

**ЕФЕКТ НООТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО****ПСИХОЗУ В ЩУРІВ****ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»****(м. Дніпропетровськ)**

Дана робота є фрагментом бюджетної науково-дослідної теми «Розробка способів моделювання патологічних станів (дисліпідемія, гіпопротеїнемія, гіпер- та гіпомнезія) організму», Недерж. реєстрації 0114U4001288.

**Вступ.** Кілька останніх десятиліть у фармакологічному арсеналі засобів, які вибірково стимулюють когнітивні функції мозку, а також підвищують стійкість мозку до ушкоджувальних чинників, домінують ноотропні препарати (від грец. *noos* – мислення, розум; *troros* – прагнення) [2,3]. У цю групу включають похідні піролідину, піридоксину, оротової і феноксиуксусної кислот, антофеїна, ГАМК та її аналоги, алкалоїди ріжків, стимулятори мозкового кровообігу, речовини пептидної природи. Слід зауважити, що для більшості фармакологічних засобів ноотропна дія є лише одним з компонентів фармакодинамики. Так, багато ГАМК-ергічних препаратів, поряд з ноотропною, мають анксиолітичну, седативну, протисудомну, міорелаксуючу, антигіпоксичну та інші дії [1].

При формуванні набору препаратів для дослідження враховували декілька їхніх властивостей, у тому числі й вплив на параметри соціальної пам'яті. Було встановлено, що подібні властивості має група ноотропних препаратів пептидної природи, зокрема похідні вазопресину. За даними групи авторів [5] вазопресин і його похідні здатні покращувати процеси навчання і пам'яті, когнітивні здібності, збільшувати збереженість енграм умовно-рефлекторної та соціальної пам'яті. Сформовані на тлі дії вазопресину енграми мали більшу стійкість до впливу різних амнезуючих факторів, включаючи білок бета-амілоїду і наслідки травм мозку, що автоматично робить вкрай актуальним вивчення поєднаних впливів цих препаратів з іншими психофармакологічними групами.

За даними різних наукових джерел ноотропні препарати характеризуються відносно низькою токсичністю і не показують статистикою побічних дій [4]. Однак, маловідомі їх ефекти при сукупному впливі з психотропними препаратами інших фармакологічних груп, наприклад, сиднокарба, що застосовуються для корекції астеничних та інших гіпоемоційних станів, пов'язаних з недостатністю психофункції мозку. Особливо цікавий спектр

кардіоефектів мали похідні вазопресину при одночасному застосуванні їх із сиднокарбом, враховуючи виразну кардіотоксичність останнього при підострому його введенні в експериментальних умовах.

