энцефалитогенной смеси (ЭГС) в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) из расчета 100 мг гомогената гомологичного спинного мозга; 0,2 мл ПАФ (содержание убитых микобактерий 5 мг/мл) и 0,2 мл физиологического раствора на животное. ЭГС вводили в основание хвоста под легким эфирным наркозом в объеме 0,4 мл [15]. Иммунизированные животные были разделены на 6 групп: I – животные с ЭАЭ (активный контроль), n=10; II – ЭАЭ+цитиколин (500 мг/кг), n=8; III – ЭАЭ + берлитион (50 мг/кг α -липоевой кислоты), n=8; IV – ЭАЭ+сермион (10 мг/кг ницерголина), n=8; V – ЭАЭ+донепезил (10 мг/кг), n=8; VI – ЭАЭ+КРНС (3,5 мг/кг), n=8.

Оценка интегративных функций головного мозга проведена в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Указанный рефлекс формировали в камере размером 60 × 30 × 35 см, разделенной на три равных отсека; с освещенного центрального отсека дверцы вели в темные боковые [5]. Центральный отсек являлся освещенным, а левый и правый – темными, оснащенными электрифицированным полом. Данная модификация, в отличие от классической – двухкамерной, позволяет оценивать пространственный компонент памяти. Выработку и последующее тестирование УРПИ проводили следующим образом: на 10-й день после

индукции ЭАЭ (латентная фаза заболевания) животных помещали в камеру с открытыми дверцами и в течение 3 минут регистрировали латентный период захода в один из темных отсеков. На 11-й день вырабатывали УРПИ: животное помещали в светлый отсек, при этом дверца в левый отсек оставалась закрытой. После захода крысы в правый отсек дверь закрывали и животному через электрифицированный пол наносили 5 ударов током силой 1 мА с интервалом 5 с и длительностью каждого импульса 1 с. Регистрировали латентный период захода в темный отсек (ЛП₁).

На 12-е сутки проводили тестирование. Животных помещали в стартовый отсек при обеих открытых дверях. Наблюдение проводилось в течение 3 минут. Важным критерием на данном этапе было количество животных, оставшихся в центральном отсеке, что свидетельствовало о степени обучения экспериментальных животных. Также фиксировали латентный период захода в темный отсек (ЛП₂) для животных с отсут-

ствующим навыком и пространственный выбор (правый «опасный», левый «безопасный»). Пространственное преимущество оценивали по количеству оставшихся в центральном отсеке животных и коэффициенту преимущества безопасного отсека (К_{ПБО}): $K_{ПБО} = \text{число крыс, выбравших «безопасный» отсек} / \text{количество животных, выбравших «опасный»}$.

На 20-й день проводили тестирование на сохранность памятного следа (ЛП₃), рассчитывали К_{ПБО} и устанавливали процент животных с сохраненным навыком.

При сохранении мнестических процессов животное помнило о нанесенном в темном отсеке электроболевым раздражении, поэтому большая разница между ЛП₁ и ЛП₂ ($\Delta\text{ЛП}_{2-1}$), а также ЛП₁ и ЛП₃ ($\Delta\text{ЛП}_{3-1}$) свидетельствовала о лучшей степени запоминания [11]. Для оценки эффективности воспроизведения навыка УРПИ при использовании исследуемых препаратов определяли коэффициент антимнестической активности (К_{Аа}) по следующей формуле [10]:

$$K_{Аа} = (\Delta\text{ЛП}_{\text{препарат}} - \Delta\text{ЛП}_{\text{ЭАЭ}}) / (\Delta\text{ЛП}_{\text{интактные}} - \Delta\text{ЛП}_{\text{ЭАЭ}}) \cdot 100\%,$$

где $\Delta\text{ЛП} = \text{ЛП}_{\text{тестирование}} - \text{ЛП}_{\text{выработка рефлекса}}$

Грызунам II–V групп для оценки влияния препаратов на процессы ввода информации внутрижелудочно один раз в сутки вводили исследуемые вещества в указанных дозах со второго по 10-й день после индукции ЭАЭ (латентная фаза заболевания). Группой контроля выступали животные с индуцированным ЭАЭ (I группа), в течение 10 дней внутрижелудочно получавшие дистиллированную воду. С целью определения фармакологического воздействия на процессы сохранения условного навыка использовали дальнейшее введение препаратов до 20 суток эксперимента (средняя продолжительность ЭАЭ).

