

## ВПЛИВ ВИСОКОВОГЛЕВОДНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОБІОТИЧНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ НА СТАН ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

Вивчено вплив пробіотичних мікроорганізмів лакто- і бифідобактерій, іммобілізованих на високовуглеводних носіях, на основні фізіологічні показники у щурів з алоксановим діабетом. З'ясовано, що препарати позитивно впливають на обмінні процеси. Знижується базальний рівень глюкози у сироватці крові, підвищується толерантність до глюкози при проведенні глюкозотолерантного тесту. В обміні ліпідів відбуваються зміни, що характеризуються зниженням концентрації  $\beta$ -ліпопротеїдів і холестерину в крові та підвищенням концентрації тригліцеридів як у крові, так і у гомогенатах печінки.

**Ключові слова:** рівень глюкози, обмін ліпідів, діабет, щури.

## EFFECT OF HIGH CARBOHYDRATE PREPARATIONS WITH PROBIOTIC MICROORGANISMS ON THE RATS WITH ALLOXAN DIABETES

The effect of probiotic lactobacilli and bifidobacteria microorganisms, immobilized on high carbohydrate media, on key physiological parameters of rats with alloxan diabetes have been studied. It was found that the preparations had a positive effect on metabolism. Basal serum glucose reduces, glucose tolerance during glucose tolerance test increases. In lipid metabolism there occur changes that are characterized by a decrease of  $\beta$ -lipoproteids and cholesterol concentration in blood, and triglycerides concentration increase both in blood and liver homogenates.

**Key words:** basal serum glucose, lipid metabolism, diabetes, rats.

УДК 615.356.577.164.15

О. В. Денисенко<sup>1, 2</sup>,О. А. Шандра<sup>1</sup>, д-р мед. наук, проф.,Л. М. Карпов<sup>2</sup>, д-р біол. наук, проф.

## ЕФЕКТИ ВВЕДЕННЯ ІЗОПІКАМІЛОНУ ТА ПІКАМІЛОНУ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ ПІКРОТОКСИН-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет,<sup>2</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Незважаючи на інтенсивні дослідження, які проводяться в багатьох лабораторіях, вивчення нейрофізіологічних і молекулярних механізмів формування, реорганізації епілептичних і протиепілептичних систем мозку залишається одним із актуальних завдань експериментальної епілептології [1–5]. Відомо, що зміни у функціонуванні гальмівних систем призводять до порушення балансу збудження та гальмування з генерацією гіперсинхронної високо-частотної нейрональної активності [1; 5]. До недавнього часу вважали, що така активність розвивається за умов стійкого дефіциту гальмування, насамперед — ГАМК-ергічного [5]. Але результати деяких досліджень показали, що формування епілептиформної активності (ЕпА) може відбуватися без пригнічення, навіть при підвищенні

активності гальмівних систем [1].

У зв'язку з цим виникає інтерес до більш детального вивчення механізмів дії нейротропних препаратів, утворених на основі ГАМК. З огляду на те, що нікотинова кислота відіграє суттєву роль у регуляції активності центральної нервової системи та мозкового кровообігу, крім того, може легко проникати через гематоенцефалічний бар'єр, була синтезована натрієва сіль N-нікотиноїла ГАМК, яка дістала назву «Пікамілон» [6]. Подальше дослідження ефектів пікамілону (П) показало, що його здатність нагромаджуватися у головному мозку на порядок вища, ніж у ГАМК, при цьому не спостерігалось помітного розпаду даної сполуки на нікотинову кислоту та ГАМК [6; 7]. Пікамілон широко застосовується як цереброваскуляр-

ний і ноотропний препарат [8; 9]. Втім, на вимогу сучасної медицини, пошук нових препаратів, у тому числі серед низки утворених аналогів П, здатних пригнічувати та запобігати розповсюдженню епілептичної активності, виявляти нейропротекторний ефект, не припиняється. Раніше нами були показані нейрофізіологічні особливості протекторної дії П й ізопікамілону (ІП) [10]. В умовах попереднього застосування ІП більш ефективно запобігав розвитку генералізованої ЕпА.

**Мета** даного дослідження — з'ясувати вплив ІП на розвиток пікротоксин-індукованої генералізованої активності мозку щурів порівняно з впливом П в умовах їх системного введення на фоні формування епілептиформної системи.