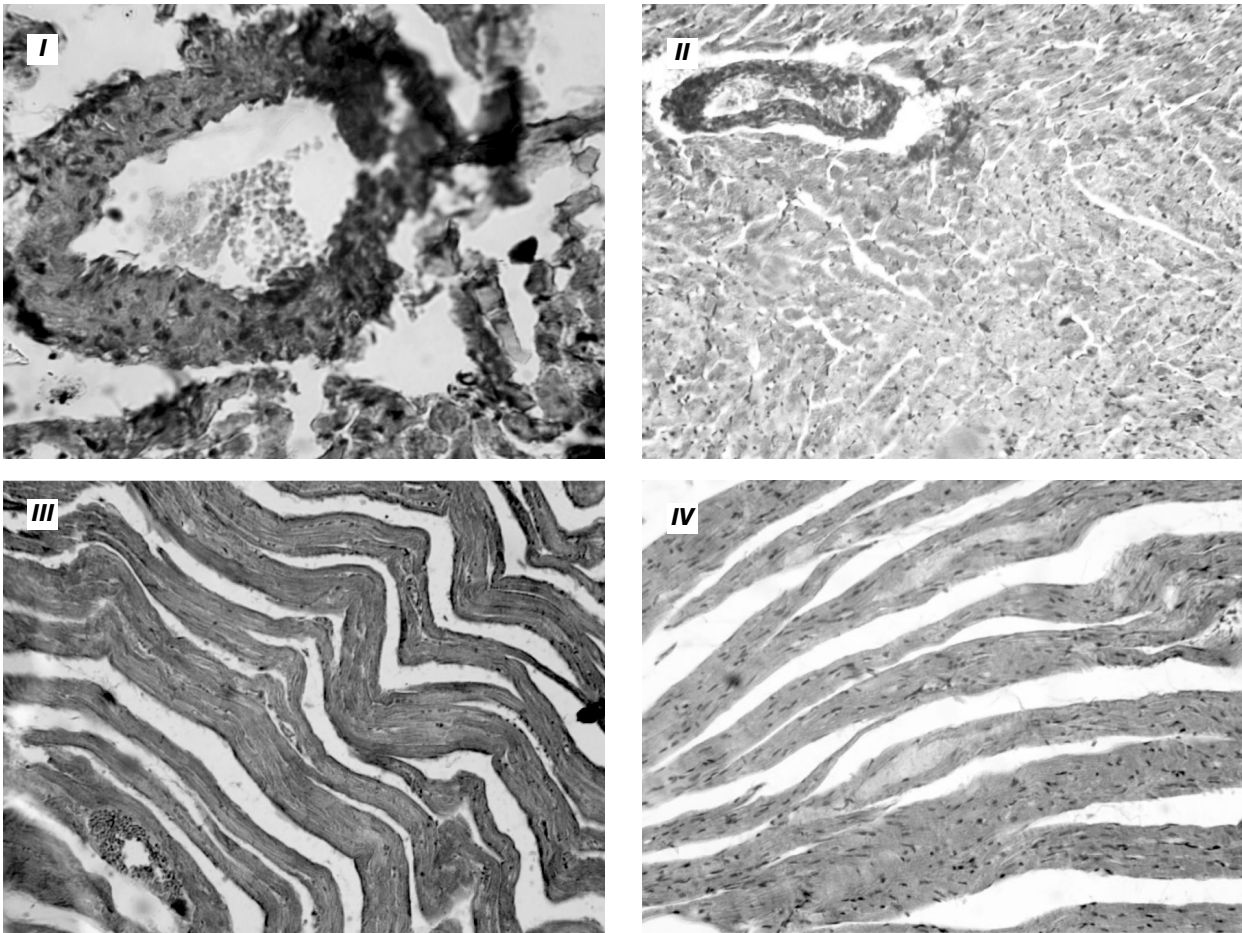
**Мета дослідження** – встановити кардіотропні ефекти пірацетаму і похідних вазопресину при поєднаному їх застосуванні з сиднокарбом в експерименті.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експериментальний психоз моделювали у щурів лінії Вістар (n=96) шляхом внутрішньошлункового введення сиднокарба в дозі 5 мг/кг 2 рази на добу протягом 14 днів. Для корекції явищ психозу внутрішньочеревно через 15-20 хвилин після останнього застосування сиднокарба вводили: пірацетам (500 мг/кг), аргінін-вазопресин (АВП) (1мкг/кг), 2-гліцин-дезгліцинамід-аргінін-вазопресин (2Г-ДГА- АВП) (20 мкг/кг). Препарати вводили в дозах, які у лабораторних тварин чинили істотний вплив на умовно-рефлекторну діяльність і пам'ять. Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин хлористого натрію в дозі 1 мл/кг. Пептиди для досліджень були надані доктором хімічних наук О. С. Папсуєвичем (Інститут органічної хімії, Латвія, Рига).

Для диференціальної діагностики змін, викликаних психотропним препаратом, і ознак кардіотропного впливу, в якості групи контролю ми використовували тварин, яким вводився тільки сиднокарб без корекції.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дія вазопресину та його похідних на судини, в тому числі коронарні, реалізується шляхом стимуляції V1-рецепторів, локалізованих на мембрані ендотеліальних і гладком'язових клітин, через вторинних посередників (інозитол-3-фосфат і кальцій-кальмодулін), і характеризується звуженням судин і підвищенням, як наслідок, системного тиску. Нульова гіпотеза, яка була сформульована на початку



**Рис. 1.** Гістопрепарат міокарда щура на 14-ту добу моделювання експериментального психозу без корекції (I) та на тлі його корекції пірацетамом (II), АВП (III), 2Г-ДГА-АВП (IV). Забарвлення гематоксилином-еозином (III, IV) та за-Малорі-Слінченко (I, II). Збільшення Ч200 (II, III, IV); Ч400 (I).