Цифровые экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с помощью персональной компьютерной техники – Intel Pentium-IV и программы статистического анализа AnalystSoft, StatPlus. Версия 2006 [9]. Математическая обработка полученных данных включала в себя расчет средних арифметических значений (M), их ошибок ($\pm m$).

Сравнительный анализ показателей пространственного распределения животных проведен с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, а для оценки латентного периода УРПИ

использован критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что на 10 сутки введения препаратов после однократной подкожной инокуляции ЭГС в полном адьюванте Фрейнда латентный период (ЛП₁) захода животных в темный отсек камеры (до начала формирования УРПИ) существенно не отличался во всех группах (табл. 1).

Показано, что в группе пассивного контроля (интактные животные) на 12 сутки исследования регистрировалось увеличение латентного периода ЛП₂, достоверно значимо, в 8 раз ($p < 0,05$) превышающее показатели исходного фона, что свидетельствовало об эффективности обучения в этой группе. При этом у грызунов с экспериментальным эквивалентом рассеянного склероза (активный контроль) показатель ЛП₂ был на 38% ($p < 0,05$) достоверно значимо меньшим по сравнению с группой пассивного контроля, а количество животных без сформированного рефлекса избегания составляло 80% (табл. 2) в соответствующий период наблюдения.

**Влияние исследуемых препаратов на процессы обучения
и консолидации энграмм памяти в тесте УРПИ в условиях ЭАЭ ($M \pm m$)**

Группы животных	Латентный период, с		
	10 сутки, ЛП ₁	12 сутки, ЛП ₂	20 сутки, ЛП ₃
Пассивный контроль (интактные), n=10	20,2 ± 2,23	168,7 ± 9,23	145,2 ± 14,22
Активный контроль (ЭАЭ), n=10	18,2 ± 1,72	104,2* ± 13,15	84,8* ± 12,48
Цитиколин, 500 мг/кг (n=8)	16,6 ± 1,73	155,3* ± 16,39	138,5* ± 15,73
α -липовая кислота, 50 мг/кг (n=8)	15,8 ± 1,97	148,6* ± 15,33	129,8* ± 15,33
Ницерголин, 10 мг/кг (n=8)	19,8 ± 1,44	145,3* ± 13,91	131,0* ± 14,59
Донепезил, 10 мг/кг (n=8)	17,1 ± 1,63	139,6 ± 15,43	114,6 ± 14,72
КРНС, 3,5 мг/кг (n=8)	18,5 ± 1,80	107,8 ± 15,87	98,8 ± 17,90

Примечания: * - $p < 0,05$ (отличия достоверны по сравнению с пассивным контролем); • - $p < 0,05$ (отличия достоверны по сравнению с активным контролем).

Тестирование сохранения энграмм памяти у интактных животных на 20 день от начала проведения экспериментальной терапии свидетельствовало об умеренном естественном угасании условного рефлекса по сравнению с 12 сутками исследования. В частности, регистрировалось уменьшение ЛП₃ на 21% ($p > 0,05$) по отношению к ЛП₂, а часть животных с утраченным навыком составила 40% (табл. 1 и 2). Однонаправленные изменения латентного периода УРПИ зафиксированы и в группе активного контроля (табл. 1 и 2). При отсроченном тестировании ЛП₃ у грызунов с ЭАЭ показатель был практически в 2 раза ($p < 0,05$) меньшим, чем в группе пассивного контроля, а количество животных с сохранившимся пассивно-оборонительным навыком составило лишь 20%.

Установлено, что ослабление процессов обучения и консолидации мнестического следа у крыс с ЭАЭ сопровождалось также дефицитом пространственной памяти. В основном, это отмечалось к окончанию эксперимента, когда количество животных, остававшихся в стартовом (центральном) отсеке уменьшилось в 3 раза, а показатель КПБО снижался в 5 раз ($p < 0,05$) по

сравнению с группой пассивного контроля (табл. 2).