## Матеріали та методи дослідження

Експерименти були виконані на 40 самцях білих нелінійних щурів масою 180–250 г в умовах хронічного експерименту. Підготовчі операції виконували під комплексним наркозом: тіопентал натрію (70 мг/кг) + каліпсол (7 мг/кг) внутрішньоочеревинно. Здійснювали трепанацію черепа, живлення монополярних ніхромових електродів у лавковій ізоляції з діаметром кінчика 0,10–0,15 мм. Стереотаксичну імплантацію електродів у лобну кору великих півкуль, вентральний гіпокамп і медіодорсальний таламус проводили згідно з атласом G. Paxinos і C. Watson (2007) [11] за такими координатами: фронтальна кора — AP=2,4; L=0,8; H=1,2; гіпокамп — AP=-4,8; L=5,0; H=7,0; таламус — AP=-2,8; L=0,5; H=5,5. Кріплення електродів на черепі здійснювали за допомогою стоматологічної пластмаси — протакрилу. Реєстрацію електричної активності, внутрішньоочеревинне введення конвульсанту, вальпроату натрію та похідних ГАМК, дослідження поведінкових реакцій здійснювали не раніше ніж через 7 днів після проведення підготовчих операцій. Проводили EEG-реєстрацію в умовах вільної поведінки щурів протягом 30 хв до і 2,5 год після введення конвульсанту за допомогою диференційного посилювача біопотенціалів DL304 («НейроБиоЛаб», Росія), підключеного до АЦП (L-154, «Л-КАРД», Росія). Запис і аналіз EEG-активності здійснювали в середовищі програми багатоканального осцилографа «PowerGraph». Генералізовану ЕпА викликали за допомогою внутрішньоочеревинного введення пікротоксину («Sigma», США) дозою 2 мг/кг, конвульсивний ефект якого пов'язаний із порушенням ГАМК-ергічного гальмування. Частині щурів (n=5) на фоні сформованої пікротоксин-індукованої спайк-хвильової активності вво-

дили вальпроат натрію («Sigma», США) дозою 150 мг/кг (на 12–14-й хвилині після введення пікротоксину). Застосовували П та ІП (натрієва сіль N-нікотиніл-ГАМК; «Консорциум-ПИК», Росія) дозами 20 мг/кг (n=14) та 50 мг/кг (n=14) на фоні сформованої генералізованої спайк-хвильової або спайкової активності. Тваринам контрольної групи (n=7) вводили 0,9%-й фізіологічний розчин NaCl. Водночас відстежували поведінкові зміни, визначаючи інтенсивність судомних проявів і візуально оцінюючи їх за п'ятибальною шкалою: 0 балів — відсутність судомної реакції; 1 бал — міофасціальні здригання; 2 бали — клонічні судоми м'язів голови і тулуба; 3 бали — клонічні судоми м'язів передніх і задніх кінцівок; 4 бали — генералізовані клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік; 5 балів — повторні генералізовані клоніко-тонічні судоми [12].

Аналізували частотно-амплітудні характеристики спайк-хвильових комплексів, окремих спайкових розрядів, генерація яких не супроводжувалася судомними проявами, а також генералізованих розрядів, зареєстрованих під час розвитку поведінкових клонічних і клоніко-тонічних судом. Частоту епілептиформних розрядів досліджували з підрахунком цього параметра протягом 3-хвилинних періодів і визначенням середнього значення за 1 хв. Крім того, підраховували індекс часу 3-хвилинних EEG-відрізків, зайнятих генерацією судомних розрядів. Індекс часу визначали як співвідношення суми тривалості усіх генералізованих спайк-хвильових розрядів із розвитком судомних проявів і загального часу відрізка, який аналізували. Усі одержані результати обробляли статистично з розрахунком середнього значення та стандартного відхилення, а також довірчого інтервалу (P), що використовувався для оцінки ступеня достовірності від-

мінностей за допомогою критерію ANOVA. Відмінності вважалися статистично достовірними при  $P < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Послідовність подій на EEG при введенні пікротоксину дозою 2 мг/кг типова для генералізованої ЕпА у 82,5 % випадків. Через 2–4 хв на EEG кори головного мозку і таламуса реєстрували синхронні спайк-хвильові комплекси з частотою внутрішньокоркової генерації 7–8 коливань за 1 с. Їх амплітуда як у корі, так і в таламусі не перевищувала 500 мкВ. На EEG гіпокампа розвиток менш виражених спайк-хвильових комплексів із амплітудою ( $271 \pm 44$ ) мкВ фіксували на 0,5–1,5 хв пізніше, ніж у корі та таламусі (рис. 1, а). Протягом наступних 5–7 хв частота виникнення цих комплексів сягала 9–11 за 1 хв і в середньому становила  $8,43 \pm 1,99$ . Як правило, у цей період при підвищенні амплітуди даних розрядів у корі головного мозку і таламусі до 500–700 мкВ їх розвиток супроводжувався типовими змінами поведінки: завмираннями, міофасціальними здриганнями, жуванням, тремором нижньої щелепи. Надалі розвиток пікротоксин-викликованої генералізованої активності супроводжувався появою клонічних скорочень м'язів голови і тулуба. За цей час у тварин із генерацією виключно спайк-хвильової активності на EEG кори, таламуса і гіпокампа реєстрували генералізовані швидкі та повільні хвилі, що склалися у ритмічний рисунок груп пік-хвиль із періодами низькоамплітудної активності (рис. 1, в). Частота генерації цих групових розрядів, які супроводжувалися міоклонусами, збільшувалася протягом 25–30 хв і досягала ( $3,95 \pm 1,04$ ) розряду за 1 хв (рис. 2). Водночас із збільшенням частоти зростали тривалість розрядів і їх амплітуда. Індекс тривало-

