Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**Державна установа**

*«ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ»*

# КУШНІР АНАТОЛІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

##  УДК 616.891-036.1-02:612. 821.2:547.984]- 092.9

**фармакологічна корекція розладів**

 **поведінки та пам`яті в умовах формування**

**експериментального психозУ**

**14.03.05 - фармакологія**

# АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

## Київ – 2008

### Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Центральній науково-дослідній лабораторії Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, професор, **Дроздов Олексій Леонідович**, Центральна науково-дослідна лабораторія Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, завідуючий лабораторією |
| **Офіційні опоненти:** | доктор медичних наук, професор, засл. діяч науки і техніки України **Громов Леонід Олександрович,** Інститут фармакології та токсикології АМН України, завідуючий відділом нейрофармакологіїдоктор біологічних наук, ст. науковий співробітник **Літошенко Олександр Якович,** Інститут геронтології АМН України, керівник лабораторії молекулярної та клітинної біології |

Захист відбудеться “\_\_ \_\_” \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 в ДУ «Інститут фармакології та токсикології» АМН України (03680, м. Київ, вул. Е. Потьє,14)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інституту фармакології та токсикології» АМН України (03680, м. Київ, вул. Е. Потьє,14)

## Автореферат розісланий “\_ \_” \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої Вченої ради Д 26.550.01

кандидат біологічних наук І.В. Данова

**ЗАгальна ХАРАКТЕРИСТИКА роботи**

**Актуальність проблеми.**  Вивчення механізмів формування і реалізації інтегративних функцій мозку, таких, наприклад, як поведінка, емоції або пам`ять, не втрачає своєї важливості в галузях науки, присвячених дослідженню нервових процесів (А.С. Батуев, Л.В. Соколова, 2003; М.Е. Иоффе, 2003; Э.А. Костандов, 2003). Один з важливих напрямків досліджень – встановлення змін вищезазначених функцій в умовах експериментальної патології центральної нервової системи (ЦНС) (Г.Н. Крыжановский, 2002 та інш.). Останнім часом розроблені способи викликати появу у експериментальних тварин деяких з розладів нервової діяльності, таких, як стереотипічна поведінка (Н.А. Крупина, 2000; R. Rubin, 1989), стабільна агресивність, ендогенна депресія, невротичні розлади, прояви апатоабулії (В.А. Козловский, И.В. Прахье, 2006; О.Л. Дроздов, 2007; C.G. Gottfries, 1990). Розробка та створення моделей стійких розладів мозкової діяльності, вивчення змін, що відбуваються під час їхнього утворення та механізмів, на яких вони ґрунтуються є однією з актуальних проблем нейронаук (Л.О. Громов, 1992; И.П. Ашмарин, С.В. Королева, 2002), оскільки її вирішення дасть можливість прогнозувати клінічний перебіг захворювання, наприклад, у хворих на шизофренічні стани.

 Дослідження змін інтегративних функцій мозку за сформованого експериментального психозу (О.С. Кошелев, Л.М. Авраменко, 2004) вказують на появу у щурів стереотипічної поведінки, підвищення агресивності та погіршення параметрів умовно-рефлекторної пам`яті. Використання в цих умовах нейролептиків, антидепресантів або ноотропних засобів істотно змінює, порівняно з інтактними тваринами, поведінку та мнестичні реакції. За такої ситуації все ще не розв`язаним залишається питання про терміни та послідовність появи порушень поведінки і змін процесів пам`яті під час формування експериментального психозу (О.Л. Дроздов, А.М. Кушнір, 2007).

 Моделювання психотичних розладів вимагає подальшого вивчення (В.А. Козловский, И.В. Прахье, 2006) з метою з`ясування співвідношення стійкого патологічного стану (СПС) мозку та нейротоксичних ефектів, що виникають безпосередньо після застосування, наприклад, сиднокарбу.

 Відомо (С.В. Аничков, С.Д. Заугольников, В.М. Карасик, 1961; C.B. Dahl, K.G. Gotesman, 1992), що в підґрунті фармакодинаміки психомоторних стимуляторів (амфетаміну, фенаміну, сиднокарбу та інш.) лежить їх здатність збуджувати катехоламінергічні механізми, в першу чергу нервової системи. За цих обставин недостатньо визначеним залишається і вимагає розв`язання участь у виникненні змін інтегративних функцій мозку інших нейромодуляторних систем, зокрема, опіоїдних, що відіграють не тільки ключову роль у формуванні відчуття болю (J. Huidobro, E. Leong, 1995; та інш.), але і приймають участь в регуляції емоційного стану (A. Gosnell E. Morley, 1985) та поведінки ( H. Zwiers, 1981) тварин.

 Досі в необхідному обсязі не проведені комплексні дослідження термінів і послідовності появи змін показників поведінки і пам`яті у тварин при формуванні психотичних розладів та вмісту в структурах ЦНС, що відіграють вагому роль в процесах пам`яті, катехоламінів і нейроспецифічного білка S-100, а також впливу на них повторних застосувань нейролептиків, антидепресантів та блокатора опіоїдних систем налоксона.

 Таким чином, актуальною проблемою сучасної нейрофармакології є визначення механізмів порушень і змін поведінки та пам`яті під впливом психофармакологічних засобів у тварин в процесі моделювання психічних розладів. Дослідження в цьому аспекті в необхідному обсязі ще не проведені.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в Центральній науково-дослідній лабораторії Дніпропетровської державної медичної академії (ДДМА) відповідно до планів держбюджетної науково-дослідної роботи МОЗ України по темі: «Використання та встановлення критеріїв ефективності ведучих груп психотропних речовин на поведінкові, когнітивні та мнестичні процеси при психотичних станах» (№ державної реєстрації 0199 U 002121) та плану науково-дослідної роботи ДГМА на 2005-2010 р.

**Мета і завдання дослідження.** На підставі досліджень впливу психофармакологічних препаратів на процеси поведінки та пам`яті під час формування експериментального психозу обґрунтувати підходи до пошуку найбільш ефективних лікарських засобів на різних етапах його розвитку.

 Відповідно до мети були постановлені наступні основні задачи дослідження:

1. Визначити характер та послідовність появи порушень показників поведінки та змін умовно-рефлекторної пам'яті, концентрації катехоламінів та нервовоспецифічного білка S-100 в процесі моделювання експериментального психозу, викликаного сиднокарбом;

2. Встановити вплив досліджуваних лікарських засобів (нейролептиків, антидепресантів та налоксона) на зміни параметрів поведінки тварин в процесі формування психотичних розладів;

3. Вивчити характер змін умовно-рефлекторної пам'яті у щурів при повторних введеннях нейролептиків, антидепресантів і налоксону на 3, 7, 14 добу розвитку стійкого патологічного стану мозку;

4. Визначити зміни вмісту адреналіну і норадреналіну в структурах центральної нервової системи (фронтальній зоні неокортексу, смугастому тілі, медіальній частині таламусу, Варолієвому мосту та гіпокампі) при створенні експериментального психозу та при повторних застосуваннях досліджуваних лікарських засобів в ході його моделювання;

5.Оцінити вміст нервовоспецифічного білка S-100 в досліджуваних мозкових утвореннях як в процесі формування у тварин стійкого патологічного стану мозку, так і при використанні за даних умов нейролептиків, антидепресантів і налоксона.

