

УДК 616.853-092.9:599.323.4]-085.213

Л.В. Погорля, Л.С. Угодзький, В.В. Дядован  
Одеський державний медичний університет, м. Одеса

### ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ КІНДЛІНГОВИХ ТВАРИН В УМОВАХ ЗАСТОВУВАННЯ НОВОГО ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ І ДІАЗЕПАМУ

В умовах кіндлінгу, індукованого застосуванням коразолу (30,0 мг/кг, 21 ін'єкція), знижувалося варіабельність плавання, утруднялося уникнення тварин з басейну, зростала їх агресивність. Похідне пептидамідобензофенону (ПАБФ) дозою 15 мг/кг підвищувало варіабельність плавання кіндлінгових щурів до 50,0 %, тоді як препарат порівняння діазепам (0,05 мг/кг) – тільки на 20,5 %. Похідне ПАБФ дозами 0,15 і 1,5 мг/кг збільшувало поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів відповідно на 70,0 % і в 2,3 рази, а діазепам (0,05 мг/кг) – на 40,0 % порівняно з групою кіндлінгових щурів без лікування. Виразна дія похідного ПАБФ на поведінку тварин спостерігалася і через 2,5 год з моменту його введення, тоді як ефекти діазепаму відзначалися тільки протягом 1,5 год.

**Ключові слова:** похідне пептидамідобензофенону, діазепам, коразоловий кіндлінг, плавальна, агресивна поведінка.

При вивченні можливих механізмів нейротропних ефектів нової біологічно активної речовини (БАР) – похідного пептидамідобензофенону (ПАБФ) важливим є з'ясування його впливу на поведінкові реакції експериментальних тварин [1]. Так, тест плавання дозволяє ідентифікувати у щурів активно- і пасивно-адаптивні форми плавальної поведінки. При цьому останні відображають здатність тварин генерувати програми поведінки, детерміновані станом нейромедіаторних механізмів стріатума [1, 2]. Тому даний тест дозволяє провести аналіз можливих нейромедіаторних механізмів нейротропних препаратів [3]. Зокрема, на даній моделі поведінки були детально досліджені механізми інтериктальних проявів фармакологічного кіндлінгу [2]. У свою чергу, формування агресивної поведінки, яка має місце і при різних формах кіндлінгу, пов'язано з підвищенням активності дофавергічної системи головного мозку [2, 3].

**Метою** роботи було порівняльне вивчення впливу нового похідного ПАБФ і класичного антиконвульсанту, типового транквілізатора діазепаму на характер плавання кіндлінгових щурів і виразність порогу розвитку агресивних реакцій.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводилися згідно біоетичних вимог в умовах хронічного експерименту на 150 статевозрілих щурах лінії Вістар масою від 180 до 220 г розведення віварію Одеського державного медичного університету, які знаходились за звичайних умов утримання та годування та вільним доступом до води та їжі. З метою приручення щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв протягом 5 днів, що полегшувало подальші дослідження з тваринами.

Кіндлінг у щурів формували за допомогою методики [2] шляхом щоденних внутрішньоочеревинних (в/очер) введень коразолу в підпороговій дозі (25,0-30,0 мг/кг) протягом 21 доби. В дослідженні використовували тих щурів, які протягом останніх 3-х ін'єкцій конвульсанту демонстрували генералізовані судомні реакції. Щурам групи контролю здійснювали в/очер введення аналогічного об'єму фізіологічного розчину натрію хлориду. Вивчення плавальної поведінки проведено за методом M.C. Vrijmoed-de Vries, A.R. Cools [1]. Басейн для дослідження плавальної поведінки був скляним циліндром заввишки 45 см, діаметром 30 см, наповнений на 2/3 водою при температурі 37 °С. Метод полягав в нагляді характеру плавання тварин протягом 6 хв після їх приміщення в басейн. Після закінчення плавального тесту визначали здібність щурів до перемикання на активно-адаптивну поведінку, для чого визначали інтенсивність зовнішнього роздратування, що індукує у тварини цілеспрямований завершений руховий акт. З цією метою в басейн з водою опускали вірвовку діаметром 1 см, фіксовану на Г-образному кронштейні заввишки 65 см. Ступінь контакту з мотузком, необхідний для уникнення тварини з води, виражали в балах. Щур здійснює вихід з води після: 1) того, як відмітило вірвовку (візуальний контакт) – 0 балів; 2) контакту з вірвовкою кінчиком морди – 1 бал; 3) контакту з вірвовкою кінчиком морди і передніми лапами – 2 бали; 4) контакту з вірвовкою кінчиком морди і всіма кінцівками – 3 бали; 5) при контакті з вірвовкою мордою, передніми і задніми кінцівками щур не здійснює вихід з води – 4 бали.