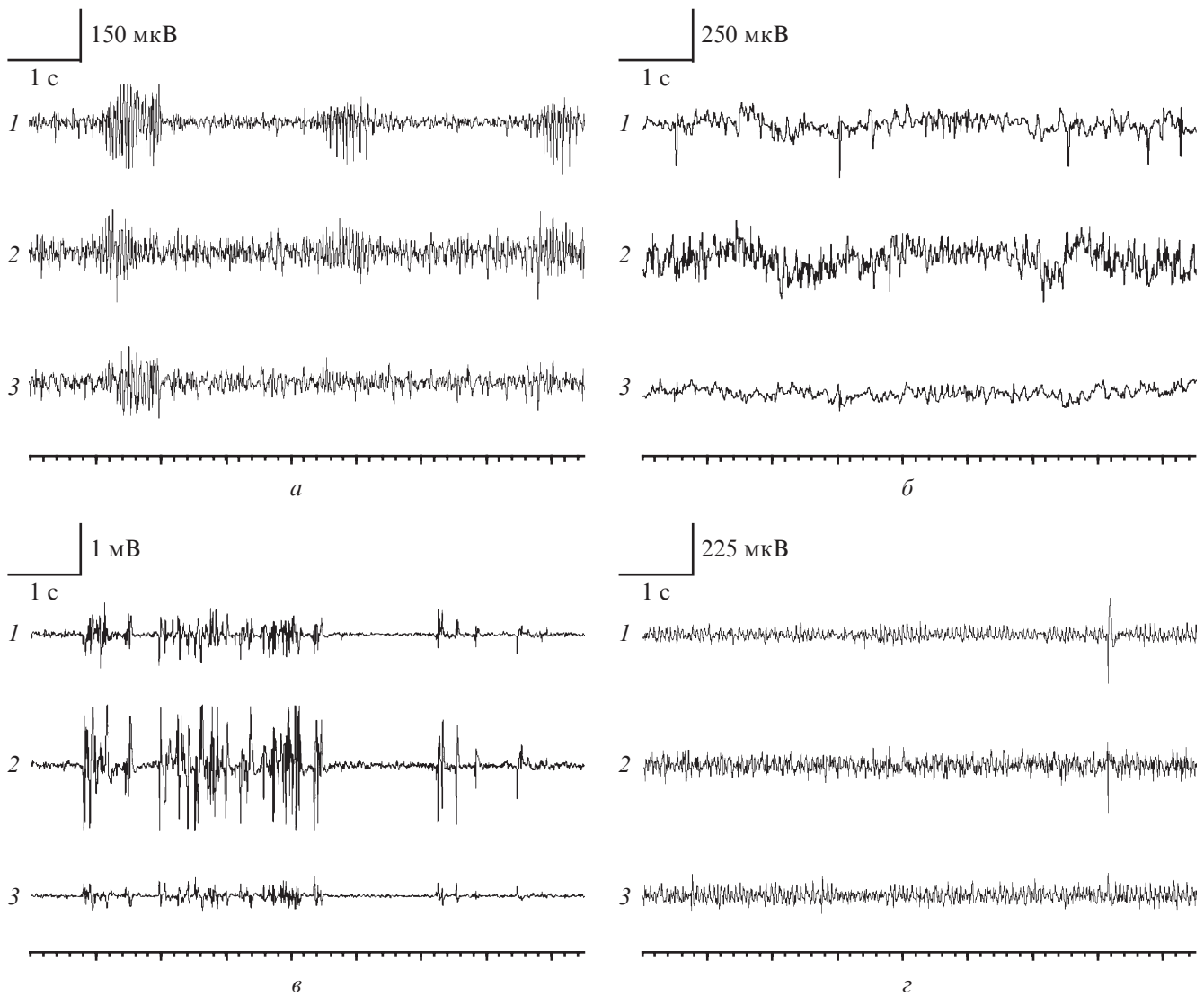


Рис. 1. Генералізована пікротоксин-викликана активність мозку щурів: *а* — епілептиформна активність на 10-й хвилині після введення конвульсantu, яка супроводжувалася спайк-хвильовими розрядами; *б* — епілептиформна активність на 10-й хвилині після введення конвульсantu, яка супроводжувалася генерацією окремих спайків і спайк-хвильових розрядів; *в* — епілептиформна активність, яка супроводжувалася розвитком клонічних судом на 25-й хвилині після введення конвульсantu; *г* — епілептиформна активність через 1,5 год після введення конвульсantu; 1 — лобна кора; 2 — медіодорсальний таламус; 3 — вентральний гіпокамп

сті на 40–45-й хвилині досягав  $0,28 \pm 0,12$  (рис. 3).

