

УДК 615.076.9

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НООТРОПОВ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС

Стасюк О.Н., Авсеенко Н.Д., Альфонсова Е.В.

ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет»,
Чита, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru

В работе представлен анализ фармакологических эффектов производных оксиникотиноиловой кислоты, известных ноотропов и антигипоксантов по показателям выработки реакции «открытого поля» на фоне отрицательного подкрепления в условиях дефицита кислорода. Как ранее установлено, при гипоксии затрудняется выработка реакции на основе познавательной деятельности мозга. Действие препаратов изучено в условиях дефицита кислорода, при их введении до и после гипоксии. При введении ноотропов в раннем постгипоксическом периоде исследовательская реакция у крыс появлялась значительно раньше, особенно под влиянием производного оксиникотиноиловой кислоты – оксиникотиноилглутаминовой кислоты. Таким образом, производные оксиникотиноиловой кислоты по показателям поведенческой исследовательской реакции при недостатке кислорода сопоставимы с известными веществами ноотропного типа действия.

Ключевые слова: ноотропы, гипоксия, негативное научение, пирацетам, натрия оксибутират, производные оксиникотиноиловой кислоты

ASSESSMENT OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NOOTROPIC DRUGS ON INDICATORS OF BEHAVIOURAL REACTION AT THE RATS

Stasyuk O.N., Avseenko N.D., Alfonsova E.V.

Zabaikalsky State University, Chita, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru

The paper presents an analysis of the pharmacological effects of acid derivatives oksinikotinoilovoy known nootropics and antihypoxants develop responses in terms of «open field» on the background of negative reinforcement in conditions of oxygen deficiency. As previously stated, during hypoxia is difficult to develop a reaction based on the cognitive functions of the brain. The drugs studied by oxygen deficiency when administered before and after hypoxia. The introduction of nootropics in the early post-hypoxic period research response in rats appeared much earlier, especially under the influence of the derived oxycodonebuy acid oxycodonewellbutrin acid. Oksinikotinoilovoy acid derivatives education research reactions in oxygen and are comparable with the known mode of action of nootropic substances.

Keywords: nootropic drugs, hypoxia, open field, investigative reaction, sodium hydroxybutyrate, acidum oxynicotinoilicum

Как известно, привыкание – наиболее распространенный вид обучения в животном мире, наиболее характерной чертой этого вида выработки поведенческой реакции является «негативное научение», служащее для приобретения новых реакций в поведении, утраты или ослабления уже имеющихся [2, 3, 6]. Привыкание как специфический процесс может наблюдаться по отношению ко всем видам раздражителей и происходить со всеми видами раздражителей. Привыкание характеризуется рядом особенностей: повторяющиеся предъявления раздражителя приводят к снижению величины исходной реакции, а прекращение стимуляции приводит к постепенному восстановлению реакции. Скорость развития и степень выраженности привыкания находится в прямой зависимости от частоты предъявлений раздражителя. Одним из вредных факторов, повреждающих нервную ткань, является дефицит кислорода, или гипоксия нервной ткани, которая сопровождается развитием вторичных повреждений мозга (ВПМ). Гипоксия мозга становится

основной причиной тяжести течения травм и инсультов мозга, цереброваскулярных расстройств и патологии, связанной с нахождением человека в замкнутом пространстве. По статистическим данным у 40–65% пострадавших, получивших ВПМ, отмечаются неблагоприятные исходы фармако-терапии острых поражений мозга в виде деменции, бессонницы, апатии, депрессии, тревоги и других расстройств, сочетающихся с периодами вторичного ухудшения неврологического статуса. Для профилактики и терапии гипоксических состояний при различной патологии применяют антигипоксанты и ноотропы синтетического происхождения. Ноотропные средства (пирацетам, анирацетам, оксирацетам, ацефен, пантогам и др.) [1, 2, 5, 7] оказывают терапевтическое действие в основном при патологии мозга, которая сопровождается умеренными нарушениями обучения, памяти и навыков у пациентов. Антигипоксанты (натрия оксибутират и др.) также недостаточно эффективны при постгипоксических состояниях, характерных для травмы