Агресивність тварин вивчали у щурів, які знаходились у циліндровій коробці (25x45x30 см) із струмопровідною підлогою [4]. Пари тварин поміщали в таку коробку, через 10-15 с пропускали електричний струм, початкова сила якого складала 0,2 мА. Силу струму плавно збільшували до появи чіткої агресивної поведінки (бійки). Відбирали пари тварин, у яких бійки виникали при значенні струму не більше 0,3 мА. Повторне тестування проводили не менше ніж через 2 год з моменту першого удару струмом.

Нове похідне ПАБФ (2-N-карбобензилгліцил-гліциламідо-5-бромбензофенон) вводили однократно в/очер відпрацьованими раніше дозами 0,15 і 1,5 мг/кг; препарат порівняння діазепам («Гедеон Ріхтер», Угорщина) – в тому же режимі дозами 0,05 і 0,5 мг/кг. Щурам контрольної групи, яким застосовували фізіологічний розчин натрію хлориду протягом 3-х тижнів формування кіндлінгу, в/очер вводили в еквівалентному об'ємі розчинник похідного ПАБФ «Твін-80».

Результати досліджень обробляли статистично із застосуванням методу ANOVA і тесту Newmann-Keuls, прийнятого у медико-біологічних дослідженнях.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після приміщення в басейн з водою у 60,0 % щурів групи контролю показник варіабельності плавальної поведінки був позитивним. Спостерігалось, як правило, 3-4 елементи плавання, не пов'язаних із зовнішніми стимулами: плавання уздовж стінки в контакті і без контакту з нею, а також тривалі пірнання і зависання (рис. 1). У 2/3 щурів з розвинутим кіндлінг-синдромом після їх приміщення в басейн спостерігалось не більш 2-х пасивно-адаптивних елементів плавальної поведінки ( $P < 0,05$ ). Це, як правило, було «топтання» води біля стінки басейну, а також плавання по колу у контакті із стінкою басейну.

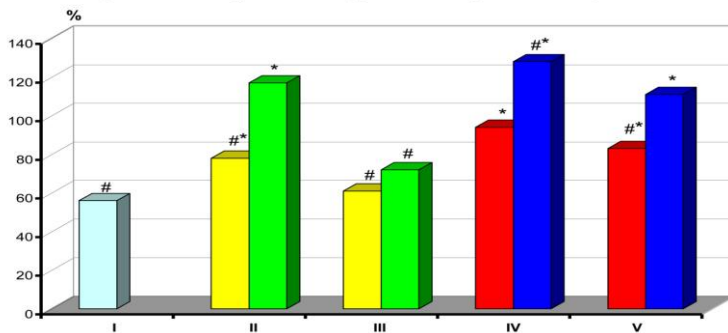
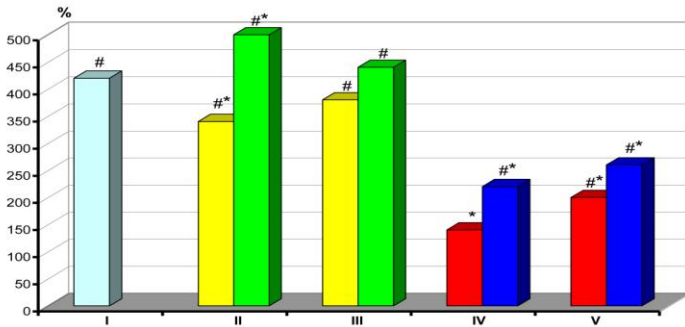
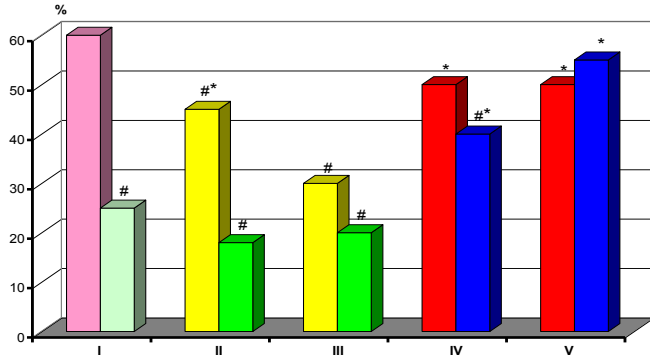