У 17,5% випадків формування генералізованої епілептиформної активності у перші 10 хв експерименту супроводжувалося розвитком окремих спайків (рис. 1, б). Спайк-хвильові комплексні розряди у цих випадках були меншими за амплітудою та частотою. Можна було виділити генерацію низькоамплітудного та високоамплітудного типів генерації спайків. Низькоамплітудна спайкова активність була регулярною і більш

вираженою в корі мозку. Її частота сягала  $(15,17 \pm 6,24)$  розряду за 1 хв, а амплітуда в корі становила  $(544 \pm 75)$  мкВ. У разі генерації високоамплітудних спайків ми реєстрували їх синхронний розвиток у корі, таламусі та гіпокампі з амплітудою  $(1,843 \pm 0,421)$ ,  $(1,922 \pm 0,455)$  і  $(1,455 \pm 0,363)$  мВ відповідно, але ці розряди були поодинокими. Такий тип ЕПА з генерацією спайків у корі в одному випадку зберігався протягом наступних 25 хв. Поведінкові судомні прояви, які супроводжу-

вали розвиток спайк-хвильових розрядів та, іноді, високоамплітудних генералізованих спайків, обмежувалися лише клонусами м'язів голови. У середньому тяжкість судом у контрольній групі становила  $(3,14 \pm 0,69)$  бала. На ЕЕГ понад 2 год зберігалися особливості пароксизмальної повільнохвильової активності (рис. 1, г).

Завданням подальшої серії експериментів ( $n=5$ ) було дослідження ефективності традиційно протисудомного препарату вальпроєвої кислоти щодо пік-

Частота генералізованих судомних розрядів, кількість за 1 хв

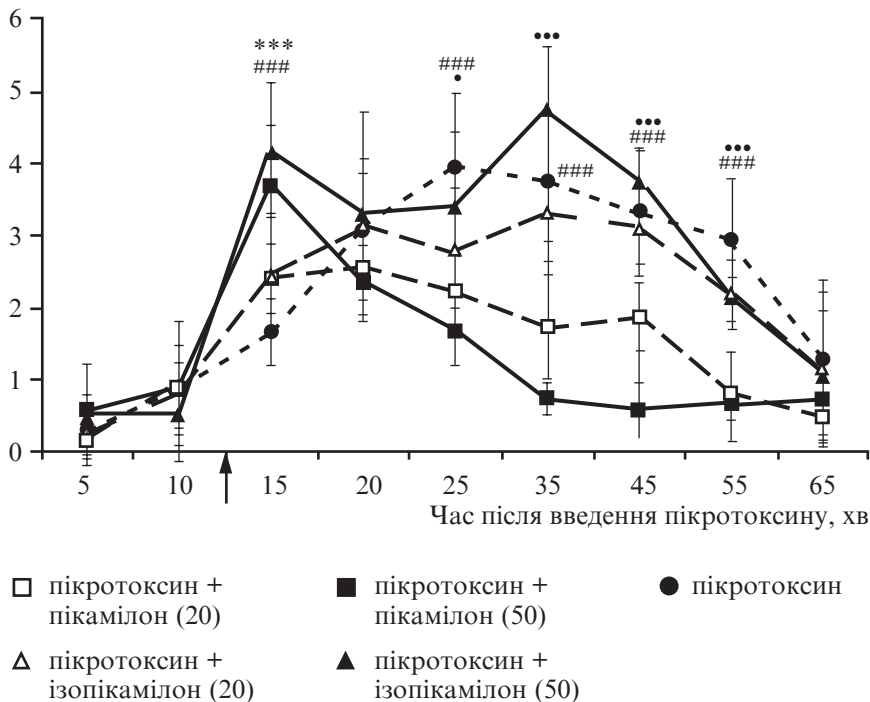


Рис. 2. Вплив введення ізопікамілону та пікамілону дозами 20 та 50 мг/кг на частоту генерації генералізованих пікротоксин-викликаних епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: \*\*\* —  $P < 0,001$  — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; • —  $P < 0,05$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у тварин із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг; #### —  $P < 0,001$  — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; стрілкою позначений час введення ізопікамілону та пікамілону

ротоксин-індукованої генералізованої спайк-хвильової активності в лобній корі, медіодорсальному таламусі та вентральному гіпокампі. Після введення вальпроєвої кислоти (150 мг/кг) у 80 % щурів припинялася генерація генералізованих розрядів. Поведінкові судомні прояви інтенсивністю у 2 бали відмічалися тільки в одній тварині.