експерименту, полягала в тому, що препарати групи вазопресину нівелюють ефекти сиднокарба, введенням якого моделювали психоз. Ці ефекти, як з'ясувалося, полягають у змінах стінки коронарних судин і структур забезпечення мікроциркуляції міокарда у вигляді підвищення судинної проникності внаслідок тривалої штучної норадренергічної стимуляції, що призводить до зростання потреби серцевого м'яза в кисні та викликає рефлекторну вазодилатацію зі збільшенням їхнього діаметра і відносного об'єму коронарного русла.

Так, у контрольній групі тварин, у яких підгостре введення сиднокарба протягом 14 діб не супроводжувалося фармакологічною корекцією на різних етапах експерименту, спостерігалось посилення ступеня вираженості судинних проявів, а також ультраструктурні зміни морфології кардіоміоцитів, викликаних вторинними альтеративними процесами. Через три доби після початку введення сиднокарба спостерігали вазодилатацію в мікроциркуляторному відділі, яка, однак, не супроводжувалася морфологічними змінами ішемічного характеру. Ближче до 7-ї доби спостерігали виразне збільшення відносного об'єму капілярів, що супроводжувалося зміною ультраструктури кардіоміоцитів у вигляді накопичення

зерен глікогену в навколоядерній зоні переважної більшості скорочувальних кардіоміоцитів (різко позитивна ШИК-реакція). Крім того, мала місце негативна динаміка відносного об'єму міофібрилярного апарата, що віддзеркалювалося в зниженні ступеня оксіфілії; в цей же час міофібрили периферійних зон зберігали ступінь оксіфілії та ультраструктуру.

Через 14 діб після початку введення сиднокарба мало місце виразне розширення діаметра капілярів в деяких ділянках. При цьому зберігалася тенденція зростання дефіциту макроергів і пригнічення репараційних процесів, пов'язаних з порушенням синтезу скорочувальних білків.

В рамках експерименту були протестовані дві групи ноотропних препаратів – похідні піролідону (пірацетам) і група нейропептидів (вазопресин і його похідні). На 3-ю добу після початку моделювання психозу корекція вазотропних ефектів пірацетамом мала незначний ефект, що проявлялося у збереженні сиднокарб-індукованої вазодилатації з явищами незначного гемостазу. На 7-у добу спостерігалася позитивна динаміка параметрів, що є показниками трофічних процесів, із зменшенням діаметра дрібних судин, поліпшенням реологічних властивостей крові і відсутністю змін хромофільності кардіоміоцитів, як

це спостерігалось в групі контролю. 14-а доба експерименту характеризувалася наявністю достовірного кардіотропного ефекту пірацетама (рис. 1), який проявляється в зменшенні застійних явищ в судинах коронарного русла, зниженні ознак інтра-васального і перивасального набряку в порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

Застосування з метою корекції психотичних розладів препарату групи нейропептидів – АВП – спостерігали наступні характеристики судинно-тканинних взаємовідносин в міокарді. На 3-ю добу підгострого введення сиднокарба в міокарді щурів контрольної та експериментальної груп були присутні достовірно подібні зміни діаметра капілярів, а також судин коронарного русла. Помітні відмінності параметрів спостерігалися на 7-у добу ( $p < 0,05$  в порівнянні з попереднім терміном), які характеризувалися зниженням діаметру як капілярів, так і великих судин; явища набряку м'язової тканини мали тенденцію до зниження. Однак на 14-ту добу експериментального психозу мало місце явне посилювання явищ вазопатії, що виражалось в значній гіпергідратації і розшаруванні м'язової оболонки серця (рис. 1. III), набряку стінок судин, локальному пошкодженні ендотелію. Застосування 2Г-ДГА-АВП – препарату групи нейропептидних ноотропів – на всіх етапах експериментального психозу викликало зміни, подібні з описаними вище (рис. 1. IV).

