

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ВПЛИВУ ПЕПТИДНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПАМ'ЯТЬ І ЗДАТНІСТЬ ДО НАВЧАННЯ ЩУРІВ ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Надмірне споживання алкоголю негативно впливає на соціальну, емоційну, а також когнітивну функцію організму, суттєво змінюючи якість життя індивідуума. Виявлення поведінкових і біологічних особливостей надмірного споживання етанолу має важливе значення для розробки стратегій профілактики та лікування від зловживання алкоголем [1; 2].

Недосконалість існуючих концепцій фармакотерапії морфофункціональних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації робить необхідним пошук і розробку нових, більш ефективних фармакологічних засобів профілактики і лікування даної патології.

Мета дослідження: вивчити вплив нейротрофічних церебропротекторів (цереброкурин, кортексин і церебралізін) на неврологічний статус і когнітивно-мнестичні функції при моделюванні хронічної алкогольної інтоксикації та одночасному введенні медикаментозних препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Хронічну алкогольну інтоксикацію викликали щоденним

внутрішньошлунковим введенням перші 10 днів — 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів — 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг і наступні 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. Паралельно проводили профілактичну терапію досліджуваними препаратами від моменту початку і до завершення алкоголізації тварин.

Усі щури були розділені на 5 груп по 10 тварин у кожній групі. Досліджувані щури протягом 30 днів отримували:

— перша група — етанол і цереброкурин у дозі 0,06 мг/кг;

— друга група — етанол і церебралізін у дозі 4 мг/кг;

— третя група — етанол і кортексин у дозі 0,5 мг/кг;

— четверта група — етанол (контроль);

— п'ята група — фізіологічний розчин (інтакт).

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою Stroke index С. Р. McGrow у модифікації І. В. Ганнушкіної. Антиамнестичну активність речовин оцінювали за збереження у щурів аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) [3]. Також оцінювалися реакції орієнтовно-дослідницької поведінки в тесті «відкрите поле». Процедура тестування тварин у «відкритому полі» була запропонована

Hall (1936) для реєстрації поведінки тварин у відповідь на нові, потенційно небезпечні стимули (Буреш, Бурешова, Х'юстон, 1991) [4; 5].

Результати дослідження та їх обговорення

З моменту початку хронічної алкоголізації в групі контролю відзначається поступове наростання неврологічної симптоматики у вигляді тремору, тривожності, конфліктності, агресивності, гіперактивності, у подальшому розвинулися млявість і дискоординація рухів, апатія, пасивне перебування тварин у горизонтальному положенні, тонічні й клонічні судоми, птоз (табл. 1).

На 5-й день проведення алкоголізації тварин і одночасного профілактичного введення препаратів у групі церебралізіну відзначався неврологічний дефіцит на 40 % менше по відношенню до групи контролю, яка отримувала тільки етиловий спирт. Група кортексину мала на 42,86 % менш виражену неврологічну симптоматику по відношенню до контролю, а група цереброкурину — менше на 64,29 %, демонструючи найоптимальніші показники неврологічного статусу після одночасного введення етилового спирту та препарату. На 10-й день експерименту неврологіч-

Оцінка неврологічного дефіциту тварин з тридцятиденною хронічною алкоголізацією та одночасно проведеним лікуванням згідно зі шкалою С. Р. McGrow подово, бали

Група тварин, n=10	Доба дослідження						
	1-ша	5-та	10-та	15-та	20-та	25-та	30-та
Цереброкурин	0	1,25±0,08*	2*	2,0±0,1*	2,55±0,30*	2,50±0,24*	2,50±0,24*
Церебrolізін	0	2,10±0,27*	2,60±0,38	2,60±0,38*	3,00±0,33*	4,00±0,33*	4,00±0,36*
Кортексин	0	2,0±0,1*	2,0±0,2*	2,50±0,33*	3,00±0,36*	3,00±0,36*	3,10±0,34*
Контроль (хронічна алкоголізація)	0	3,50±0,44	4,00±0,56	5,00±0,33	6,0±0,8	5,90±0,67	7,00±0,36
Інтакт	0	0	0	0	0	0	0

Примітка. У табл. 1–3: * — $p < 0,05$ щодо контролю.

на симптоматику в групі церебrolізіну була на 35 % нижчою від контролю, а в групах кортексину і цереброкуруну — на 50 % нижчою за контроль. На 15-й і 20-й день одночасного профілактичного лікування та хронічної алкоголізації були виявлені приблизно однакові показники неврологічного дефіциту в групах церебrolізіну і кортексину — на 50 % нижчі, ніж у контрольній групі, а в групі цереброкуруну — на 60 % нижчі контролю. На 25-й день експерименту неврологічний дефіцит групи церебrolізіну визначається на рівні, кращому

за контрольну групу на 32,20 %, кортексину — на 49,15 %, цереброкуруну — на 57,63 %. Найефективнішим препаратом, як і раніше, залишається цереброкурун, демонструючи мінімальні прояви неврологічного дефіциту. На останній, 30-й день експерименту церебrolізін продемонстрував рівень неврологічного дефіциту, на 42,86 % нижчий від групи контролю, у групі кортексину — на 55,71 %, а в групі цереброкуруну — на 64,29 % нижчий щодо контролю.