*Об’єкт дослідження* – поведінка та процеси пам'яті при формуванні експериментального психозу (ЕП) у білих щурів лінії Вістар.

*Предмет дослідження* - лікувальна дія нейролептиків (аміназину, галоперідолу, сульпіриду), антидепресантів (меліпраміну, амітріптіліну), налоксону при формуванні психотичного еквіваленту.

*Методи дослідження*  - фармакологічні, поведінкові, біохімічні, нейрохімічні, статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В результаті досліджень вперше була встановлена послідовність появи розладів поведінки у тварин при моделюванні СПС мозку, викликаного введенням сиднокарбу. Встановлено неоднаковий характер змін процесів пам'яті у щурів в різні терміни створення ЕП. Повторні введення «типових» нейролептиків (аміназину і галоперідолу) з ранніх етапів формування психотичних розладів призводять до блокування поведінкових реакцій з втратою їхньої здатності поліпшувати показники пам'яті, що виявляється при одноразововому застосуванні в умовах сформованого сПС мозку. Використання в аналогічних умовах сульпіриду, навпаки, викликає у щурів оптимізацію умовно-рефлекторної пам'яті. Починаючи з 1 доби введення сиднокарбу, антидепресанти покращують, як поведінку, так і мнестичні реакції тварин. Налоксон, що блокує опіатні рецептори, починаючи з 7 доби моделювання психотичних розладів, істотно поліпшує показники поведінки щурів, тоді як оптимізація мнестичних реакцій на фоні його дії відзначається протягом усіх спостережень.

 В умовах формування СПС мозку первісне накопичення норадреналіну (НА) у фронтальній зоні неокортексу (ФЗН) змінюється збіднінням його депо, тоді як у гіпокампі (Гп) встановлено збільшення концентрації даного нейромедиатора і нервовоспецифічного білка (НСБ) S-100. Поліпшенню показників пам'яті, що спостерігалося під впливом сульпіриду та амітріптіліну на 14 добу моделювання психотичних розладів, відповідало накопичення норадреналіну у ФЗН, а налоксон, крім цього, призводив до зростання цього нейромедиатора також у медіальній частині таламусу (МТ) та гіпокампі.

 Вперше показано, що блокада опіоїдних рецепторів налоксоном за підгострого введення психостимулятора сиднокарбу, котрий вирізняється адреноміметичною активністю, починаючи з 7 доби моделювання психотичних розладів істотно зменшує порушення поведінки тварин.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота є теоретичним дослідженням, що розширює сучасні уявлення про динаміку появи порушень поведінки та змін процесів пам'яті під час моделювання психотичних розладів. Отримані результати присвячені визначенню взаємозв`язків між поведінковими та мнестичними показниками при формуванні ЕП і при використанні в цих умовах нейролептиків, антидепресантів, налоксону. Проведені дослідження експериментально обґрунтовують доцільність застосування різних психофармакологічних засобів під час формування СПС та можуть бути використані для оптимізації фармакологічної корекції перебігу психопатологічних порушень в клінічній практиці.

 Отримані результати впроваджені в навчальний процес кафедр нормальної фізіології та патологічної фізіології Дніпропетровської державної медичної академії, кафедри патологічної фізіології та кафедри загальної фармакології Запорізького державного медичного університету, для підвищення рівня якості клінічного обстеження хворих у Вінницькій обласній психіатричній лікарні № 2, Волинській обласній психіатричній лікарні № 2, Київській міській психоневрологічній лікарні № 3, Кримській республіканській клінічній психіатричній лікарні № 1, Сумській обласній психіатричній лікарні № 1. За матеріалами досліджень отримані декларативні патенти України №№ 60223 А, 60224 А.

**Особистий внесок здобувача.** Представлені в роботі матеріали є особистими дослідженнями автора. Визначені напрямки досліджень, сформульована мета та задачі роботи. Дисертант самостійно провів експерименти, аналіз літературних даних, статистичну обробку та аналіз результатів, розробив основні положення та сформулював висновки дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були оприлюдненні та обговорені на: Міжнародній конференції «Сучасні інформаційні та енергозберігаючі технології життєзабезпечення людини» (м. Дніпропетровськ, 2003), I Всеукраїнській науковій конференції «Карповські читання» (м. Дніпропетровськ, 2005), Міжнародній конференції «актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики» (м. Запоріжжя, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 4 статті у спеціалізованих фахових виданнях, затверджених ВАК України, отримано 2 декларативних патенти, опубліковано 2 науково-методичних посібників для лікарів, 3 тез - у збірниках наукових праць.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділу особистих спостережень, обговорення результатів досліджень та висновків. Робота проілюстрована 20таблицями, 33 рисунками. Список використаної літератури включає 271 найменування, із яких 150- зарубіжних джерел.

####  Основний зміст роботи

**Матеріали та методи досліджень.** Дослідження проведені на 518 білих статевозрілих щурах лінії Вістар, масою 180,0-230,0 г. Модель стійкого патологічного стану головного мозку у щурів створювали шляхом внутрішньошлункового введення сиднокарбу в дозі 5 мг/кг 2 рази на день протягом 14 діб. Показники, що вивчались у тварин, тестували через 30 хв після останнього введення сиднокарбу. Для вивчення фармакологічної активності в умовах СПС, викликаного сиднокарбом, використовували наступні психофармакологічні засоби: аміназин - 5 мг/кг, галоперідол - 0,25 мг/кг, сульпірид - 100 мг/кг, меліпрамін та амітріптілін - по 2,5 мг/кг, налоксон – по 2 мг/кг. Препарати вводили в дозах, що у лабораторних тварин істотно впливали на умовно-рефлекторну діяльність та пам'ять (В.В. Гацура, А.С. Саратиков, 1977; И.П. Западнюк, 1983; Ю.С. Бородкин, В.А. Крауз, 1978; А.Л. Дроздов, Г.В. Дзяк, О.С. Кошелев, 2002). Досліджувані лікарські засоби (аміназин, галоперідол, меліпрамін, амітріптілін, налоксон) вводили внутрішньочеревно, а сульпірид - внутрішньошлунково через 15-20 хвилин після останнього використання сиднокарба. Тваринам контрольної групи в кількості 1 мл/кг маси вводили ізотонічний розчин хлористого натрію. Поведінкові та нейрохімічні показники визначали через 40 хв після застосування ЛР. Зміни показників поведінки щурів на фоні дії психофармакологічних засобів при формування ЕП визначали в установці «відкрите поле» (Я. Буреш та ін., 1991). Зміни пам'яті вивчали за умовною активно-захисною реакцією. Формування умовної реакції активного уникнення (УРАУ) проводили в У-подібному лабіринті з електрифікованою підлогою (Р.И. Кругликов, 1981). Для визначення агресивності у пари щурів вимірювали поріг електрошкіряного больового подразника (у вольтах) (ПРА), за якого розвивалися вокалізація, а потім бійки та сутички (Я. Буреш та ін., 1991). Вивчення механізмів дії досліджуваних груп нейротропних засобів, проводили шляхом визначення концентрації катехоламінів флюориметричним методом (В.В. Меншиков, 1987) та НСБ S-100 за імуноферментною методикою (А.Л. Дроздов, В.І. Чорна, 1998) в структурах головного мозку експериментальних тварин. Мозкові утворення, що були обрані для вивчення, за даними нейрофізіологічних (Ю.С. Бородкин, Ю.В. Зайцев, 1982) та рядом нейрохімічних показників (В.А. Крауз, А.Л. Дроздов, 1997), беруть активну участь у перебігу мнестичних реакцій. Для дослідження були обрані наступні мозкові утворення: фронтальна зона неокортексу (ФК), смугасте тіло (СТ), медіальний таламус (МТ), Варолієв міст (ВМ) та гіпокамп (Гп). Статистичну обробку результатів проводили: для кількісних показників з урахуванням t-критерія Стьюдента (Н.А. Плохинский, 1970), для якісних - шляхом співставлення радіан показників (В.И. Колодяжный, А.К. Белоус, 1980).