Оцінюючи кардіотропні ефекти, що мають препарати з різних груп ноотропних засобів, широко застосовуваних для корекції судинних розладів, слід зазначити, що вазопресин і його похідні мають кардіотоксичний ефект при поєднаному їх застосуванні з психостимулювальними препаратами, що проявляється в збільшенні ступеня застійних явищ і гіпергідратації міокарда, в порівнянні з групою контролю, присутності ознак не тільки вазопатії, а й ендотеліальної альтерації. Перераховане вище не відноситься до пірацетама, який нівелював явища венозно-капілярного застою в міокарді та різних метаболічних порушень в кардіоміоцитах, пов'язаних з процесами репарації та енергосинтезу.

**Висновки.** Таким чином, найбільш виразний кардіотропний ефект в умовах експериментального сиднокарб-індукованого психозу мають ноотропні препарати групи похідних піролідону (пірацетам). Нейропептиди (вазопресин і його похідні) посилюють кардіотоксичний ефект сиднокарба у вигляді посилення венозно-капілярного застою в міокарді, а також явищах судинної недостатності та ендотеліальної альтерації.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується дослідити вплив на міокард групи нейролептичних препаратів в умовах застосування сиднокарба як препарату, що індукує психоз в експерименті.

### Література

1. Бурчинский С. Г. Анксиолитики в кардиологической практике / С. Г. Бурчинский // Медицинская газета «Здоровая Украина». – 2008. – № 11–1. – С. 30–31.
2. Воробьева О. В. Ноотропные препараты – новые возможности известных лекарств / О. В. Воробьева // Consilium Medicum (Ревматология и неврология). – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 7–11.
3. Довгун С. С. Частота применения и структура назначения ноотропных препаратов при лечении острого нарушения мозгового кровообращения / С. С. Довгун, М. А. Демидова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 23–26.
4. Ярош А. К. Современные ноотропные средства и особенности их клинической фармакологии / А. К. Ярош // Клінічна фармакологія. – 2002. – № 12. – С. 7–18.
5. Drozdov A. L. The participation of the neurospecific proteins in processes of learning and forming of conditioned reflex memory / A. L. Drozdov, V. I. Chornaya // Abstr. Conf. Univer. Curie-Sclodowska, Lublin. – 2004. – Vol. XVII, № 2. – P. 265–268.

УДК 615.065-612.174

#### ЕФЕКТ НООТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПСИХОЗУ В ЩУРІВ

Харапонова О. Б., Дроздов О. Л., Сілкина Ю. В., Альнасєр Ейад

**Резюме.** Метою дослідження було встановлення кардіотропного ефекту пірацетама і похідних вазопресину при поєднаному їх застосуванні з сиднокарбом, що вводилися в умовах експериментального сиднокарб-індукованого психозу в щурів. Експериментальний психоз моделювали шляхом внутрішньошлункового введення сиднокарба в дозі 5 мг/кг 2 рази на добу протягом 14 днів. Встановлено, що найбільш виразний кардіотропний ефект в умовах експериментального сиднокарб-індукованого психозу мають ноотропні препарати групи похідних піролідону (пірацетам). Нейропептиди (вазопресин і його похідні) надають додатковий кардіотоксичний ефект, який має місце при ізольованому застосуванні сиднокарба у вигляді веноулярно-капілярних застійних явищ у міокарді, а також явищах судинної недостатності та ендотеліальної альтерації.

**Ключові слова:** ноотропний препарат, кардіотропний ефект, сиднокарб, експериментальний психоз.

УДК 615.065-612.174

#### ЭФФЕКТ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПСИХОЗА У КРЫС

Харапонова О. Б., Дроздов А. Л., Силкина Ю. В., Альнасєр Эйад

**Резюме.** Целью исследования было установление кардиотропного эффекта пирацетама и производных вазопрессина при совместном их применении с сиднокарбом, использовавшихся в условиях экспериментального сиднокарб-индуцированного психоза у крыс. Экспериментальный психоз моделировали путем внутрижелудочного введения сиднокарба в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Установлено, что наиболее выразительный кардиотропный эффект в условиях экспериментального сиднокарб-индуцированного психоза имеют ноотропные препараты группы производных пирролидона (пирацетам). Нейропептиды (вазопрессин и его производные) предоставляют дополнительный кардиотоксический эффект, который имеет место при изолированном применении сиднокарба в виде веноулярных-капиллярных застойных явлений в миокарде, а также явлениях сосудистой недостаточности и эндотелиальной альтерации.