Курсовое применение средств нейропротективной терапии у крыс с ЭАЭ способствовало достоверно значимому увеличению времени пассивно-оборонительного рефлекса на 12 и 20 сутки исследования (табл. 1). Наиболее выраженное влияние оказывали цитиколин, α -липовая кислота и ницерголин, которые статистически достоверно увеличивали продолжительность ЛП₂ и ЛП₃ по сравнению с группой активного контроля, что свидетельствовало о положительном влиянии этих лекарственных средств на процессы ввода информации и способность предупредить ускоренное угасание приобретенного условного навыка в условиях экспериментальной патологии (табл. 1 и 2).

Так, цитиколин (500 мг/кг) способствовал увеличению латентного периода на 49% ($p < 0,05$) и 63% ($p < 0,05$) превосходящему данный показатель группы активного контроля на 12 и 20 сутки тестирования пассивно-оборонительного навыка соответственно (табл. 1 и 2). Антиамнестическая активность препарата характеризовалась ростом показателя КАа, который

составлял 84% и 95% соответственно на 12 и 20 суток эксперимента (рис. 1). Процент животных с приобретенным или сохраненным навыком на 55% и 30% превышал значения группы активного контроля в соответствующие промежутки времени, что подтверждало высокий ноотропный потенциал цитиколина у крыс с ЭАЭ. Следует

отметить, что препарат уменьшал недостаток пространственной памяти: под влиянием цитиколина значение КПБО у животных с утраченным навыком в условиях экспериментальной демиелинизирующей патологии ЦНС достоверно увеличивалось в 5 раз ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на пространственное распределение животных в тесте УРПИ в условиях ЭАЭ

Группы животных	Время теста, сутки	«Опасный» отсек	Стартовый отсек	«Безопасный» отсек	Кпбо
Пассивный контроль (интактные), n=10	12	1	8	1	1
	20	1	6	3	3
Активный контроль (ЭАЭ), n=10	12	4	2*	4	1
	20	5	2*	3	0,6*
Цитиколин, 500 мг/кг (n=8)	12	1	6*	1	1
	20	1	4	3	3*
α -липовая кислота, 50 мг/кг (n=8)	12	1	5*	2	1
	20	2	3	3	1,5
Ницерголин, 10 мг/кг (n=8)	12	2	4	2	1
	20	2	3	3	1,5
Донепезил, 10 мг/кг (n=8)	12	2	4	2	1
	20	3	2	3	1
КРНС, 3,5 мг/кг (n=8)	12	3	2	3	1
	20	4	2	2	0,5

Примечания: * - $p < 0,05$ (отличия достоверны по сравнению с пассивным контролем); • – $p < 0,05$ (отличия достоверны по сравнению с активным контролем).

Применение α -липоевой кислоты (АЛК, 50 мг/кг) характеризовалось ростом значений ЛП₂ и ЛП₃ на 43% ($p < 0,05$) и 53% ($p < 0,05$) соответственно по отношению к активному контролю (табл. 1). Наиболее выраженное влияние АЛК оказывала при длительном применении, что проявлялось увеличением $K_{Аа}$ (75% на 12 сутки и 81% на 20 сутки исследования) и тенденцией к повышению количества животных с сохранившимся условным рефлексом на 20 день наблюдений (табл. 2; рис.).