# Результати досліджень ТА їх обговорення

**1. Показники стійкого патологічного стану мозку при його моделюванні.** Проведені дослідження показали, що двотижневе введення сиднокарбу призводить до розвитку у щурів СПС мозку, що виявляється в істотних змінах поведінки та процесів пам'яті, а також вмісту адреналіну (Ад), норадреналіну (НА) та НСБ S-100β в досліджуваних структурах ЦНС. Застосування сиднокарбу призводило до появи стереотипічних форм поведінки, підвищення рухливості та агресивності, а також до зниження тривоги тварин, що спостерігалися з початку введення психостимулятора та наростаючих паралельно тривалості його застосування. Подібні зміни добре узгоджуються з даними літератури, що описують поведінкові прояви нейротоксичних ефектів таких психомоторних стимуляторів, як фенамін або амфетамін (С.В. Аничков, С.Д. Заугольников, В.М. Карасик, 1961; C.B. Dahl, K.G. Gotesman, 1992) або дофаміноміметика апоморфіну (К.С. Раевский, 1982). Як і за підгострого введення амфетаміну (P.J. Bushnell, 1986), в наших спостереженнях зрушення локомоторної активності та поява стереотипії спостерігалася вже після перших застосувань сиднокарбу. Разом з тим, нашу увагу привернув той факт, коли починаючи з 7 доби використання сиднокарбу зростає кількість обстежених «помилкових» нірок, як прояв прагнення сховатися в темряві, що безумовно-рефлекторно закодовано у гризунів в якості безпечної та життєвонеобхідної умови (Б.Л. Астауров та ін., 1975). Цей факт, за часом розвитку, збігається з описаною у літературі (N.J. Leith, 1982) появою «постстереотипічного» збільшення рухливості, що спостерігається при використанні амфетаміну. Однією з особливостей поведінки тварин, з`ясованого при моделюванні ЕП, є здатність неспецифічного індиферентного подразника, яким є ін'єкція ізотонічного розчину хлористого натрію, впливати на їхню рухливість. Введення фізіологічного розчину натрію хлориду через 40 хвилин після застосування сиднокарбу (Рис. 1) на 3 і 7 добу істотно збільшувало рухливість щурів, тоді як на 14 добу, навпаки, спостерігалося зниження приросту рухливості тварин після використання сиднокарба. Подібні факти добре узгоджуються зі змінами латентного гальмування, встановленими (L. Weiner, 1981; P.R. Solomon, 1982) при підгострому введенні амфетаміну, здатного загострювати реакцію гризунів на сторонні незначущі

**Рис. 1. Зміни горизонтальної рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» при моделюванні експериментального психозу .**

\*- р < 0,05 у порівнянні з вихідними показниками.

**Таблиця 1**

**Зміни навченості тварин**

**УРАУ в процесі моделювання**

**психотичних розладів (% реакцій)**

|  |  |
| --- | --- |
| Серії досліджень (кількість визначень) | Терміни моделювання СПС мозку, доба |
| 1  | 3  | 7  | 14  |
| Контроль (240; 240; 240; 180) | 8,0 | 18,0 | 44,6 | 59,4 |
| До введення сиднокарбу (300; 60; 60; 50) | 7,7 | 90,3\* | 67,0 | 92,0\* |
| Після введення сиднокарбу (180; 60; 60; 40) | 21,1 | 28,3\*\* | 66,8 | 55,0\*\* |

**Примітки:**\* - р<0,05 у порівнянні з контролем;

 \*\*- р<0,05 у порівнянні з показниками до введення сиднокарбу.

подразники. Приходимо до висновку, що під час формування ЕП, до 7 доби загострюється сприйняття тваринами вказаного індиферентного подразника, тоді як на 14 добу – його аверсивне значення знижується.

Неоднозначними були зміни процесів умовно-рефлекторної пам'яті, що спостерігалися в процесі моделювання ЕП шляхом підгострого введення сиднокарбу (Таблиця 1).

Перше застосування сиднокарбу призводило, за нашими спостереженнями, до поліпшення виконання щурами активно-оборонної навички, що проявлялося в істотному скороченні латентного періоду УРАУ. Ці результати збігаються з даними літератури про стимуляцію мнестичних реакцій при однократному застосуванні адрено- (В.А. Крауз, А.Л. Дроздов, 1997), дофаміноміметичних засобів (С.І. Хмель, О.С. Кошелев, 1998) або психомоторних стимуляторів : амфетаміну, фенаміну (H.K. West Charles, 1986) або сиднокарбу (О.Л. Дроздов, Г.Г. Зубковська, 2007) .

Починаючи з 3 доби спостережень відзначається наростаюча відмінність між виконанням УРАУ до та після введення сиднокарбу. Це розходження можна охарактеризувати як прискорене формування умовної активно-оборонної навички в 1-3 добу та збільшення нейротоксичних ефектів, що спостерігаються після застосування досліджуваного психостимулятора. Виконання УРАУ щурами на 3, 7 та 14 добу моделювання ЕП до введення сиднокарбу, за величиною ЛП УРАу, ЛП УРА позбавлення і долею помилок відповідало контрольним показникам, а за часом переміщення в освітлений відсік, особливо на 14 день спостережень, істотно їх перевершувало. Тобто, на 14 добу експерименту УРАУ у контрольних тварин відповідало етапу переходу реакцій активного рятування від дії ноцицептивного подразника до реакцій активного позбавлення, тоді як у піддослідних тварин процес формування УРАУ був практично закінчений. Підтвердженням цього можуть служити зміни навченості щурів. Як видно з таблиці 1, на 14 добу моделювання психотичних розладів навченість піддослідних тварин значно перевищувала контрольні показники, а використання в цей день сиднокарбу різко зменшувало цей параметр, що, напевно, є проявом його нейротоксичного ефекту (Рис.2).