Для оцінки орієнтовно-дослідницької активності тварин проводився тест «відкрите поле» на

першу й останню добу експерименту (табл. 2).

У перший день експерименту статистично значущих відмінностей у всіх групах тварин щодо досліджуваних показників не спостерігалось. На 30-ту добу хронічної алкоголізації та одночасно проведеної профілактичної терапії було відзначено, що горизонтальна рухова активність у групі церебrolізіну збільшилася на 202,31 %, кортексину — на 238,46 %, цереброкуруну — на 384,62 % по відношенню до контролю; вертикальна рухова активність у групі церебrolізіну збільшилася

Таблиця 2

Оцінка орієнтовно-дослідницької активності тварин з тридцятиденним хронічним алкоголізмом і одночасно проведеним лікуванням

Група тварин, n=10	Кількість горизонтальних рухів	Кількість вертикальних рухів	Грумінг	Дослідження отворів	Дефекація
1-ша доба					
Цереброкурун	62,20±3,88	24,60±3,15	6,1±0,5	10,4±1,1	0,1±0,1
Церебrolізін	56,40±5,17	24,8±3,1	8,50±1,36	8,40±0,92	0,20±0,13
Кортексин	59,80±5,46	21,00±2,73	6,7±1,0	9,40±1,52	0,20±0,13
Контроль (хронічна алкоголізація)	58,40±5,14	26,90±3,91	5,70±0,67	11±1	0,20±0,13
Інтакт	62,40±6,24	24,40±3,85	7,4±0,4	11,3±1,2	0,30±0,15
30-та доба					
Цереброкурун	63,0±8,2*	21,50±3,92*	5,90±0,45*	9,10±0,88*	0
Церебrolізін	39,30±5,83*	15,2±3,4*	2,6 ± 0,7	3,90±0,95	0,1±0,1
Кортексин	44,00±5,89*	15,4±2,3*	5,00±0,51*	4,60±0,79	0
Контроль (хронічна алкоголізація)	13,00±1,96	6,30±1,24	2,00±0,94	3,20±0,96	0,1±0,1
Інтакт	62,70±7,31	22,00±3,49	7,30±1,83	11,80±2,11	0,30±0,15

**Тест умовної реакції пасивного уникнення
на тридцять добу експерименту після алкоголізації
та одночасного лікування**

Група тварин, n=10	Латентний період у тесті УРПУ, с		Кількість навчених тварин, %
	до навчання	через 24 год після навчання	
Цереброкурин	6,90±1,34	148,70±24,79*	100
Церебролізин	4,20±0,68	106,60±20,48*	50
Кортексин	5,00±1,11	125,50±21,28*	80
Контроль (хронічна алкоголізація)	4,10±0,76	7,00±1,36	30
Інтакт	10,3±1,3	168,90±26,93	100

на 141,27 %, кортексину — на 144,44 %, цереброкуруину — на 241,27 % по відношенню до контролю; грумінг у групі церебролізину збільшився на 30 %, кортексину — на 150 %, цереброкуруину — на 195 % по відношенню до контролю; обстеження отворів у групі церебролізину збільшилося на 21,88 %, кортексину — на 43,75 %, цереброкуруину — на 184,38 % по відношенню до контролю; дефекація в групі кортексину і цереброкуруину зменшилася на 100 % по відношенню до контролю.

Також в останній день експерименту в алкоголізованих тварин проводився тест умовної реакції пасивного уникнення (табл. 3).

З наведених даних можна зробити висновок про те, що всі вищезначені препарати в цілому покращували процеси формування пам'ятного сліду алкоголізованих тварин, проте в різному ступені вираженості даного позитивного впливу. Латентний період заходу в темний відсік у щурів з групи, що одержувала цереброкуруин, значно збільшувався, практично наближаючись до показника групи інтакту. Дещо поступався цереброкуруин іншому препара-

ту — кортексину, який також позитивно впливав на когнітивно-мнестичні функції тварин, а церебролізин проявив себе як найменш активний препарат порівняно з вищеписаними, але по відношенню до групи контролю значно збільшував латентний період заходу в темний відсік.

Висновки

Нейротрофічні церебропротектори — цереброкуруин, кортексин і церебролізин — справляли позитивний вплив на неврологічний статус і когнітивно-мнестичні функції при моделюванні хронічної алкогольної інтоксикації та одночасному введенні медикаментозних препаратів. Максимальне відновлення показників неврологічного статусу та пам'ятного сліду алкоголізованих тварин спостерігалось у групі цереброкуруину, яка превалювала над аналогічними показниками груп кортексину та церебролізину. У цілому показники неврологічного статусу, тесту УРПУ та «відкрите поле» у кожній групі тварин після проведеної алкоголізації та профілактичного введення препаратів характеризувалися значним покращанням щодо групи контролю.