Рис. 1. Варіабельність плавальної поведінки кіндлінгових щурів в тесті М.С. Vrijmoed de Vries, A.R. Cools (1986) в умовах застосування похідного ПАБФ і діазепаму.

По осі абсцис: I – контрольні (1-ї стовпчик) і неліковані кіндлінгові (2-ї стовпчик) щури; II – через 30 хв після введення діазепаму дозами 0,05 (1-ї стовпчик) і 0,5 (2-ї стовпчик) мг/кг; III – через 1 год після II; IV – через 30 хв з моменту застосування похідного ПАБФ дозами 0,15 (1-й стовпчик) і 1,5 (2-й стовпчик) мг/кг; V – через 2 год після IV. По осі ординат: % щурів, що демонструють 3 і більш елементу пасивно-адаптивних форм поведінки по відношенню до відповідної групи, прийнятої за 100 %.

Рис. 2. Показники уникнення щурів з басейну в тесті М.С. Vrijmoed de Vries, A.R. Cools (1986) в умовах застосування похідного ПАБФ і діазепаму. По осі абсцис: I – неліковані кіндлінгові щури; II – через 30 хв після введення діазепаму дозами 0,05 (1-й стовпчик) і 0,5 (2-й стовпчик) мг/кг; III – через 1,0 год після II; IV – через 30 хв після введення похідного ПАБФ дозами 0,15 (1-й стовпчик) і 1,5 (2-й стовпчик) мг/кг; V – через 2 год після IV.

По осі ординат: поріг уникнення (в %) по відношенню до групи контролю (100 %)

Рис. 3. Поріг розвитку агресивних реакцій кіндлінгових щурів без і на фоні введення похідного ПАБФ і діазепаму

По осі абсцис: те ж, що на рис. 2.

По осі ординат: МА – в % по відношенню до порогової величини розвитку бійок в групі контролю (100 %)

У рис. 1-3: # –  $P < 0,05$  порівняно з контролем; \* –  $P < 0,05$  порівняно з нелікованими кіндлінговими тваринами (ANOVA+ Newmann-Keuls тест)

Через 30 хв після введення похідного ПАБФ (0,15 мг/кг) половина кіндлінгових тварин (6 з 12) демонструвала 3 і більш елементу пасивно-адаптивного плавання (див. рис. 1). Причому у 2 щурів спостерігалось 4 патерна плавання, що було достовірне більше, ніж у нелікованих кіндлінгових щурів і практично не відрізнялося від відповідного показника у групі контролю. Через 30 хв з моменту застосування похідного ПАБФ (1,5 мг/кг) 4 з 10 кіндлінгових тварин (40,0 %) демонстрували 3 пасивно-адаптивні плавальні елементи, що було достовірне більше, ніж у кіндлінгових тварин без лікування і менше ніж відповідний показник у контрольній групі. Тестування варіабельності плавання через 2,5 год після введення нового БАР в обох дозах показало, що більш ніж половина кіндлінгових щурів демонструвала 2 і більш пасивно-адаптивних елементів плавання, що практично не відрізнялося від групи контролю (див. рис. 1).