Зміни рівня адреналіну (Ад), в умовах моделювання СПС мозку характеризувалися накопиченням його у ФЗН на 3 і 7 добу експерименту при різкому зниженні вмісту гормону в тканині ВМ на протязі всього спостереження. Звертає на себе увагу те, що погіршенню відтворення УРАУ після введення сиднокарбу на 14 день спостережень відповідає зменшення концентрації Ад у фронтальній корі.

Особливо цікавими були зміни концентрації НА в досліджуваних структурах ЦНС (Рис.3). В умовах підгострого введення сиднокарбу, наприклад, на 3 добу експерименту накопичення даного нейромедіатора у ФЗН досягало збільшення 5,4 раза. Це узгоджується з даними літератури  про різке збільшення синтезу біогенних моноамінів (зокрема дофаміну) у синаптосомах СТ щурів на фоні дії амфетаміну (C.B. Dahl, K.J. Gotesman, 1992).

 **Рис.2. Зміни навченості тварин УРАУ формування пам'яті на фоні дії сиднокарбу.**

\* - р<0,05 у порівнянні з контролем.

**Рис. 3. Зміни концентрації норадреналіна в структурах головного мозку при моделюванні «експериментального психозу».**

 **\*** - р< 0,05 у порівнянні з контролем.

 Для МТ і СТ протягом 14 діб формування стійкого патологічного стану мозку було характерним стабільне збільшення рівня НА, тоді як у Гп воно розвивалося тільки перед завершенням експерименту. У ФЗН, де відзначалося різке накопичення медіатора на 3 день використання сиднокарбу, воно зменшувалося на 7 добу та спостерігалося спустошення пула НА наприкінці спостережень.

При вивченні змін концентрації НСБ S-100 у мозкових утвореннях, було визначено їхнє збільшення у ФЗН і СТ протягом усього експерименту, тоді як у тканині МТ і ВМ відзначалося її зростання на 3 і 7 добу зі зниженням на 14 день спостережень. У Гп, навпаки, накопичення НСБ S-100 починалося на 7 добу і досягало максимуму на 14 добу введення сиднокарбу.

Таким чином, аналізуючи зміни рівня Ад, НА та НСБ S-100 у структурах головного мозку, можливо дійти висновку про механізми, що лежать в основі погіршення виконання УРАУ щурами після введення сиднокарба на 14 добу моделювання ЕП. Цим проявам нейротоксичної дії сиднокарбу відповідало: зменшення вмісту НА у ФК, а також Ад і білка S-100 у ВМ, тобто, у мозкових утвореннях, підвищення функціональної активності яких, поліпшує процеси пам'яті (Ю.С. Бородкин, В.А. Крауз, 1978; В.А. Крауз, А.Л. Дроздов, 1997). У Гп, збудження якого погіршує мнестичні реакції (О.С. Виноградова, 1975; О.С. Кошелев, 2003), навпаки, спостерігається накопичення НА і НСБ S-100.

**2.Вплив психофармакологічних засобів на показники поведінки і пам`яті тварин.** Введення нейролептиків у процесі моделювання психотичних розладів, у цілому, викликало зменшення рухливості та агресивності щурів. На 3 добу спостережень здатність підвищувати ПРА була більшою у аміназину і сульпіриду, тоді як на завершальному етапі спостережень – у галоперідолу. Однак, на відміну від однократного використання даних ЛР в умовах сформованого ЕП, введення сульпіриду до завершення підгострого застосування сиднокарбу, так як у «типових» нейролептиків, призводило до зниження рухливості та агресивності тварин , але на 7 добу формування психозу збільшувало у щурів тривалість грумингу, а на 14 – зменшувало кількість болюсів дефекації.

Нейролептики на всіх етапах формування ЕП сповільнювали виконання УРАУ, причому дане погіршення було менш вираженим на 7, чим на 3, і, особливо, 14 добу спостережень. Сульпірид, навпаки, на ранніх етапах не впливав, а наприкінці спостережень поліпшував показники пам'яті у щурів. Ці зміни істотно відрізняються від ефектів, що спостерігаються при однократному використанні даних ЛЗ в умовах сформованого, шляхом двотижневого введення сиднокарбу, «психотичного» еквівалента. Було визначено (О.Л. Дроздов, Г.Г. Зубковська, 2004), що за цих умов галоперідол втрачав гальмуючий вплив на перебіг УРАУ, аміназин поліпшував, а сульпірид починав істотно погіршувати умовну активно-захисну реакцію.

Погіршення у тварин показників вищої нервової діяльності, зокрема пам'яті, на фоні дії нейролептиків, наприклад, галоперідолу досить широко висвітлені в літературі (В.Н. Коваленко, А.П. Викторов, 2002). Істотною відмінністю, встановленою (Г.Г.Зубковська, 2005) при використанні аміназину, галоперідолу та дроперідолу в умовах ЕП, викликаного введенням сиднокарбу, була втрата цього ефекту, або навіть, зміна його на протилежний.

Спостереження показали, що застосування нейролептиків, починаючи з початкових етапів введення сиднокарбу, не тільки блокують зміни поведінки, але й зберігають до завершення спостережень здатність погіршувати показники виконання УРАУ у щурів. Такий вплив «типових» нейролептиків на мнестичні реакції у тварин з ЕП, ймовірно, свідчить про відсутність, за такого способу застосування препаратів, розходжень у їхньому впливі на поведінку та пам'ять, що спостерігається в умовах однократного введення ЛЗ при сформованому СПС мозку.

Антидепресанти (меліпрамин, амітріптілин) по різному впливали на показники поведінки тварин у процесі формування стійкого патологічного стану мозку. Меліпрамін на 3 добу моделювання психозу знижував тривожність і підвищував безумовно-рефлекторну активність щурів. На кінець спостережень даний антидепресант ці ефекти втрачав, але починав зменшувати рухливість тварин.

Амітріптілін на 3 день також збільшував кількість обстежених “помилкових” нірок і знижував горизонтальну рухову активність. На 14 день формування ЕП цей антидепресант стимулював дослідницьку активність і пригнічував безумовно-рефлекторну поведінку тварин. На відміну від меліпраміну, амітріптілін протягом усього спостереження зменшував агресивність щурів.

Повторні введення досліджуваних антидепресантів істотно впливали на показники пам`яті у щурів , що проявлялося у погіршенні показників УРАУ на 3 добу спостережень (менш виражені ніж при застосуванні нейролептиків), яке на 14 день змінювалося їхнім поліпшенням. Оптимізація відтворення умовної активно-оборонної навички виявлялася в зникненні у щурів реакцій активного рятування і скороченні часу переміщення в освітлений рукав лабіринту.