и инсульта мозга, нарушениях церебрально-го кровообращения. Они редко способствуют восстановлению высших интегративных функций мозга, но имеют различные побочные эффекты. Исходя из вышесказанного поиск новых препаратов с антигипоксической и мнестической активностью является крайне актуальной проблемой. **Методика выработки привыкания в «открытом поле» изучена в модификации Ж. Нюттен (1975).** Реакцию привыкания по тесту «открытого поля» проводили в камере 60×60×10 см с прозрачной крышкой. Крыса в течение 1 часа обследовала камеру. Когда она успокаивалась, ее отсаживали обратно в клетку. В камеру помещались предметы (цилиндры и кубики), после чего с интервалом в 30 минут туда высаживали крысу (на 5 минут) и регистрировали число ее подходов и обнюхиваний предметов. В этой модификации с целью устранения состояния страха крысу высаживали в камеру без предметов на 1 час. За это время животное успокаивается после обследования камеры, затем отсаживается, в камеру помещают предметы (белые цилиндры или кубики), крыса высаживалась в камеру на 5 минут 6 раз. Регистрировались подходы и обнюхивания объектов. Методику создания дефицита кислорода, как повреждающего фактора поведенческой реакции см. в [3, 4, 6]. Препараты вводили в дозах, соответствующих данным литературы: пирацетам (ноотропил Polfa) в дозах 50 и 200 мг/кг; меклофеноксат в дозе 100 мг/кг; натрия оксибутират в дозе 50 мг/кг; производные оксиникотиноиловой кислоты: оксиникотиноилГАМК, или ОНК-7, и оксиникотиноил-глутаминовая кислота, или ОНК-10, в дозах 10 мг/кг. Все исследуемые вещества растворяли в физиологическом растворе и вводили животным внутривентрально в трех ситуациях: 1) без гипоксического воздействия интактным животным, 2) до и 3) после гипоксии, то есть в ранний постгипоксический период. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Биостат». Соответствие полученных данных гауссовскому распределению определяли по критерию Фишера. Оценку достоверности различий проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

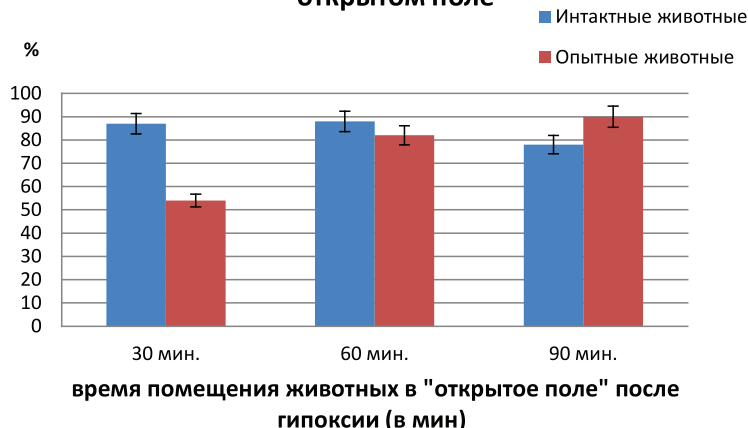
Экспериментальное исследование сдвигов динамики индекса привыкания при повторных высадках интактных животных выявило их быстрое научение. Появление у интактных крыс в первой высадке иссле-

довательской активности при внесении в камеру объектов (круглые белые цилиндры) сопровождалось во второй и третьей высадках прогрессирующим уменьшением числа подходов и обнюхиваний. Если в первой высадке животные совершали в среднем 5 и более подходов к предметам, то в третьей 1, 2 и 0. В связи с этим индекс привыкания возрастал до $85,1 \pm 3,3\%$. В четвертой высадке, после смены в экспериментальной камере объектов (кубики), число подходов и обнюхиваний к предметам увеличилось, что повышало уровень познавательной мотивации на 36% ($P \leq 0,05$). Перед четвертой высадкой вводили гипоксическое воздействие. У крыс, получивших острое 40-минутное воздействие гипоксии, по сравнению с интактными, снижалось внимание на внесенные в камеру предметы; в этом случае индекс привыкания равнялся $54,6 \pm 5,6\%$, животные явно утрачивали интерес к обследованию новых предметов при последующих высадках. Так, в пятой высадке у 6 из 15 животных исследовательская реакция отсутствовала полностью, а в шестой – у 8 крыс. Параллельно возрастал индекс привыкания. Результаты исследования показывают, что дозированная (40 мин) нормобарическая гипоксия с гиперкапнией нарушает выработку простейшей формы негативного научения. Если в первые три высадки поведение крыс не отличалось от контрольной группы, то воздействие гипоксии перед 4 высадкой значительно меняло динамику научения и отразилось на величине исследовательской реакции животных. В отличие от контроля, появление в экспериментальной камере новых предметов не стимулировало исследовательскую активность и число подходов к ним сохранялось на низком уровне, свойственном третьей серии опытов.

В четвертой высадке после смены предметов в экспериментальной камере число подходов и обнюхиваний к ним снова увеличивалось, что повышало уровень познавательной мотивации на 36% ($P \geq 0,05$). По сравнению с поведением интактных крыс в третьей высадке отмечено снижение индекса привыкания с $85,1 \pm 3,3$ до $54,6 \pm 5,6\%$. В последующем животные быстро утрачивали интерес к предметам. Так, в пятой высадке у 6 из 15 животных исследовательская реакция отсутствовала полностью, а в шестой – у 8 крыс. Параллельно значительно повышался индекс привыкания исследовательской реакции (рисунок).