Через 30 хв після введення референс-препарату діазепаму дозою 0,05 мг/кг у 5 з 11 щурів відмічалось 3-4 плавальних пасивно-адаптивних елементів, що було достовірне більше (на 20,5 %) порівняно з відповідним показником кіндлінгових щурів без застосування препарату (див. рис. 1). Проте досліджуваний показник був і достовірно меншим (на 14,5 %), ніж в групі контролю. Через 30 хв після введення діазепаму дозою 0,5 мг/кг у 2 з 12 кіндлінгових щурів спостерігалось 3 плавальних пасивно-адаптивних елементів (16,7 %), що було на 43,3 % менше, ніж у контрольних щурів ( $P < 0,05$ ) і на 8,3 % менше, ніж у нелікованих кіндлінгових тварин ( $P > 0,05$ ) (див. рис. 1). Дослідження плавання у щурів через 1,5 год з моменту введення діазепаму показало, що у щурів із застосуванням препарату дозою 0,05 мг/кг у 3 з 13 кіндлінгових щурів спостерігалось 3-4 елементи пасивно-

адаптивної плавальної поведінки. Це було на 36,9 % ( $P < 0,05$ ) менше, ніж у контрольних тварин, і практично не відрізнялося від відповідного показника нелікованих кіндлінгових щурів (див. рис. 1). В цей же період часи 2 з 10 щурів із застосуванням діазепаму в більшій дозі (0,5 мг/кг) демонструвало 3 елементи пасивно-адаптивного плавання, що також було менше ніж в групі контролю (на 40,0 %,  $P < 0,05$ ) і достовірно не відрізнялося від відповідного показника кіндлінгових щурів без лікування (див. рис. 1).

Уникнення щурів з басейну в групі тварин з розвинутим кіндлінгом склало  $2,1 \pm 0,3$  балу, що було достовірне (в 4,2 рази) більше, ніж в групі контролю (рис. 2).

У кіндлінгових щурів через 30 хв з моменту застосування ПАБФ дозою 0,15 мг/кг поріг уникнення склав  $0,7 \pm 0,1$  балу, практично не відрізняючись від відповідного показника контрольних щурів ( $P > 0,05$ ). При цьому досліджуваний показник був в 3 рази меншим, ніж у кіндлінгових щурів без введення БАР ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2). У 2 тварин з 10 для уникнення достатнім був візуальний контакт з вірвовкою. В умовах застосування похідного ПАБФ дозою 1,5 мг/кг в ці ж строки поріг уникнення склав  $1,1 \pm 0,2$  балу. Даний показник перевищував такий в групі контролю в 2,2 рази ( $P < 0,05$ ) і при цьому був на 47,6 % меншим, ніж в групі нелікованих кіндлінгових тварин ( $P < 0,05$ ). Через 2,5 год з моменту застосування нового БАР (0,15 і 1,5 мг/кг) порогови уникнення з басейну склали відповідно  $1,0 \pm 0,2$  (в 2,1 рази) і  $1,3 \pm 0,3$  (в 1,6 рази) балу, що було достовірне менше, ніж в групі кіндлінгових тварин без лікування. Обидва показники достовірно (в 2,0 і в 2,6 раз відповідно) перевищували аналогічний показник, зареєстрований в групі контролю ( $P < 0,05$ ).