Таким чином, повторні введення антидепресантів змінюють (як і за однократного використання в умовах сформованого СПС мозку) свій негативний (на початку) вплив на мнестичні реакції на позитивний (наприкінці експерименту). Для амітріптиліну відмінною рисою було те, що такі зрушення показників пам'яті сполучалися з підвищенням дослідницької активності та зменшенням агресивності щурів. Подібні зміни можуть бути пов'язані з наявністю в даного лікарського засобу седативних властивостей (О.П. Вікторов, 2004).

**3. Зміни вивчаємих нейрохімічних показників при застосуванні психофармакологічних засобів в умовах моделювання стійкого патологічного стану мозку.**  Використання аміназину протягом 14 днів спостережень показали, що рівень Ад в підкоркових структурах ЦНС був істотно вищий, а у ФЗН – нижчий від контрольних показників. Застосування галоперідолу викликало підвищення концентрації Ад в тканині СТ, МТ, ВМ і Гп щурів протягом усього експерименту, тоді як у фронтальній корі зміни носили фазовий характер. Істотне зменшення після ін'єкції галоперідолу вмісту даного катехоламіну у ФК на 3 добу формування психотичних розладів змінювалося достовірним збільшенням показника на 7 і 14 день спостережень. Сульпірид на протязі експерименту призводив до підвищення вмісту адреналіну у всіх мозкових утвореннях, що вивчалися. Однак, якщо на 3 добу моделювання психотичних розладів у ВМ накопичення адреналіну було найменшим, то з 7 доби воно набуває більш істотну виразність.

Повторні введення нейролептиків у ході формування СПС мозку істотно змінювали вміст норадреналіну в тканині ФЗН. На 3 і 7 добу формування ЕП аміназин і сульпірид зменшують цей показник. Галоперідол на 7 добу дослідів, навпаки, приводить до істотного збільшення цього параметру. На 14 добу введення сиднокарбу, коли у ФК виснажується депо норадреналіну, всі досліджувані нейролептики призводять до зростання його концентрації в цьому мозковому утворенні.

Не менш істотні зміни вмісту НСБ S-100 були встановлені в мозкових утвореннях в процесі моделювання СПС при введеннях нейролептиків. Аміназин та сульпірид призводять до зменшення рівня НСБ S-100 у ФК, СТ, ВМ і МТ при накопиченні його в Гп, але на 3 добу, знижують цей показник у всіх досліджуваних структурах ЦНС. На сьому добу спостережень підвищують концентрацію S-100 у МТ і ВМ при збіднінні цього білка у Гп і СТ на 14 добу моделювання СПС мозку. Повторні використання на 14 добу моделювання ЕП галоперідолу призводили до істотного підвищення рівня білка S-100 у фронтальній зоні неокортексу.

 Повторні введення амітріптіліну в перші 7 діб моделювання експериментального психозу істотно зменшували концентрацію адреналіну у ФК і СТ, тоді як на кінець спостережень досліджуваний параметр у цих структурах ЦНС, навпаки, підвищувався. Меліпрамін і амітріптілін на початкових етапах формування СПС підвищували вміст НСБ S-100 у досліджуваних мозкових утвореннях, на 7 добу цей вплив був менш вираженим, а на 14 день меліпрамін збільшував, а амітріптілін значно зменшував концентрацію білка S-100 у ФЗН.

Використання налоксону, починаючи з 7 доби формування психозу і до завершення спостережень, призводило до істотного зменшення рухливості, без вирогідного впливу на тривожність, агресивність та безумовно-рефлекторну поведінку тварин. Налоксон суттєво поліпшував виконання УРАУ на 3 добу моделювання ЕП, що проявлялося в скороченні ЛП УРА позбавлення, часу переміщення в безпечний рукав лабіринту і частки помилкових відповідей, на 7 – у зменшенні ЛП УРАУ, часу переходу в освітлений рукав та числа реакцій активного уникнення, тоді як на 14 добу – тільки в достовірному зниженні кількості підкріплень. Такі зміни, можливо, обумовлені виникаючим, починаючи з 7 дня спостережень, стійким зменшенням рухливості тварин.

 Налоксон в процесі формування психотичних розладів призводив до накопичення адреналіну в підкоркових мозкових утвореннях при зменшенні його рівня у фронтальній зоні неокортексу. Даний лікарськиий засіб на 3 день моделювання психозу призводив до накопичення НА в смугастому тілі і Варолієвому мості при збіднінні депо цього нейромедіатора в МТ і, особливо, у фронтальній зоні неокортексу. Помітним ефектом у впливі налоксону на цей параметр на 7 добу спостережень було його істотне, при зпівставленні із впливом сиднокарбу, зниження в тканині Гп. До завершення спостережень, на 14 добу введення сиднокарбу, накопичення норадреналіну в медіальному таламусі, гіпокампі і фронтальній корі заміняло попереднє збідніння пула нейромедіатора.

**Таблиця 2**

**Вплив психотропних засобів на концентрацію білка S–100β (нг/г тканини) в структурах головного мозку на 3 добу формування експериментального психозу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Серії спостережень ( n - к-сть тварин) | Стат. показники  |  ФЗН | СТ | МТ | ВМ | Гп |
| Контроль ( n = 6) | M | 14,91 | 35,96 | 30,93 | 39,69 | 110,72 |
|  | +m | 2,1 | 4,71 | 4,2 | 2,09 | 19,47 |
| Введення сиднокарбу ( n = 6) | M | 394,43 | 437,48 | 296,16 | 308,01 | 151,02  |
|  | +m | 13,76 | 16,83 | 18,81 | 13,56 | 12,47 |
| Аміназин5 мг/кг | M | 270,89\*  | 365,92\*  | 57,61\*  | 69,89\*  | 338,83\*  |
| (n=6) | +m | 49,75 | 3,33 | 4,3 | 4,0 | 17,06 |
| Галоперідол0,25 мг/кг | M | 197,2\*  | 344,26\*  | 428,74\*  | 413,46\*  | 40,34\*  |
| (n=6) | +m | 31,43 | 6,87 | 12,28 | 13,63 | 6,51 |
| Сульпірид100 мг/кг | M | 312,54\*  | 259,17\*  | 191,87\*  | 168,46\*  | 195,29\*  |
| (n=6) | +m | 12,75 | 13,45 | 10,92 | 4,83 | 11,76 |
| Меліпрамін2,5 мг/кг | M | 286,66\*  | 200,3\*  | 223,17\*  | 187,58\*  | 208,73\*  |
| (n=6) | +m | 3,96 | 11,98 | 9,47 | 11,96 | 12,53 |
| Амітріптілін2,5 мг/кг | M | 230,0\*  | 288,2\*  | 205,22\*  | 168,3\*  | 237,01\*  |
| (n=6) | +m | 4,97 | 6,66 | 12,98 | 12,61 | 6,61 |
| Налоксон 2 мг/кг | M | 340,74 | 92,08\*  | 219,02 | 100,32\*  | 461,07\*  |
| (n=6) | +m | 20,51 | 9,00 | 36,18 | 3,86 | 15,83 |

**Примітка:**  \* - р< 0,05 в порівнянні з впливом тридобового введення сиднокарбу.

 При повторних введеннях налоксону відбувалося зменшення вмісту білка S-100 в тканині ВМ і СТ на 3 день експерименту, збідніння його депо в усіх досліджуваних структурах ЦНС на 7 добу, яке до кінця спостережень змінювалося істотним збільшенням рівня даного НСБ у підкоркових мозкових утвореннях, що вивчалися.