Таким образом, этот вид гипоксии подавляет познавательную активность крыс и тем самым, препятствует образованию негативной реакции научения в «открытом поле».

Влияние гипоксии на негативное научение в "открытом поле"



Влияние гипоксии на негативное научение в «открытом поле».

На оси ординат – индекс при оценке исследовательской реакции на предъявляемые объекты (цилиндры или кубики), выраженный в процентах. На оси абсцисс – время помещения животных в «открытое поле» через 30 мин (I), 60 мин (II), 90 мин (III) после гипоксии.

Синие столбики – интактные; красные столбики – группа крыс после гипоксического воздействия $0-P < 0,01$ по сравнению с контролем

Влияние веществ ноотропного типа действия на выработку реакции привыкания в «открытом поле»

Название групп	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	Серия 5	Серия 6
Контроль (гипоксия)	54,6 ± 1,8	81,4 ± 2,1	87,5 ± 2,4	85,1 ± 3,3*	88,9 ± 1,6	79,8 ± 2,1*
Пирацетам 50 мг/кг	54,6 ± 1,7	51,2 ± 1,9	84,4 ± 2,2*	70,1 ± 2,4	58,2 ± 1,8	68,1 ± 1,9
Натрия оксibuтират 50 мг/кг	57,1 ± 2,3	50,1 ± 2,1	78,4 ± 1,8	48,2 ± 3,1*	51,2 ± 1,6	69,1 ± 1,7*
Меклофеноксат 100 мг/кг	56,3 ± 2,1	52,1 ± 2,1	79,3 ± 2,6	67,2 ± 1,8	73,4 ± 2,2	84,1 ± 2,1*
ОНК-7 10 мг/кг	58,3 ± 1,9	61,9 ± 1,9	72,5 ± 2,3	58,9 ± 2,1	70,8 ± 2,1	74,1 ± 1,8
ОНК-10 10 мг/кг	48,1 ± 1,8	46,1 ± 1,4*	60,1 ± 2,4	57,8 ± 2,1	71,9 ± 1,5*	47,3 ± 1,9

П р и м е ч а н и е . * значимость различий между контрольными и опытными данными, где $p < 0,05$.

Влияние ноотропов на выработку привыкания исследовательской реакции

Изучение действия веществ на процесс негативного научения у интактных крыс показало, что вещества ноотропного типа действия способны угнетать выработку привыкания исследовательской реакции (таблица). В порядке убывания активности в этом плане препараты можно расположить следующим образом: пирацетам, меклофеноксат, натрия оксibuтират. Пирацетам в дозах 50 и 200 мг/кг, меклофеноксат в дозе 100 мг/кг, введенные за 30 минут до сеанса научения, увеличивали поисковую активность животных. При появлении новых предметов у интактных животных отмечается учащение подходов к новым предметам, их более частое обнюхивание, свидетельствующее о повышении интенсивности познавательной, исследовательской мотивации.

Пирацетам и меклофеноксат обладают способностью активировать исследовательскую активность крыс, тогда как у натрия ок-

сibuтирата подобного влияния не установлено. Известно, что вещества ноотропного типа действия стимулируют процесс негативного научения по тесту «открытого поля», вещества ноотропного типа действия влияют на процесс негативного научения, нарушенного гипоксией. Пирацетам в дозе 50 мг/кг, введенный за 30 минут перед гипоксической гипоксией, не оказывал заметного влияния на образование привыкания. В период повторных высадок индекс привыкания не изменялся, что указывает на угнетение пирацетамом выработки этой формы поведенческих реакций. При профилактическом введении пирацетама в дозе 200 мг/кг происходило ускорение выработки привыкания исследовательской реакции на новые объекты, внесенные в камеру. После смены предметов показатель привыкания был ниже контрольного на 39%. При пятой, шестой высадках отмечено увеличение индекса привыкания. Следовательно, пирацетам, введенный в большой дозе, при профилактическом введении восстанавлива-