Через 30 хв після застосування препарату порівняння діазепаму (0,05 мг/кг) поріг уникнення склав  $1,7 \pm 0,2$  балу, що було достовірне більше, ніж у контрольних щурів (в 3,4 рази) і при цьому менше, ніж у нелікованих кіндлінгових тварин на 19,1 % ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2). В ці ж строки з моменту введення діазепаму дозою 0,5 мг/кг поріг уникнення був в 5,0 раз більшим, ніж у групі контролю ( $P < 0,05$ ) і при цьому на 19,0 % більшим, ніж у кіндлінгових щурів без лікування ( $P < 0,05$ ). Для уникнення щурів в цих умовах потрібен щільний контакт з вірвовкою всіма чотирма лапами і/або мордою тварини. Через 1,5 год після застосування діазепаму дозами 0,05 і 0,5 мг/кг поріг уникнення у щурів відповідно склав  $1,9 \pm 0,3$  і  $2,2 \pm 0,3$  балу, що не відрізнялося від відповідних показників у групі нелікованих кіндлінгових тварин ( $P > 0,05$ ).

Задачею наступної частини досліджень з'явилося вивчення порогу розвитку агресивних реакцій в тесті електродної підлоги. Поріг розвитку бійок в парах групи контролю склав  $1,8 \pm 0,2$  мА, а в групі кіндлінгових щурів без лікування –  $1,0 \pm 0,2$  мА ( $P < 0,05$ ) (рис. 3). Через 30 хв з моменту застосування похідного ПАБФ дозою 0,15 мг/кг поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів склав  $1,7 \pm 0,2$  мА, що істотно не відрізнялося від відповідного показника контрольних щурів ( $P > 0,05$ ) і при цьому на 70,0 % ( $P < 0,05$ ) було вищим, ніж у нелікованих кіндлінгових тварин (див. рис. 3). За умов застосування нової БАР дозою 1,5 мг/кг поріг розвитку бійок був на 27,8 % вище за таке у контрольних щурів ( $P < 0,05$ ) і в 2,3 рази більшим, ніж у кіндлінгових щурів без лікування. Через 2,5 год з моменту застосування даної сполуки дозами 0,15 і 1,5 мг/кг поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових тварин був в 1,5 і 2,0 рази відповідно більшим, ніж у нелікованих щурів з кіндлінг-синдромом ( $P < 0,05$ ). При цьому поріг агресивних реакцій у тварин із застосуванням похідного ПАБФ дозою 0,15 мг/кг був на 16,7 % менше за таке, відзначене у щурів групи контролю ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 3).

Через 30 хв з моменту введення діазепаму (0,05 мг/кг) поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів зростав на 40,0 % порівняно з таким у групі нелікованих кіндлінгових тварин ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 3). При цьому досліджуваний показник залишався достовірно меншим (на 22,2 %), ніж в групі контролю ( $P < 0,05$ ). Під впливом діазепаму дозою 0,5 мг/кг поріг розвитку бійок склав  $2,1 \pm 0,3$  мА і достовірно перевищував (в 2,1 рази) аналогічний показник у групі кіндлінгових тварин без лікування. Визначення порогів агресивних реакцій у щурів через 1,5 год з моменту введення діазепаму дозами 0,05 і 0,5 мг/кг показало, що даний показник склав відповідно  $1,1 \pm 0,2$  і  $1,3 \pm 0,2$  мА і не відрізнявся від величини порогу бійок у нелікованих кіндлінгових щурів ( $P > 0,05$ ), залишаючись достовірно меншим, ніж у контрольних тварин (відповідно на 38,9 і 27,8 %).