 Таким чином, застосування налоксону, блокуючого опіоїдні рецептори в умовах моделювання ЕП, призводить до зменшення рухливості щурів, починаючи з 7 дня спостережень, поліпшення показників умовно-рефлекторної пам'яті, починаючи із самого початку моделювання СПС мозку, і втрати, в ході експерименту, оптимізуючого впливу на часові показники УРАУ, що, можливо, зумовлено зниженням рухливості тварин. Таким змінам мнестичних реакцій відповідало накопичення під впливом налоксону (на 14 добу введення сиднокарбу) НА в медіальній частині таламусу, гіпокампі і фронтальній корі, що замінило попереднє збідніння депо нейромедиатора.

 В результаті проведених досліджень були встановлені зміни інтегративних функцій мозку при моделюванні ЕП на 3, 7 та 14 добу спостережень: у щурів спостерігалась стереотипічна поведінка, підвищення агресивності та погіршення параметрів умовно-рефлекторної пам`яті. Використання в цих умовах „типових” та „атипових” нейролептиків, антидепресантів та налоксону істотно змінювало, порівняно з інтактними тваринами, свій вплив на поведінку та мнестичні реакції, параметри нейрохімічних показників та концентрацію нейроспецифічного білка S-100, що може бути об`єктивним критерієм визначення ефективності лікування хворих на розлади психіки.

**ВИСНОВКИ**

В дисертаційній роботі встановлена доцільність вибору та застосування психотропних лікарських засобів на 3,7 і 14 доби моделювання експериментального психозу, шляхом щоденного введення похідного фенілсідноніміна – сиднокарбу, що проявлялося в змінах поведінки та пам`яті, нейрохімічних зрушеннях концентрації адреналіну, норадреналіну, НСБ S-100 в структурах ЦНС. Визначені за цих умов фармакологічні ефекти нейролептиків, антидепресантів та агоніста опіоїдних рецепторів – налоксона, в клінічній практиці можуть застосуватися для контролю за ефективністю лікування та прогнозування перебігу нападів у хворих на шизофренію.

1. У процесі моделювання психотичних розладів у білих щурів шляхом введення сиднокарбу протягом 14 діб в дозі 5 мг/кг, з першого використання з'являються стереотипічні форми поведінки, підвищення рухливості (на 31%, 35% та 95% на 3, 7 та 14 дні відповідно) та агресивності, а також зменшення тривожності тварин, що зростають паралельно тривалості застосування психостимулятора. Починаючи з 7 доби спостережень збільшується безумовно-рефлекторна активність, а на 14 день експерименту зменшується реакція гризунів на вплив малозначимих подразників.
2. На 3 добу формування експериментального психозу відбувається прискорене формування умовної активно-захисної навички, коли навченість тварин досягала 90,3%, а після 3 доби спостережень безпосередньо після введення сиднокарбу спостерігалось погіршення показників УРАУ. Таким змінам відтворення умовної активно-оборонної навички на 14 добу моделювання психотичних розладів відповідало вірогідне зменшення вмісту норадреналіну у ФК з 12,9 до 1,3 нг/г, а адреналіну і білка S-100 (з 14, 9 до 3,12 нг/г) у Варолієвому мості , тоді як у гіпокампі, навпаки, відзначається накопичення норадреналіну і білка S-100 (з 92, 8 до 128,8 нг/г та з 110,7 до 781, 1 нг/г, відповідно).
3. Нейролептики (аміназин, галоперідол, сульпірид) при повторних введеннях у процесі моделювання психотичних розладів суттєво знижують рухову активність і агресивність щурів. При такій схемі використання, на відміну від одноразового застосування при сформованому СПС мозку, зберігається здатність “типових” нейролептиків уповільнювати виконання тваринами активно-захисної реакції. За цих умов спостерігається накопичення адреналіну (на 39,2%) в досліджуваних підкоркових мозкових утвореннях, тоді як збідніння депо норадреналіну у ФЗН після введення “типових” нейролептиків, що спостерігається на 3 добу моделювання психотичних розладів, змінюється підвищенням рівня нейромедіатора з 1,34 до 34,69 нг/г (р< 0,05 ) на 14 день спостережень.
4. Повторні введення сульпіриду (у дозі 100 мг/кг) в більшому ступені, у порівнянні з “типовими” нейролептиками, зменшують появу тривожності та страху у тварин на 7-14 добу спостережень і поліпшують досліджувані показники пам'яті. Таким змінам УРАУ, що спостерігаються на 14 добу формування експериментального психозу, відповідає накопичення норадреналіну у фронтальній корі, а адреналіну та білка S-100 у Варолієвому мості, тоді як вміст НСБ S-100 у тканині гіпокампу (на 60,4%) і смугастого тіла (на 33,2%), навпаки, вірогідно знижується .
5. Антидепресанти (меліпрамін та амітріптілін) при повторних введеннях на 3 добу моделювання психотичних розладів підвищують безумовно-рефлекторну активність тварин. На 14 добу формування експериментального психозу меліпрамін зменшує рухливість, а амітріптілін – стимулює дослідницьку і пригнічує безумовно-рефлекторну поведінку щурів. Амітріптілін, на відміну від меліпраміну, протягом моделювання психотичних розладів знижує агресивність тварин. На відміну від нейролептиків, антидепресанти змінюють свій негативний (на початку формування СПС мозку) на позитивний (з 7 доби експерименту) вплив на умовно-рефлекторну пам'ять. Такому поліпшенню мнестичних процесів після введення меліпраміну відповідало накопичення білка S-100 у фронтальній зоні неокортекса, а для амітріптіліну - підвищення вмісту норадреналіну (на 85,4%, р< 0,05).
6. Блокатор опіоїдних рецепторів налоксон, починаючи з 7 доби формування експериментального психозу, зменшує рухливість щурів. Цей засіб поліпшує показники пам'яті протягом усього експерименту та втрачає паралельно зі зниженням рухової активності, позитивний вплив на часові параметри УРАУ. При цьому відбувалось істотне накопичення (на 14 добу введення сиднокарбу) норадреналіну в медіальному таламусі, гіпокампі і фронтальній корі (з 12,2 нг/г до 98,3нг/г, р< 0,05).
7. Результати доказують, що в дебюті шизофренічного психозу та в розпалі захворювання слід застосовувати „типові” нейролептики (аміназин, галоперідол), тоді як на прикінцевих етапах хвороби найбільш оптимально використовувати сульпірид, антидепресанти ( меліпрамін, амітріптілін) та налоксон.