**Ключевые слова:** ноотропный препарат, кардиотропный эффект, сиднокарб, экспериментальный психоз.

UDC 615.065-612.174

### **Cardiotropic Effects of Nootropics In Experimental Sydnocarb-Induced Psychosis**

**Kharapona O. B., Drozdov O. L., Silkina Yu. V., Alnaser Eyad**

**Abstract.** According to various scientific sources, nootropic drugs are characterized by relatively low toxicity and have no revealing statistics of side effects. However, little known are their effects when combined with psychotropic drugs of other pharmacological groups, such as Sydnocarb, which is used to correct asthenic and other hypoemotional conditions associated with failure of brain psychical function. Especially interesting range of cardioeffects have derivatives of vasopressin when simultaneously used with sydnocarb, considering its impressive cardiotoxicity when subacutely imputed in experimental conditions.

The purpose of the study is to reveal the cardiotropic effects of piracetam and vasopressin's derivatives combined with usage of sydnocarb in experiment.

Experimental psychosis was imitated on Wistar rats (n=96) by intragastric administration of sydnocarb 5 mg / kg 2 times a day during 14 days. To correct the effects of psychosis intraperitoneally 15-20 minutes after the last application of Sydnocarb were injected: piracetam (500 mg / kg), arginine-vasopressin (AVP) (1 mkg / kg), 2-glycine-arginine-deglycineamides-vasopressin (2G-DGA- AVP) (20 mg / kg). To differentiate and diagnose changes caused by psychotropic drugs and signs of cardiotropic influence we used only sydnocarb injected animals as a control group.

In the control group of animals were observed the increase of cardiovascular manifestations as well as ultrastructural changes in the morphology of cardiomyocytes, which were caused by secondary alternative processes. Three days after the start of sydnocarb injection we observed vasodilation in microvascular department, which, however, was not accompanied by morphological changes of ischemic nature. Toward the 7th day we observed significant increase of the relative volume of capillaries. This was accompanied by changes in the ultrastructure of cardiomyocytes in the form of granular glycogen accumulation in perinuclear area of the majority of contractile cardiomyocytes. 14 days after the start of the sydnocarb injection was observed significant expansion of the diameter of capillaries in some areas. At the same time continued the increase of high-energy molecules deficit and inhibition of reparation processes associated with the violation of contractile proteins synthesis.

On the third day after the onset of psychosis imitation the correction of vazotropic effects by piracetam had little effect, which manifested itself in maintaining of sydnocarb-induced vasodilation with symptoms of minor hemostasis. On the seventh day were observed a positive dynamics of parameters, which are indicators of trophic processes, with decrease of small vessels diameter, improvement of blood rheology and no change in chromophilic cardiomyocytes, as were observed in the control group. 14th day of the experiment was characterized by the presence of significant cardiotropic effect of piracetam.

When using drugs of neuropeptides – AVP, we observed the following characteristics of vascular tissue relationships in the myocardium. On the third day of subacute sydnocarb administration in the myocardium of rats in control and experimental groups were present reliably corresponding changes in the diameter of these capillaries and coronary vessels. However, on the 14 day of experimental psychosis there was a clear aggravation of angiopathy phenomena, resulting in a large hyperhydration and stratification of heart muscular tunica, edema of the vessel walls, local endothelial damage. Application of 2G-DGA-AVP at all stages of experimental psychosis caused changes similar to those described above.

Thus, the most expressive cardiotropic effect under experimental sydnocarb-induced psychosis had nootropic drugs of pyrrolidone derivatives (piracetam). Neuropeptides (vasopressin and its derivatives) enhanced the cardiotoxic effect of sydnocarb by aggravation of capillary-venous congestion in the myocardium as well as effects of vascular insufficiency and endothelial alterations.

**Keywords:** nootropic drugs, cardiotropic effect, sidnokarb, experimental psychosis.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 18. 09. 2014 р.*