Модель хронічної епілептичної активності – фармакологічний кіндлінг, характеризується стійкими і виразними змінами поведінкових реакцій тварин [2, 4, 5]. Згідно даним [2], в умовах сформованого кіндлінгу у тварин виявляється зниження числа пасивно-адаптивних плавальних елементів, що пояснюється внутрішньостріарним компенсаторним інтеріктальним підвищенням ГАМК-ергічного контролю і збільшенням холінергічних нейронів. В той же час, внутрішньостріарне застосування антагоністів ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів, а також дофаміну супроводжується зростанням числа пасивно-адаптивних плавальних програм у кіндлінгових тварин, зниженням порогу їх уникнення з басейну [2]. Слід зазначити, що якщо зростання числа пасивно-адаптивних плавальних реакцій пов'язано з активацією дофамінергічної медіації в стріатумі, то агресивна поведінка, навпаки, має в своїй основі активацію дофамінергічних регуляторних механізмів. Пояснити подібні суперечності можливо на основі міжцентральних трансинаптичних впливів, що складаються і реалізуються за участю компонента гіперчутливості дофамінових рецепторів [3, 4]. Отримані результати досліджень на кіндлінгових щурах узгоджуються з приведеними уявленнями, а також і з даними про формування патологічно посиленого синдрому агресивно-оборонної поведінки у кіндлінгових тварин. При цьому важливими є дані відносно того, що препарати бензодіазепінової структури здатні викликати зниження тону дофамінергічної системи головного мозку [6, 7]. Мабуть, що встановлені ефекти пригнічення числа пасивно-адаптивної поведінки при застосуванні діазепаму в найбільшій з досліджуваних доз якраз і пов'язано з реалізацією його антидофамінергічної дії.

Важливим механізмом формування кіндлінг-синдрому, індукованого застосуванням коразолу, є зниження функціональної активності бензодіазепінових рецепторів (БДР). Тому спостережувані відмінності у дії похідного ПАБФ і діазепаму на поведінку тварин можуть полягати у різній мірі зв'язування і механізмах взаємодії з цими структурами. Діазепам та його активні метаболіти є прямими агоністами ГАМК<sub>A</sub>-бензодіазепінового рецепторного комплексу [8]. Саме похідне ПАБФ не має комплементарності до БДР, проте ця речовина є пролікама, в процесі біотрансформації якого утворюються активні метаболіти, у тому числі і бензодіазепінової структури [9]. Це перш за все обумовлює м'який, але тривалий ефект похідного ПАБФ. Необхідно наголосити і на тому факті, що, не дивлячись на різний фармакокінетичний профіль даної речовини і іншого транквілізатора гідазепаму (біодоступність, розподіл, шляхи біотрансформації) [9, 10], в процесі їх метаболізму утворюється один і той же активний метаболіт 1,4-бензодіазепінової структури: 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он. Гідазепам є «денним» анксиолітиком з активуючим і антидепресивним компонентом, який має протисудомну дію [11]. За класифікацією Т. О. Ворониної, С. Б. Середеніна [8], він відноситься до часткових агоністів БДР, речовин з різною тропністю до суб'єдинець БДР і ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. Проте фармакологічна дія гідазепаму реалізується, перш за все, за рахунок його активних метаболітів. Зокрема, встановлено, що протисудомна дія метаболітів набагато вища, ніж початкової речовини [12]. Крім того, тропність гідазепаму до БДР значно менше ніж його метаболітів. Так, спорідненість вищезгаданого (основного) метаболіту цього препарату до БДР на 3 порядки вища, ніж його самого [9]. Таким чином, не виключена аналогія у взаємодії з цими біологічними структурами організму гідазепаму і похідного ПАБФ, що, кінець кінцем, може обумовлювати відмітні особливості впливу останнього і класичного транквілізатора діазепаму на поведінку тварин.

#### Висновки

1. Вивчення плавальної поведінки тварин показало, що через 30 хв після введення похідного ПАБФ в дозах 0,15 і 1,5 мг/кг показник варіабельності плавання кіндлінгових щурів збільшувався відповідно до 50,0 і 40,0 % (при 60 % в контролі). Референс-препарат діазепам через 30 хв після введення дозою 0,05 мг/кг підвищував варіабельність плавання кіндлінгових щурів на 20,5 %, а дозою 0,5 мг/кг недостовірно її знижував (на 8,3 %).
2. Похідне ПАБФ через 30 хв після введення дозою 0,15 мг/кг знижувало поріг уникнення з басейну кіндлінгових щурів до  $0,7 \pm 0,1$  балу (в 3 рази), а дозою 1,5 мг/кг – до  $1,1 \pm 0,2$  балу, що було на 47,6 % менше ніж у кіндлінгових щурів без лікування. В той же часовий проміжок під впливом діазепаму дозою 0,05 мг/кг даний показник знижувався на 19,1 %, а при введенні дозою 0,5 мг/кг зростав на 19,0 % порівняно з кіндлінговими щурами без лікування.
3. У тесті електродної підлоги через 30 хв після введення похідне ПАБФ в обох дозах збільшувало поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів відповідно на 70,0 % і в 2,3 рази порівняно з нелікованими кіндлінговими тваринами. В той же час діазепам дозою 0,05 мг/кг збільшував поріг розвитку агресивних реакцій на 40,0 %, а дозою 0,5 мг/кг – в 2,1 рази порівняно з таким у кіндлінгових щурів без лікування.
4. У всіх тестах поведінкових реакцій ефекти препарату порівняння діазепаму визначалися через 0,5 год з моменту його застосування і практично відсутні через 1,5 год, тоді як активність похідного ПАБФ зберігалася і через 2,5 год після його введення.