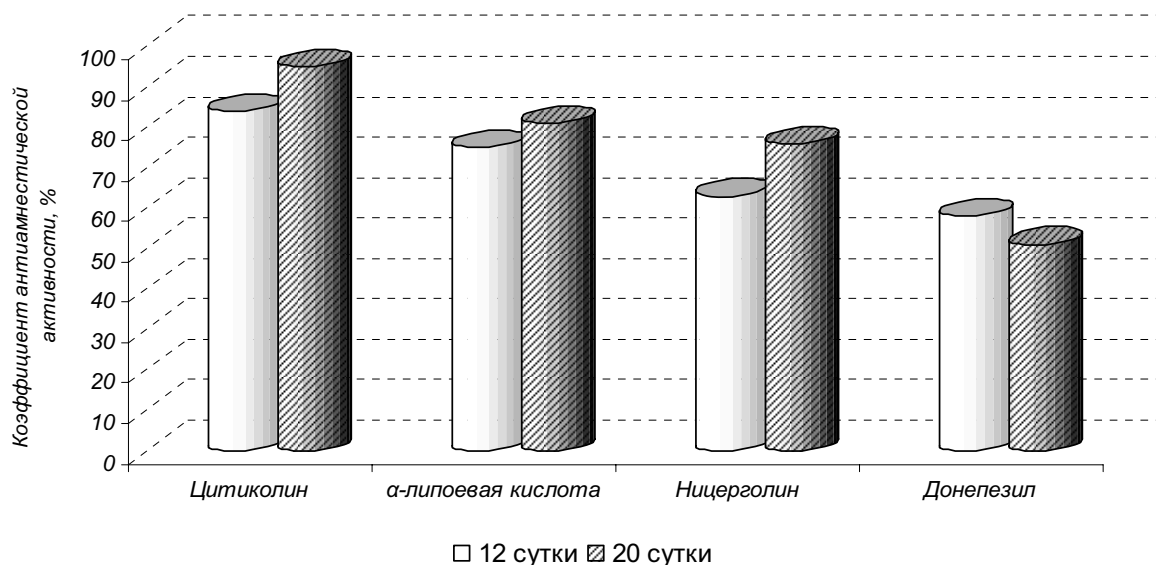
Результаты, полученные в группе животных, получавших ницерголин (10 мг/кг), были сопоставимы по динамике и значениями с группой,

получавшей α -липоевую кислоту. Так, данный лекарственный препарат на 39% ($p < 0,05$) и 54% ($p < 0,05$) превосходил по своим значениям показатели ЛП₂ и ЛП₃ группы активного контроля. Значение $K_{Аа}$ для 12 и 20 суток исследования находились на уровне 63% и 76% соответственно. Процент животных с отсутствующим навыком в указанные периоды составил 50% и 63% (табл. 1 и 2; рис.).

Анализ потенциальной ноотропной активности донепезила (10 мг/кг) показал, что после 12-го и 20-го дня введения препарата крысам значения ЛП на 34% ($p > 0,05$) и 35% ($p > 0,05$) соответственно превышали показатели группы животных

активного контроля (табл. 1). Характерно, что в отличие от других исследованных препаратов, использование этого средства сопровождалось снижением в динамике коэффициента антиамнестической активности (рис.): $K_{Аа}$ равнялся 58% и 53% для 12 и 20 суток исследования

соответственно. При этом процент животных с приобретенным рефлексом на 12 сутки исследования составлял 50%, а на 20 сутки - 25%, что статистически значимо не отличалось от данных группы сравнения (табл. 2, рис.).



Антиамнестическая активность ($K_{Аа}$) нейропротективных средств в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелита

Внутрибрюшинное введение коллоидного раствора наносеребра (3,5 мг/кг) в данных условиях эксперимента не приводило к статистически значимым изменениям латентного периода пассивно-оборонительного навыка по сравнению с показателями ЛП группы активного контроля в соответствующие промежутки времени (табл. 1 и 2).

Таким образом, формирование ЭАЭ у крыс приводит к ухудшению процессов обучения и консолидации энграмм памяти. При этом применение лекарственных средств с нейропротективной активностью способно замедлять развитие когнитивного дефицита у крыс в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза. Вероятно, эффективность цитиколина в данных условиях эксперимента объясняется способностью препарата обеспечивать сохранность цитоплазматических и митохондриальных нейрональных мембран вследствие ослабления активности фосфолипазы A_2 , активации нейрональных митохондриальных цитохромксидаз и ингибирования глутамат-индуцированного апоптоза [14]. Терапевтическое действие липоевой кислоты, очевидно, реализуется за счет ее анти-