ет познавательное мотивационное поведение животных и угнетает образование привыкания. Профилактическое введение 100 мг/кг меклофеноксата не оказывало заметного влияния на поведение крыс и образование привыкания исследовательской реакции. С другой стороны, его применение в постгипоксический период с целью устранения последствий гипоксии снижало величину индекса привыкания в четвертой высадке на 28 %, что свидетельствовало о восстановлении познавательной мотивационной активности животных. В последующих высадках наблюдалось быстрое нарастание величины показателя привыкания, что указывало на нормализацию негативного научения. Натрия оксидутират (50 мг/кг), введенный перед гипоксической гипоксией, вызывал достоверное замедление привыкания. С другой стороны, его введение в постгипоксический период восстанавливало выраженность исследовательской реакции при высадке в камеру с новыми предметами. В дальнейшем отмечено прогрессивное увеличение показателя привыкания, что свидетельствует о положительной динамике негативного научения. При изучении новых веществ (ОНК-7; ОНК-10) получены следующие данные: ОНК-7 мг/кг, ОНК-10 в той же дозе. 10 мг/кг у животных вызывали большее число подходов к новым предметам и объектам. При введении ОНК-10 в ранний постгипоксический период оказалось, что животные совершали большее число подходов и обследований, по сравнению с контрольной группой. ОНК-7 не оказывал заметного влияния, а ОНК-10 вызывает угнетение негативного научения у интактных крыс и восстановление познавательной мотивации при введении в ранний постгипоксический период. Изучение действия веществ на процесс негативного научения показало, что вещества ноотропно-го типа действия способны угнетать выработку привыкания исследовательской реакции. В порядке убывания активности в этом плане препараты можно расположить следующим образом: пирацетам, меклофеноксат, натрия оксидутират. Пирацетам, меклофеноксат, введенные за 30 минут до сеанса научения, увеличивали поисковую активность животных. Ноотропы в изученных дозировках при введении в постгипоксический период более эффективно восстанавливают уровень познавательной активности, тогда как профилактическое применение веществ не оказывает существенного влияния.

Как установлено, все вещества ноотропно-го типа действия стимулируют процесс негативного научения по тесту «открытого поля» у интактных животных. Однако при изучении влияния ноотропов по показателю поведенческой реакции в условиях дефицита кислорода удалось выяснить, что при их введении в ранний постгипоксиче-

ский период исследовательская реакция у крыс появлялась значительно раньше, а особенно под влиянием производного оксиникотиноиловой кислоты – оксиникотиноилглутаминовой кислоты.

Работа поддержана Минобрнауки РФ, Государственное задание по вузу № 2707.14

Список литературы

1. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 27–34.
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т.70. – № 4. – С. 44–58.
3. Иноземцев А.Н. Сопоставление влияния ноотропов и анксиолитиков на функциональные нарушения реакции избегания // Вестник МГУ. – серия 16. – 2004. – С. 24–30.
4. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции // в кн. «Фармакологическая коррекция гипоксических состояний». – М.: НИИ Фармакологии АМН СССР. – 1989. – С. 11–44.
5. Островская Р.У., Трофимов С.С. Соотношение антигипоксического и ноотропного эффектов в спектре действия производных «шунта ГАМК» // Механизм действия и клиника производных ГАМК. – Тарту, 1984. – С. 46–47.
6. Стасюк О.Н., Авсеенко Н.Д. Влияние острой нормобарической гипоксии на образование адаптивных поведенческих реакций в эксперименте // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ). – 2009. – № 3. – С. 157–160.
7. Стасюк О.Н., Альфонсова Е.В. Экспериментальное исследование влияния родиолы розовой на познавательную деятельность // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 5 – № 1. – С. 193–196.

Reference

1. Voronina T.A. Gipoksiya i pamyat'. Osobennosti efektov i primeneniya nootropnyh preparatov // Vestnik RAMN. 2000. no. 9. pp. 27–34.
2. Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropnye i neyroprotekturnye sredstva // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2007. T.70. no. 4. pp. 44–58.
3. Inozemtsev A.N. Sopostavlenie vliyaniya nootropov i anksiolitikov na funktsional'nye narusheniya reaktcii izbeganiya // Vestnik MGU. seriya 16. 2004. pp. 24–30.
4. Luk'yanova L.D. Bioenergeticheskie mehanizmy formirovaniya gipoksicheskikh sostoyaniy i podhody k ih farmakologicheskoy korrektsii // v kn. «Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy». M.: NII Farmakologii AMN SSSR. 1989. pp. 11–44.
5. Ostrovskaya R.U., Trofimov S.S. Sootnoshenie anti-gipoksicheskogo i nootropnogo effektov v spektre deystviya proizvodnyh «shunta GAMK» // Mehanizm deystviya i klinika proizvodnyh GAMK. Tartu. 1984. pp. 46–47.
6. Stasyuk O.N., Avseenko N.D. Vliyanie ostroy normobaricheskoy gipoksii na obrazovanie adaptivnyh povedencheskikh reaktsiy v eksperimente // Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk ekologii i bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti (MANEB). 2009. no. 3. pp. 157–160.
7. Stasyuk O.N., Al'fonsova E.V. Eksperimental'noe issledovanie vliyaniya rodioly rozovoy na poznatel'nuyu deyatel'nost' // Fundamental'nye issledovaniya. 2012. T. 5 no. 1. pp. 193–196.

Рецензенты:

Патенюк А.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, НОЦ «Экологии и здоровья человека», ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», г. Чита;
 Степанов А.В., д.м.н., зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 16.02.2015.