Похідні нікотинової кислоти та ГАМК також вводили після формування пікротоксин-індукованих генералізованих спайк-хвильових розрядів. Після введення ІП і П дозою 20 мг/кг протягом перших 10 хв показники спайк-хвильової типової генералізованої активності значно не відрізнялися від показників активності контрольних

тварин (див. рис. 2, 3). При введенні кон'югатів ГАМК більшою дозою — 50 мг/кг — на першій же хвилині після введення ІП і П спостерігали швидкі зміни у розвитку патологічної активності та різке збільшення амплітуди розрядів, частоти і тривалості їх генерації (див. рис. 2, 3). Причому у разі введення ІП спостерігали більш виражене посилення ЕпА з генерацією тривалих груп генералізованих розрядів фактично без перерви, що надходили один за одним. На фоні таких енцефалографічних змін відбувався розвиток поведінкових клонусів передніх кінцівок. На 6-й хвилині після введення ІП дозою 50 мг/кг амплітуда спайк-хвильових розрядів досягала в

корі ( $18,46 \pm 2,40$ ) мВ, таламусі — ( $20,34 \pm 2,60$ ) мВ, у гіпокампі — ( $14,95 \pm 3,26$ ) мВ. Клонуси м'язів тулуба та передніх кінцівок у цей період були максимально виражені. Якщо тривалість генерації розрядів зростала протягом 5–10 хв після введення препарату, то частота — до 15–20 хв і досягала ( $4,77 \pm 0,87$ ) розрядів за 1 хв (див. рис. 2, 3). Виражене посилення ЕпА при введенні П дозою 50 мг/кг відбувалося лише у перші 5–10 хв (див. рис. 2, 3). Амплітуда кортикальних, таламічних і гіпокампальних розрядів була в 2–3 рази меншою, інтенсивність клонічних скорочень м'язів тулуба — також нижчою. Частота розвитку генералізованих розрядів та їх тривалість після перших хвилин значної активації поступово зменшувалися. Водночас слід зазначити, що досліджувані частоти генерації іктальних розрядів при введенні П дозою 50 мг/кг через 10–15 хв після введення кон'югату ГАМК були значно меншими не тільки порівняно з тваринами, яким вводили ІП цією ж дозою, але й із щурами, яким вводили ІП меншою дозою (20 мг/кг), та контрольними щурами (див. рис. 2). Навіть введення П дозою 20 мг/кг на 10–40-й хвилині після ін'єкції П приводило до достовірного зменшення частоти епілептиформних розрядів щодо контрольних тварин і тварин із введенням ІП як дозою 50 мг/кг, так і дозою 20 мг/кг (див. рис. 2). Слід наголосити, що були виявлені відмінності у розвитку іктального розряду під впливом ІП і П. У більшості досліджуваних тварин (у чотирьох із семи) після введення ІП дозою 50 мг/кг на фоні групування спайк-хвильових комплексів формувався іктальний розряд, у трьох — повторно, що супроводжувався посиленням тонічного компонента судом із розвитком клонусів м'язів усього тіла. У трьох тварин після введення ІП дозою 20 мг/кг також спостерігали розвиток генералізованих клоніко-тоніч-

Індекс тривалості генерації судомних розрядів, ум. од.

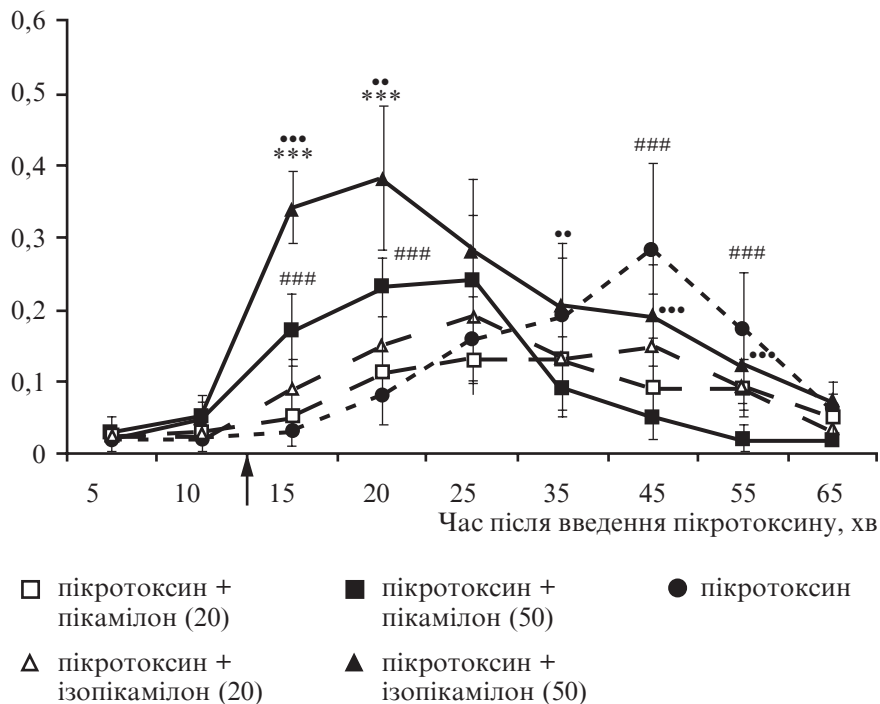


Рис. 3. Вплив введення ізопікамілону та пікамілону дозами 20 та 50 мг/кг на тривалість генерації генералізованих пікротоксин-викликаних епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: \*\*\* —  $P < 0,001$  — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$  — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у тварин із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг; ### —  $P < 0,001$  — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; стрілкою позначений час введення ізопікамілону та пікамілону