оксидантных свойств, что связано с наличием в структуре препарата тиоловых групп. Ноотропное и антиамнестическое воздействие ницерголина может опосредоваться его позитивным влиянием на несколько систем нейротрансмиссии (ацетилхолиновую, норадреналиновую, дофаминовую), передачу сигналов, транслокацию фосфоинозитид-протеинкиназы C и фактор роста нервных клеток [8]. Улучшение когнитивных функций донепезилом может быть следствием его способности повышать плотность Н-холинорецепторов в коре головного мозга, с дисфункцией которых в определенной мере связывают нарушения памяти и снижение способности к обучению. Действие на пресинаптические Н-холинергические рецепторы приводит к активации нейротрансмиттерных систем, дефицит которых наблюдается при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера [4].

ВЫВОДЫ

1. Инокуляция энцефалитогенной смеси способствует развитию ЭАЭ, сопровождающегося формированием когнитивного дефицита.

2. Курсовое применение цитиколина, α -липоевой кислоты, ницерголина и донепезила в различной степени замедляет развитие нарушений обучения и консолидации энграмм памяти.

3. Способность предотвращать развитие когнитивных нарушений в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза убы-

вает в ряду цитиколин (500 мг/кг) > α -липоевая кислота (50 мг/кг) \approx ницерголин (10 мг/кг) > донепезил (10 мг/кг).

4. Цитиколин, в отличие от исследованных средств нейропротективной терапии, снижает дефицит пространственной памяти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Т.Г. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе / Т.Г. Алексеева, А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 11. – С. 15-20.

2. Алифирова В.М. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом / В.М. Алифирова, Ю.Ю. Орлова, Н.Ф. Мусина // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – № 3. – С. 62-67.

3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Заваляшин, А.Н. Бойко. – М: Миклош, 2004. – 540 с.

4. Дамулин И.В. Применение донепезила при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 7. – С. 71-75.

5. Иноземцев А.Н. Изучение условного рефлекса пассивного избегания в модифицированной трехкамерной установке / А.Н. Иноземцев, А.П. Бельник, Р.У. Островская // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2007. – Т. 70, №2. – С. 67-69.

6. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе / Р.Ц. Бембева, Ю.В. Микадзе, А.С. Петрухин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 12. – С. 11-19.

7. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом / Т.Г. Алексеева, Е.В. Ениколопова, Е.В. Садальская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – Спецвып. «Рассеянный склероз». – С. 20-26.

8. Мамчур В.И. Клинический потенциал ницерголина: взгляд фармаколога / В.И. Мамчур, С.Н. Дронов, В.И. Жилуок // НЕЙРОNEWS= Психоневрология и нейропсихиатрия. – 2011. – № 3. – С. 37-40.

9. Программа статистического анализа [Электронный ресурс]: Режим доступа – www.analystsoft.com/ru/

10. Радионова К.С. Оригинальный ноотропный препарат «Ноопепт» устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой М- и Н-холинорецепторов у крыс / К.С. Радионова, А.П. Бельник, Р.У. Островская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, №1. – С. 65–68.

11. Роль оксида азота в предупреждении когнитивных нарушений при нейродегенеративном повреждении мозга крыс / Е.Б. Манухина, М.Г. Пшеникова, А.В. Горячева [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, №10. – С. 371-375.

12. Шалько. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках / Шалько // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. — 2003. — № 2 (22). — С. 108–109

13. Baker D. Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system / D. Baker, D.J. Hankey // Gene Ther. – 2003. – Vol.10, N10. – P. 844-853.

14. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons / C. Mir, J. Clotet, R. Aledo [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2003. – Vol. 20, N1. – P. 53-60.

15. Degano A.L. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations / A.L. Degano, G.A. Roth // J. Neurosci Res. – 2000. – Vol. 59, N2. – P. 283-290.

16. Kesselring J. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis / J. Kesselring, U. Klement // J. Neurol. – 2001. – Vol. 248. – P. 180-183.

REFERENCES

1. Alekseeva TG, Boyko AN, Gusev EI. [Range of neuropsychological changes in multiple sclerosis]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2000;11:15-20. Russian.