 **Список опублікованих автором праць**

1. О.Л. Дроздов, Г.Г. Зубковська, А.М. Кушнір. Зміни поведінки тварин у процесі формування експериментального психозу // Архів психіатрії. - 2005. - Т.11. - №1 (40). - С. 80-83.

(Особистий внесок здобувача: проведення виділення досліджуваних структур головного мозку, проведення експериментів, виконання аналізу результатів дослідження).

1. О.Л. Дроздов, А.М. Кушнір. Зміни умовної активно – оборонної навички у щурів в процесі розвитку психотичних розладів // Запорізський медичний журнал. - 2006. - № 1. - Т.34. - С. 51-54.

(Особистий внесок здобувача: дисертантом самостійно виконані дослідження з вивчення змін рівня нейрохімічних показників під впливом досліджуємих речовин, проведено аналіз результатів досліджень, написано розділи статті: результати дослідження, обговорення результатів дослідження).

1. О.Л. Дроздов, А.М. Кушнір, О.С. Кошелев, В.І. Чорна. Зміни вмісту нейроспецифічного білка S-100 ß під впливом нейролептиків в умовах моделювання психотичних розладів // Медичні перспективи. – 2006. - Т.7. - №1. - С. 26-28.

(Особистий внесок здобувача: дисертантом самостійно проведено аналіз результатів досліджень, написано розділи статті: результати дослідження, висновки).

1. О.Л. Дроздов, А.М. Кушнір, В.І. Чорна, О.С. Кошелев. Вплив налоксону на динаміку вмісту нейроспецифічного білка S-100 ß за умов стійкого патологічного стану мозку щурів // Вісник проблем біології і медицини. - 2007. - Вип.3. - С. 62-65.

 (Особистий внесок здобувача: дисертантом самостійно виявлена актуальність написання статті, проведено аналіз досліджень, написано розділи статті: введення, результати дослідження, висновки).

1. О.Л. Дроздов, А.М. Кушнір, О.С. Макарчук. Спосіб формування еквівалента психотичного стану тварин / Патент України № 60224 А від 15.09.2003. - Бюл.№9. - С. 2.
2. О.Л. Дроздов, В.О. Козлов, А.М. Кушнір. Спосіб моделювання порушення пам'яті, переважно гіпермнезії, у тварин / Патент України № 60223 А від 15.09.2003. - Бюл. №9. - С. 2.
3. Анатомія пам'яті: Атлас схем і рисунків провідних шляхів і структур нервової системи, що беруть участь в процесах пам'яті / О.Л. Дроздов, Л.А. Дзяк., В.О. Козлов, В.Д. Маковецький, А.М. Кушнір // Дніпропетровськ: “Арт-пресс”, 2004. - С. 157-166.
4. О.Л. Дроздов, Г.Г. Зубковська, А.М. Кушнір. Вплив антидепресантів на процеси поведінки і пам'яті в умовах експериментального психозу / Тези I Всеукраїнської наукової конференції “Карповське читання”. – Дніпропетровськ. - 2004. - C. 20-21.
5. О.Л. Дроздов, О.С. Кошелев, А.М. Кушнір. Вивчення ноотропних властивостей похідних АВП, як потенційно нової групи лікарських засобів, поліпшуючих якість життя / Зб. наукових праць конф. «Сучасні інформаційні та енергозберігаючі технології життєзабезпечення людини». - Дніпропетровськ. - 2003. – С. 388-389.
6. Л.А. Дзяк, Н.Г. Вишневська, А.Н. Кушнир. Расстройства памяти в психоневрологической практике / Методичний посібник. Дніпропетровськ: НП „Триада”, 2005. - 37 с.
7. О.Л. Дроздов, О.С. Кошелєв, А.М. Кушнір. Нейрометаболічні показники мозку при формуванні експериментального психозу / Зб. наукових статей міжнародної конференції «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». - Запоріжжя, 2006. - Вип.15. - Т.3. - С. 611.

**АНОТАЦIЯ**

**Кушнір А.М. „Фармакологічна корекція розладів поведінки та пам`яті в умовах формування експериментального психозу”** - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія. – ДУ «Інститут фармакології та токсикології» АМН України, Київ, 2008.

У процесі моделювання психотичних розладів шляхом введення сиднокарбу (протягом 14 діб в дозі 5 мг/кг) із першого використання з'являються стереотипічні форми поведінки, підвищення рухливості та агресивності, зменшення тривожності тварин. Починаючи з 7 доби спостережень, збільшується безумовно-рефлекторна активність, а на 14 день експерименту зменшується реакція гризунів на вплив малозначимих подразників. На 1-3 добу відбувається прискорене формування УРАУ, коли навченість тварин досягала 90,3%. Таким змінам відтворення умовної активно-оборонної навички на 14 добу моделювання психотичних розладів відповідало зменшення вмісту норадреналіну у фронтальній корі, а адреналіну та білка S-100 у Варолієвому мості, тоді як у гіпокампі, навпаки, відзначається накопичення норадреналіну і нервово специфічного білка S-100.