них судом. У двох тварин після введення П такою ж дозою зареєстрували судоми інтенсивністю 4 бали. Після введення П дозою 50 мг/кг у двох тварин відбувався розвиток клоніко-тонічних судом, в однієї повторні, але менш тривалі, ніж після введення ІП. Середня тяжкість судом після введення ІП дозою 20 мг/кг і П дозами 20 та 50 мг/кг незначно збільшувалася — на 9,2, 4,8, 9,2% відповідно порівняно з контрольними щурами ( $P > 0,05$ ). І лише застосування ІП дозою 50 мг/кг призвело до істотного збільшення тяжкості судом — на 27,4% ( $P < 0,05$ ).

Варто зазначити, що у п'яти тварин експериментальних груп кон'югати ГАМК вводили на фоні генерації спайкової ЕпА: два щури отримали ін'єкцію П

дозою 50 мг/кг та по одному — ін'єкції П дозою 20, ІП дозами 20 і 50 мг/кг. У двох випадках після введення П дозою 50 мг/кг та в одному — після введення П дозою 20 мг/кг генерація поодиноких спайків не пригнічувалася. Після введення П дозою 50 мг/кг у перші ж хвилини відбувалося значне посилення спайкової активності на корі мозку із збільшенням частоти вдвічі — до  $(26,00 \pm 4,68)$  розрядів за 1 хв в одній тварини та до  $(35,67 \pm 4,04)$  — у другій. Після введення П дозою 20 мг/кг посилення спайкової активності відбувалося також, але не більше ніж на 30–35%. При цьому спостерігали збільшення частоти спайк-хвильових розрядів, але не так значно, як у тому випадку, коли не реєстрували

розвиток регулярних спайків на корі. Протягом 30 хв після введення П відбувалося поступове зменшення частоти спайків. Незважаючи на це, їх рівень генерації залишався досить значним (до 8–11 розрядів за 1 хв). Частота генерації спайк-хвильової активності протягом 15 хв після введення П дозою 50 мг/кг різко знижувалася (до 1–3 розрядів за 3 хв). Генерація спайків на корі відбувалася протягом 30–35 хв після введення П. При цьому не зареєстровано розвитку тривалих і високоамплітудних іктальних розрядів. На фоні посилення частоти цієї активності судомні прояви обмежувалися клонусами м'язів голови та передньої частини тулуба.

Таким чином, на підставі одержаних результатів можна зробити висновок про те, що особливості впливу системного введення похідних ніотинової кислоти та ГАМК на подальший розвиток генералізованої пікротоксин-індукованої активності залежали від препарату, що вводили, та від його дози. Так, після введення ІП і П дозою 20 мг/кг не відбувалося збільшення показників спайк-хвильової генералізованої активності щодо показників активності контрольних тварин. У разі введення П дозою 20 мг/кг частота судомних розрядів, а при введенні П більшою дозою і тривалість розрядів істотно знижувалися через 10–20 хв після введення досліджуваного препарату. Проте, у цілому, різке збільшення частоти і тривалості епілептиформних розрядів у перші хвилини після введення кон'югатів ГАМК дозою 50 мг/кг призводило до розвитку більш тяжких судомних проявів на фоні значних змін у генерації іктальних розрядів. Тенденція до групування генералізованих корелятивів епілептиформної активності та тривалість судомних розрядів були більшими після введення ІП. Реєстрували розвиток клонусів тулуба та кінцівок, а майже у половині випадків (у 6 із 14 тварин) — клоніко-тонічні судоми. Наші досліди показали, що ІП цієї

дозою чинив більш активуючий вплив, ніж П.