2. Alifirova VM, Orlova YuYu., Musina NF. [Cognitive disturbances in patients with multiple sclerosis]. Bulletin of Siberian medicine. 2008;3:62-7. Russian.

3. Gusev EI, Zavalishin IA, Boyko AN. [Multiple sclerosis and other demyelinating diseases]. M: Miklosh, 2004:540. Russian.

4. Damulin IV. [The use of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;7:71-75. Russian. Russian.

5. Inozemtsev AN, Belnik AP, Ostrovskaya RU. [The study of conditioned reflex of passive avoidance in a modified three-room installation]. Experimental and clinical pharmacology. 2007;70(2):67-69. Russian.

6. Bembeeva RTs, Mikadze YuV, Petruhin AS. [Cognitive impairment in multiple sclerosis]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2006;106(12):11-19. Russian.

7. Alekseeva TG, Enikolopova EV, Sadalskaya EV. [An integrated approach to the assessment of cognitive and emotional-personal spheres in patients with multiple sclerosis]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2002;20-26. Russian.

8. Mamchur VI, Dronov SN, Zhilyuk VI. [Clinical potential of nicergoline: look of a pharmacist]. NEURONEWS (psychoneurology and neuropsychiatry). 2011;3:37-40. Russian.

9. Program statistical analysis [Electronic resource]: access www.analystsoft.com/ru/

10. Radionova KS, Belnik AP, Ostrovskaya RU. [Original nootropic drug "Noopept" eliminates the deficit in memory caused by the blockade of M - and N-cholinergic receptors in rats]. Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;146(1):65-68. Russian.

11. Manuhina EB, Pshennikova MG, Goryacheva AV. [Role of nitric oxide in the prevention of cognitive disorders in neurodegenerative the brain-injured rats]. Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;146(10):371-5. Russian.

12. Ethics of a physician and human rights: the regulation of the use of animals in biomedical research. Clinical and Experimental physiology and biochemistry. 2003;2(22):108-9. Ukrainian.

13. Baker D, Hankey DJ. Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system. Gene Ther. 2003;10(10):844-53.

14. Mir C, Clotet J, Aledo R, [et al.]. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J Mol Neurosci. 2003;20(1):53-60.

15. Degano AL, Roth GA. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations. J Neurosci Res. 2000;59(2):283-90.

16. Kesselring J, Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. J Neurol. 2001;248:180-3.

Стаття надійшла до редакції
19.12.2014



УДК 613.863:612.821.33/.6.014.31:546.48]-092.9

Ю.В. Федоренко

СУМАЦІЯ ПІДПОРОГОВИХ ІМПУЛЬСІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОЇ ТА ПОЄДНАНОЇ ДІЇ КАДМІЮ Й ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ З УРАХУВАННЯМ ТИПОЛОГІЇ ПОВЕДІНКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
кафедра нормальної фізіології*

(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. М.Р. Гжегоцький)

вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна

Danylo Halytskyi state medical university in Lviv

Department of physiology

Peckarska str., 52, Lviv, 79010, Ukraine

e-mail: lnmu.fedorenkov.i@gmail.com

Ключові слова: кадмій, іммобілізаційний стрес, поєднана дія, сумаційно-пороговий показник, типологія поведінки

Key words: cadmium, immobilization stress, combined action, summation-threshold index, types of behavior

Реферат. Суммация подпороговых импульсов при раздельном и сочетанном воздействии кадмия и иммобилизационного стресса с учетом типологии поведения экспериментальных животных. Федоренко Ю.В. Целью работы явилось изучить динамику изменений суммационно-порогового показателя (СПП) при сочетанном воздействии кадмия и иммобилизации животных в зависимости от типологических особенностей поведения животных. Исследования проведены на белых крысах, предварительно разделенных на группы активных и пассивных по показателю «горизонтальная активность» в тесте «открытое поле». В каждой группе опыты были спланированы по схеме ортогонального планирования 2². СПП изучали по методу С.В. Сперанского. Установлено, что СПП на 10 сутки опытов повышается при действии лишь кадмия одинаково в группах «активных» и «пассивных» животных, что свидетельствует о процессах торможения в