Погіршення у тварин показників вищої нервової діяльності, зокрема пам'яті, на фоні дії нейролептиків, наприклад, галоперідолу досить широко висвітлені в літературі . Істотною відмінністю, встановленою при використанні аміназину, галоперідолу та дроперідолу в умовах ЕП, викликаного введенням сиднокарбу, була втрата цього ефекту, або навіть, зміна його на протилежний. Спостереження показали, що застосування нейролептиків, починаючи з початкових етапів введення сиднокарбу, не тільки блокують зміни поведінки, але й зберігають до завершення спостережень здатність погіршувати показники виконання УРАУ у щурів. Такий вплив «типових» нейролептиків на мнестичні реакції у тварин з експериментального психозу, ймовірно, свідчить про відсутність, за такого способу застосування препаратів, розходжень у їхньому впливі на поведінку та пам'ять, що спостерігається в умовах однократного введення ЛЗ при сформованому СПС мозку. Нейролептики в процесі моделювання психотичних розладів знижують рухову активність і агресивність щурів. В цих умовах спостерігається накопичення адреналіну в досліджуваних підкоркових мозкових утвореннях, тоді як збідніння депо норадреналіну у фронтальній зоні неокортекса після введення “типових” нейролептиків, що спостерігається на 3 добу моделювання психотичних розладів, змінюється підвищенням рівня нейромедіатора на 14 день спостережень. Застосування сульпирида (у дозі 100 мг/кг) в більшому ступені, в порівнянні з “типовими” нейролептиками, зменшує появу тривожності та страху у тварин наприкінці експерименту і поліпшують досліджувані показники пам'яті у щурів. Таким змінам, що спостерігаються на 14 добу формування психозу, відповідає накопичення норадреналіна у фронтальній корі, а адреналіну та білка S-100 у Варолієвому мості, тоді як вміст НСБ S-100 у тканині гіпокампа і смугастого тіла, навпаки, знижується. Антидепресанти (меліпрамін та амітриптилін) на 3 добу моделювання психотичних розладів підвищують безумовно-рефлекторну активність тварин. На 14 день формування експериментального психозу у меліпраміну з'являється здатність зменшувати рухливість, а в амітриптиліну – стимулювати дослідницьку і пригнічувати безумовно-рефлекторну поведінку щурів. Амітріптілін, на відміну від меліпраміна, на всьому протязі моделювання психотичних розладів знижує агресивність тварин. На відміну від нейролептиків, антидепресанти, в цих умовах спостережень, змінюють свій негативний (на початку формування стійкого патологічного стану мозку) на позитивний (до кінця експерименту) вплив на умовно-рефлекторну пам'ять. Такому поліпшенню мнестичних процесів після введення меліпраміна відповідало накопичення білка S-100 у фронтальній зоні неокортексу, а для амітріптіліна - підвищення вмісту норадреналіна у цьому мозковому утворенні. Налоксон, що блокує опіоїдні рецептори, в умовах моделювання патологічного стану мозку шляхом 14-денного введення сиднокарбу, починаючи з 7 доби спостереження, зменшує рухливість щурів. Цей лікарський засіб поліпшує показники пам'яті на всьому протязі експерименту, втрачаючи, паралельно зі зниженням рухової активності, позитивний вплив на часові параметри УРАУ. Даним змінам мнестичних реакцій відповідає накопичення, під впливом налоксону (на 14 добу введення сиднокарба), норадреналіна в медіальному таламусі, гіпокампі і фронтальній корі.

**Ключові слова:** пам’ять, нейролептики, антидепресанти, налоксон, поведінка, стійкий патологічний стан мозку, катехоламіни, нервовоспеціфічний білок S-100

**аннотация**

 **Кушнир А.Н. „Фармакологическая коррекция расстройств поведения и памяти в условиях формирования экспериментального психоза” –**Рукопись.

 Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 - фармакология. – ГУ «Институт фармакологии и токсикологии» АМН Украины, Киев, 2008.

 На данном этапе разработаны способы получения у экспериментальных животных стереотипических расстройств поведения, стабильной агрессивности, эндогенной депрессии, невротических расстройств, проявлений апатоабулии. Разработка таких моделей стойких расстройств мозговой деятельности является очень сложной, однако, весьма актуальной проблемой. В результате исследований впервые была установлена последовательность появления расстройств поведения у животных при моделировании УПС мозга, вызванного подострым введением сиднокарба. Обнаружен неоднозначный характер изменений процессов памяти у крыс в процессе создания экспериментального психоза. Показано, что повторные введения «типичных» нейролептиков (аминазина, галоперидола), начинающиеся с ранних этапов формирования психотических расстройств, приводят к блокированию нарушений поведения и утрачивают способность улучшать показатели памяти, отмеченную при их однократном применении в условиях сформированного УПС мозга. Использование, в аналогичных условиях, сульпирида, напротив, приводит у крыс к оптимизации условно-рефлекторной памяти. Применение, антидепрессантов, как и в условиях сформированного ЭП, улучшает как поведение, так и мнестические реакции экспериментальных животных. Налоксон, начиная с 7 суток моделирования психотических расстройств, выражено улучшает показатели поведения крыс, тогда как, оптимизация мнестических реакций на фоне его действия отмечается на всем протяжении наблюдений. В условиях формирования УПС мозга первоначальное накопление НА во ФЗН сменяется обеднением его депо, тогда как в гиппокампе показано увеличение как концентрации данного нейромедиатора, так и НСБ S-100. Улучшению показателей памяти, наблюдающемуся, под воздействием сульпирида и амитриптилина, на 14 сутки моделирования психотических расстройств соответствовало накопление норадреналина во ФЗН, налоксон, кроме этого, приводит к увеличению данного показателя также в МТ и Гп. Впервые показано, что блокада опиоидных рецепторов налоксоном при подостром применении психостимулятора сиднокарба, обладающего адреномиметической активностью, начиная с 7 суток моделирования психотических расстройств, существенно уменьшает нарушения поведения животных.

**Ключевые слова**: память, нейролептики, поведение, устойчивое патологическое состояние мозга, катехоламины, нейроспецифический белок (S-100)

##### *summary*

 **Kushnir A.N. Pharmacologic correction of disorders of behavior and memory in conditions of formation of experimental psychosis. – The Manuscript**

 Dissertation to obtain scientific degree of the candidate of medical sciences on speciality 14.03.05 – pharmacology. - SU “Institute of pharmacology and toxicology” AMS of Ukraine, Kіеv, 2008.

 At the present time study of mechanisms of formation and realization of integrative functions of the brain, such as, for example, behavior, emotions or memory retain its actuality in the branches of science devoted to study of nervous processes. The establishment of changes of these functions in conditions of pathology of the central nervous system (CNS) is one of the lines of related investigations. As a result of investigations for the first time there was established the sequence of appearing of behavioral disorders in animals in modeling of a stable pathologic state (SPS) of the brain, caused by subacute introduction of sidnocarb. There was revealed ambiguous character of changes of memory processes in rats in the course of experimentally psychosis creating. It was shown that repeated injections of “typical” neuroleptics ( aminazin, haloperidol), beginning with early stages of formation of psychotic disorders, lead to blockade of behavior disorder and loose ability to improve memory indices which appear in their single application in conditions of the formed SPS of the brain. Usage of sulpirid in similar conditions, by contrast, leads to optimization of conditioned-reflex memory in rats. Application of sidnocarb and antidepressants, beginning with the first stages of its subacute introduction, as well as in conditions of the formed experimentally psychosis, improves both memory and mnestic reactions of experimental animals. Naloxon, which blockades opiatic receptors beginning with 7-th day of modeling of psychotic disorders, markedly improves indices of behavior in rats, whereas optimization of mnestic reactions against a background of its action in noted over the whole course of observations.

 In conditions of forming of the brain SPS, initial accumulation of noradrenalin in the front zone of neocortex is alternated by impoverishment of its depot, whereas in hippocamp there is noted the increase both of concentration of this particular neuromediator and neurospecific protein S-100. Accumulation of noradrenalin in the front zone of neocortex on the 14-th day of modeling of psychotic disorders improved memory indices, which were observed under action of sulpirid and amitriptilin. In addition, naloxon increases this particular index also in the medial part of thalamus and in hippocamp. For the first time it was shown that blockade of opiate receptors with naloxon in subacute application of psychostimulant sidnocarb, which possesses adrenomimetic activity, beginning with the 7-th day of modeling of psychotic disorders essentially decreases behavioral disorders in animals.

 Key words: memory, neuroleptics, behavior, stable pathologic state of the brain, catecholamines, neurospecific protein (S-100)

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>