Згідно з даними літератури, у механізмі дії П та його похідних можна виділити дві основні ланки: нейромедіаторну та метаболічну [8; 13]. Відомо, що кон'югати ГАМК і НК розширюють мозкові судини, поліпшують мікроциркуляцію в цілому та посилюють метаболізм нервової тканини мозку [6; 8; 9]. Можливо, тому в епілептичному мозку активація метаболічних систем значно посилює вплив цих фармакологічних речовин у певних дозах та умовах і викликає активацію епілептиформної активності. Як П, так і ІП у незмінній формі діють на ГАМК-рецептори, оскільки не спостерігається помітного розпаду цих кон'югатів. Було показано, що, на відміну від П, його ізонікотинільний аналог у високих дозах значно збільшує рівень ГАМК у мозку [6]. Можливо, що надмірна активація ГАМК-ергічного гальмування в умовах формування патологічної системи призводить до значної синхронізації ЕпА, а отже, і до посилення епілептиформних розрядів. Максимальне збільшення інтенсивності судом на фоні істотного достовірного зростання частоти та тривалості епілептиформних судомних розрядів зареєстрували після введення ІП дозою 50 мг/кг. Результати наших дослідів показують неефективність використання П і, особливо, ІП як протисудомних препаратів під час вираженої генерації генералізованих спайк-хвильових розрядів. Такий тип ЕпА є моделлю абсансної форми епілепсії [2; 4; 14], тому в наших експериментах ефективно пригнічувався вальпроатом натрію.

Під час дослідів у деяких тварин із моделюванням генералізованої епілепсії спостерігали розвиток особливого типу активності, який включав не тільки кореляти генералізованої форми ЕпА, але й регулярні спайки. Цікаво, що регулярна спайкова активність кори мозку під час розвитку генералізованої активності запобігала

розвитку тяжких іктальних розрядів після введення похідних нікотинової кислоти та ГАМК. Відомо, що виникнення епілептиформних позитивно-негативних спайкових потенціалів характерне для формування фокальної форми епілептиформної активності. Тому ми не передбачали розвиток цієї активності під час моделювання генералізованої епілепсії. Вважається аксіомою, що розвиток фокальної та генералізованої епілептиформної активності відбувається внаслідок активації різних механізмів із різним рівнем залучення нейрональних ланцюгів. Якщо фокальна епілепсія з головним кірковим осередком епілептиформної активності супроводжується циркуляцією збудження по нейрональних ланцюгах старої, нової кори та окремих ядрах таламуса, то генералізована епілепсія супроводжується, в основному, потужною активацією кортикальних і таламічних нейронів. Однак деякі результати наших досліджень погоджуються з даними інших авторів, які припускають, що так звані генералізовані судоми захоплюють лише окремі кортиколімбічні та кортикоталамічні ланцюги [14; 15]. Сьогодні деякі вчені припускають, що між фокальною та генералізованою епілепсією немає суттєвої різниці, і механізми, що лежать в основі їх розвитку, підтримки та пригнічування, мають чимало спільного [16].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Galanopoulou A. S. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models / A. S. Galanopoulou, S. L. Moshé // *Epilepsia*. – 2009. – Suppl. 7, N 50. – P. 37–42.
2. Frances E. J. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience / E. J. Frances // *Epilepsia*. – 2011. – Suppl. 1, N 52. – P. 1–6.
3. Shandra A. A. Epileptic and anti-epileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation during kindling / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. – Singapore: Research Signpost, 2009. – P. 99–120.

4. Wong M. An animal model of generalized nonconvulsive status epilepticus: immediate characteristics and long-term effects / M. Wong, D. F. Wozniak, K. A. Yamada // *Experimental Neurology*. – 2003. – N 183. – P. 87–99.

5. McNamara J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy / J. O. McNamara // *The Journal of Neuroscience*. – 1994. – Suppl. 6, N 14. – P. 3413–3425.

6. Ситтез, психотропные и гипотензивные свойства новых производных пикамилаона / В. М. Копелевич, Л. Н. Буланова, И. А. Григорьев [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1997. – № 10. – С. 30–33.

7. Воронина Т. А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44–58.

8. Мирзоян Р. С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков / Р. С. Мирзоян // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Т. 66, № 2. – С. 53–56.

9. Пикамилон — метаболічний цереброваскулятор і ноотроп. Применение в лечебной практике : сб. науч. работ. – М. : Акрихин, 2002. – 48 с.

10. Денисенко О. В. Вплив ізопікамилону на пікротоксин-індуковану генералізовану судомну активність у мишей та щурів / О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Т. В. Бузика, Л. М. Карпов // *Природничий альманах. Біологічні науки : зб. наук. праць*. – Херсон : ПП Вишемирський, 2011. – Вип. 15. – С. 43–52.

11. *The rat brain in stereotaxic coordinates* / ed by G. Paxinos, C. Watson. – San Diego : Elsevier, 2007.

12. Шандра А. А. Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. А. Шандра. – М., 1985. – 45 с.

13. Копелевич В. М. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты / В. М. Копелевич, В. И. Гунар // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 6–16.

14. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures / H. Blumenfeld // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, N 9. – P. 21–33.

15. Blumenfeld H. From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy / H. Blumenfeld // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44, N 2. – P. 7–15.

16. Holmes M. D. Are “generalized” seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence / M. D. Holmes, M. Brown, D. M. Tucker // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, N 12. – P. 1568–1579.