#### Література

1. Vrijmoed-de Vries M.C. Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats / M.C.Vrijmoed-de Vries, A.R.Cools // Brain Res.- 1986.- Vol. 364, N. 1.- P. 77-90.
2. Шандра А.А. Роль черной субстанции в противосудорожных и антиагрессивных эффектах диазепам при фармакологическом киндлинге / А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, А.М. Мазарати // Нейрофизиология.- 1990.- Т. 22, № 4.- С. 482- 485.
3. Dopaminergic and cholinergic stimulation of the ventrolateral striatum elicit rat jaw movements that are funnelled via distinct efferents / K. Adachi, M. Hasegawa, S. Fujita et al. // Brain Res.- 2002.- Vol. 442, N. 1-2.- P. 81-92.
4. Годлевский Л.С. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Годлевский Л.С., Коболев Е.В., Мустяца В.Ф., Дроздова Г.А.- Одесса : Книжная фабрика, 2010.- 352 с.
5. Свойства бензодиазепиновых рецепторов мозжечка крыс после острых судорог и развития коразолового киндлинга / Базян А.С., Глебов Р.Н., Карпова М.Н. и соавт. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.- 1998.- N. 1.- С. 135-142.
6. Design and discovery of 1,3-benzodiazepines as novel dopamine antagonists / Z. Zhu, Z.Y. Sun, Y. Ye et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2009.- Vol. 19.- P. 5218-5219.
7. Dopamine and benzodiazepine-dependent mechanisms regulate the EtOH-enhanced locomotor stimulation in the GABA<sub>A</sub>1 subunit null mutant mice / H.L. June Sr., K.L. Foster, W.J.A. Eiler II et al. // Neuropsychopharmacology.- 2007.- Vol. 32.- P.137-152.
8. Воронина Т. А. Перспективы поиска анксиолитиков / Т. А. Воронина, С. Б. Середенін // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4-17.
9. Тотрова М.Ю. Структура и биокинетика производных пептидамидобензофенона и их активных метаболитов [Текст] : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.10 / Тотрова Марина Юрьевна. - Одесса, 1989.- 135 с.

10. Biokinetics of gidazepam, derivatives of peptideaminobenzophenones and their metabolites / O.V.Zhuk, V.G.Zinkovski, N.Y.Golovenko et al. // Exp. Toxicol. Pathol.- 1999.- Vol. 54, N 4-5.- P. 451- 454.
11. Андронати С.А. Гидазепам [Текст] / Андронати С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. - К : Наукова думка, 1992. —195 с.
12. Головенко Н.Я. Фармако-токсикологическая характеристика гидазепама и его метаболитов / Н.Я. Головенко, Е.В. Преподобная // Сучасні проблеми токсикології.- 2007.- № 4.- С. 33-36.