Ключові слова: алкоголізація, нейропептидні препарати, нейропротекція.

ЛІТЕРАТУРА

1. Завязкіна Н. В. Алкоголізація як один з факторів аутоагресивної поведінки хворих на епілепсію. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, вип. 1. С. 183.
2. Abrahao K. P., Pava M. J., Lovinger D. M. Dose-dependent alcohol effects on electroencephalogram: Sedation/anesthesia is qualitatively distinct from sleep. *Neuropharmacology*. 2019. Vol. 164. P. 107913. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107913.
3. Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Колобов О. О., Міщенко О. Я. Корекція неврологічних і когнітивних порушень при церебральній ішемії оригінальними нейроактивними олігопептидами. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 1. С. 24–29.
4. Задорожна Г. О., Хоменко О. М. Методичний посібник для виконання експериментальних робіт із використанням щурів. Дніпро, 2019. 40 с.
5. Sex Differences in Cognitive Performance and Alcohol Consumption in High Alcohol-Drinking (HAD-1) Rats / N. Mittal, S. M. Fleming, A. Martinez et al. *Behav Brain Res*. 2019. Vol. 28. P. 112456. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112456.

Надійшла до редакції 05.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов,
дата рецензії 12.12.2019

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ВПЛИВУ ПЕПТИДНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПАМ'ЯТЬ І ЗДАТНІСТЬ ДО НАВЧАННЯ ЩУРІВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Нейропептидні препарати церебролізин, кортексин і цереброкурин покращують процеси формування пам'ятного сліду в алкоголізованих тварин. Латентний період заходу в темний відсік у щурів з групи, що отримувала цереброкурин, значно збільшувався після одночасного проведення алкоголізації та введення препарату. Кортексин також позитивно впливав на когнітивно-мнестичні функції тварин, а церебролізин проявив себе як менш активний препарат.

Ключові слова: алкоголізація, нейропептидні препарати, нейропротекція.

PECULIARITIES OF THE NEUROPROTECTIVE IMPACT OF PEPTIDE PREPARATIONS ON MEMORY AND THE ABILITY TO LEARN IN RATS IN CONDITION OF ALCOHOL ENCEPHALOPATHY

The neuropeptide preparations cerebrolysin, cortexin and cerebrocurin improve the formation of a memorable trace in alcoholized animals. The latent period of entering the dark compartment in rats from the cerebrocurine group was significantly increased after concurrent alcoholization and administration of the drug. Cortexin also had a positive effect on the cognitive-memory functions of animals, and cerebrolysin proved to be a less active drug than those described above.

Key words: alcoholization, neuropeptide preparations, neuroprotection.

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

Г. Ф. Степанов, канд. мед. наук, доц.,

О. О. Мардашко, д-р мед. наук, проф.,

А. А. Костіна

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ ФЕРМЕНТНИХ БІЛКІВ У ТКАНИНАХ ТВАРИН ПІСЛЯ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ

Одеський національний медичний університет

Ферменти, молекули яких складаються з двох і більше субодиниць, що контролюються різними генами, мають різну первинну, вторинну й третинну структуру і поєднуються в різних кількісних співвідношеннях, можуть існувати у вигляді кількох форм. Ці різновиди ферментів дістали назву ізоферментів. Унаслідок епігенетичних перетворень ізоферментні спектри мають тканинну специфічність і можуть змінюватися як у процесі онтогенезу, так і під впливом різноманітних чинників.

Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й, у першу чергу, значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема ре-

акцій циклу трикарбонових кислот, кратинфосфокінази. Серцевий м'яз, на відміну від скелетного, для одержання енергії використовує поряд із глюкозою значні кількості жирних кислот, а також лактат і кетонів тіла [1].

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г, яких утримували на стандартній дієті віварію ОНМедУ.

Для визначення вмісту ферментних елементів крові та білка у сироватці крові кров брали із хвостової вени тварин, що дозволяло спостерігати динаміку змін в одних і тих же особин протягом 30 діб спостереження. Для визначення екскреції азоту та розпаду білка в експеримен-

тальних тварин їх утримували в обмінних клітках протягом усього експерименту.

Для визначення біохімічних показників серце і передню групу м'язів стегна тварин гомогенізували у 9-кратному об'ємі 0,32 моль сахарози на 0,05 моль трис-буфері, рН 7,36 і піддавали диференційному центрифугуванню. Для досліджень використовували мітохондріальний супернатант експериментальних тварин [2].

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) визначали за відновленням пірувату до лактату в присутності відновленого НАД. Активність ЛДГ оцінюється за швидкістю окиснення НАДН, яка реєструється спектрофотометрично і виражається у мікромолях НАДН на міліграм білка у пробі за 1 хв інкубації [3].

Ізоферменти ЛДГ у тканинах виявляли за допомогою елект-