УДК 615.356.577.164.15

О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Л. М. Карпов

**ЕФЕКТИ ВВЕДЕННЯ ІЗОПІКАМІЛОНУ ТА ПІКАМІЛОНУ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ ПІКРОТОКСИН-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ**

Вивчався вплив системного введення ізопікамилону (ІП) і пікамилону (П) на динаміку частоти та тривалості пікротоксин-індукованої генералізованої активності лобної кори, медіодорсального таламуса й вентрального гіпокампа. У перші 5–10 хв після введення ІП і П дозою 50 мг/кг відбувалося різке посилення генералізованої активності. Максимальне збільшення інтенсивності судом на фоні значного зростання частоти і тривалості епілептиформних судомних розрядів зареєстрували після введення ІП. Показали неефективність використання П і, особливо, ІП як протисудомних препаратів під час вираженої генерації генералізованих спайк-хвильових розрядів. У 17,5 % випадків формування генералізованої ЕпА супроводжувалося розвитком окремих спайків. Після введення П не відбувалось їхнього пригнічення. На фоні збільшення частоти генерації спайків судомні прояви обмежувалися клонусами м'язів голови та передньої частини тулуба.

**Ключові слова:** генералізована епілептиформна активність, судоми, ізопікамилон, пікамилон.

UDC 615.356.577.164.15

O. V. Denysenko, O. A. Shandra, L. M. Karpov

**EFFECTS OF ISOPICAMILON AND PICAMILON UNDER FORMATION OF THE PICROTOXIN-INDUCED GENERALIZED ACTIVITY IN RATS**

Effects of systemic administration of isopicamilon (IP) and picamilon (P) on the frequency and duration of the picrotoxin-induced generalized activity in the rat's frontal cortex, medio-dorsal thalamus and ventral hippocampus were investigated. IP and P in dose of 50 mg/kg increased generalized activity during first 5–10 minutes after their administration. The maximum intensity of seizures with significant increasing frequency and duration of epileptiform convulsive discharges were registered after injection of IP. It was shown that P and, especially, IP didn't reveal anticonvulsive effects in the model of generalized spike-wave discharges. The generation of cortical individual spikes was observed in 17.5% rats during the formation of the generalized epileptiform activity. The depression of spikes wasn't observed after injection of P. The increasing of the spike's frequency was accompanied only with ear and facial twitching and myoclonic contractions of body.

**Key words:** generalized epileptiform activity, seizures, isopicamilon, picamilon.

УДК 615.214:616.831:543.272.32:616.379-008.64-092.9

В. І. Жилюк, канд. мед. наук, доц.,

В. Й. Мамчур, д-р мед. наук, проф.

**ВПЛИВ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ НА АКТИВНІСТЬ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ВМІСТ НІТРОТИРОЗИНУ В КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ТРИВАЛОЮ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ**

*ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

Сьогодні відомо, що оксид азоту (NO) відіграє роль медіатора міжклітинної взаємодії, завдяки чому бере участь у регуляції численних функцій організму, у тому числі у ЦНС [1; 2]. NO-продукуючі клітини (нейрони, глія) широко розповсюджені в утвореннях головного та спинного мозку. Зокрема, висока питома активність нейрональної NO-синтази (nNOS) виявлена в кошикових клітинах мозочка та пірамідальних нейронних полях СА-1 зони гіпокампа, а також у хвостатому ядрі, мигдалику та ін. [2–4]. Значення NO в ЦНС може бути пов'язане з трьома процесами: участю в міжнейронному зв'язку як нейромедіатора, причому основна роль NO полягає в си-

наптичній пластичності; регуляції церебрального кровотоку та у встановленні міжнейронних синаптичних зв'язків під час розвитку нервової системи [4].

Передбачається, що NO бере регуляторну участь у процесах навчання та в механізмах пам'яті і це може мати важливе значення під час початкового набуття навичок [3; 4; 7]. Одне з імовірних підтверджень участі NO в механізмах пам'яті та синаптичній пластичності — збільшення тривалого синаптичного потенціювання у гіпокампі [3; 4]. Гіпокамп, як відомо, є морфологічною структурою ЦНС, яка спільно з корою великих півкуль відповідає за пам'ять [3].

Один із найпоширеніших патологічних станів, який трап-

ляється у людини та є причиною гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу, — це цукровий діабет. Його перебіг призводить до виникнення синдрому хронічної цереброваскулярної недостатності, що супроводжується порушеннями когнітивних функцій, які можуть лежати в основі розвитку деменції [5; 6]. Експериментально встановлено, що перебіг стрептозотоцин-індукованого діабету у щурів супроводжується дефіцитом тривалого потенціювання у гіпокампі, порушенням процесів навчання та змінами нейрональної експресії NO-синтази [7].

Серед інструментів фармакологічної профілактики та корекції порушених когнітивних