Резюме

**ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ КИНДЛИНГОВЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПЕПТИДАМИДОБЕНЗОФЕНОНА И ДИАЗЕПАМА**

**Погорелая И.В., Годлевский Л.С., Годован В.В.**

В условиях киндлинга, индуцированного применением коразола (30,0 мг/кг, 21 инъекция), снижается варибельность плавания, затруждается избегание животных из бассейна, возрастает их агрессивность. Производное пептидамидобензофенона (ПАБФ) в дозе 0,15 мг/кг повышало варибельность плавания киндлинговых крыс до 50,0 %, в то время как препарат сравнения диазепам (0,05 мг/кг) – только на 20,5 %. Производное ПАБФ в дозах 0,15 и 1,5 мг/кг увеличивало порог развития драк в парах киндлинговых крыс соответственно на 70,0 % и в 2,3 раза, а диазепам (0,05 мг/кг) – на 40,0 % в сравнении с группой киндлинговых крыс без лечения. Выраженное действие производного ПАБФ на поведение животных наблюдалось и через 2,5 ч с момента его введения, в то время как эффекты диазепамы отмечались только на протяжении 1,5 ч.

**Ключевые слова:** производное пептидамидобензофенона, диазепам, коразоловый киндлинг, плавательное, агрессивное поведение.

Стаття надійшла 20.08.2010 р.

**PECULIARITIES OF SWIMMING AND AGGRESSIVE BEHAVIOR OF KINDLING ANIMALS UNDER CONDITIONS OF NEW DERIVATIVE OF PEPTIDEAMINO BENZOPHENONES AND DIAZEPAME ADMINISTRATION**

**Pogorelaya I.V., Godlevsky L.S., Godovan V.V.**

In corazol-induced kindling animals (30,0 mg/kg, i.p. 21 injections) it was revealed reduction of the variability of swimming behavior, worsening of avoidance behavior from swimming-pool, increasing of aggression. Derivative of peptideamidobenzophenones (PABPh) at 0,15 mg/kg induced the increasing of the variability of swimming behavior upto 50,0 %, in the same time the drug of comparing diazepam (0,05 mg/kg) – only on 20,5 %. Derivative of PABPh in the dosages of 0,15 and 1,5 mg/kg increased the fighting threshold by 70,0 % and in 2,28 times fold correspondently, diazepam (0,05 mg/kg) increased the threshold of fighting's in pairs of kindled rats by 40,0 %, comparatively to untreated animals. Significant derivative of PABPh induced effects maintained during 2,5 h, while effects of diazepam disappeared in 1,5 h from the moment of drugs administration.

**Key words:** derivative of peptideamidobenzophenones, diazepam, corazol kindling, swimming, aggressive behaviors.

УДК [611.31+611.428]:611.03.85-001.18-089.843

К.В. Сельська, В.А. Діомидова, Л.А. Єрощенко, В.А. Удільєв,  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м.Київ

**ПЕРЕБУДОВА МІСЦЕВОГО ЗАХИСНОГО БАР'ЄРУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО АСЕПТИЧНОГО СТОМАТИТУ**

Асептичний гострий стоматит викликає в слизовій оболонці спинки язика щурів значні зміни, які відповідають основним етапам запального процесу і викликає підвищення кількості клітин лейкоцитарного ряду у власній пластинці. Це проявлялось підвищенням кількості тканинних базофілів (на 1-7 добу), лімфоцитів (1-2 доба), макрофагів (1-7 доба) і плазмоцитів (1-10 доба). Відновлення кількості тканинних базофілів і лімфоцитів спостерігалось на 21 добу, макрофагів і плазмоцитів – до 30 доби експерименту.

**Ключові слова:** асептичний стоматит, слизова оболонка язика, лейкоцити.

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України: "Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів", № державної реєстрації 0108U001572.*

В останні десятиріччя підвищився негативний вплив екологічно несприятливих факторів на організм і функціональну активність органів та систем людини, що веде до порушення їх морфофункціонального стану [8]. Запалення слизової оболонки ротової порожнини займають одне з провідних місць серед запальних процесів щелепно-лицьової ділянки і в тій чи іншій формі позначаються на стані місцевого захисного бар'єру слизової оболонки порожнини рота [2]. Його реактивні зміни проявляються узгодженою взаємодією судин