

виявлена активація бокаловидних кліток. У двох крыс в тазовій частині прямої кишки спостерігаються невеликі ділянки некрозу, захоплюючи слизовий і підслизовий шари.

На 14-й день лікування (17 день патології) структура слизової на досліджуваних ділянках у 60% крыс не змінена. Зберігається невелика клітинна насиченість власної пластинки слизової (рис. 4.). У решти крыс ще зберігаються невеликі ділячки фокальні деструктивні зміни слизової.

Висновки

1. На основі проведеного дослідження можна зробити наступні узагальнення. Ректальне введення 25%-ного розчину формаліну викликає слизову нижню частину товстого кишечника крыс важкі деструктивні і циркуляторні розлади, супроводжувані погіршенням інтегральних показників загального стану тварин. Спонтанна регресія патологічного процесу протікає повільно, відновлення функціонально активної тканини не спостерігається.

2. Мазь "Вундэхил", введена ректально, викликає виражене репаративне і протизапальне дію, що сприяє швидкій регресії деструктивних процесів і дисциркуляторних розладів в нижній частині товстого кишечника, посиленню функціонування бокаловидних кліток. Під впливом препарату покращуються показники периферическої крові, не спостерігається статистично достовірних змін маси тіла під дією формаліну на протязі всього терміну експерименту.

Література

1. Girard M., Chabanon R. Action d betamethasone en lavements dans la recto-colite hemorrhagique et certaines rectitis. //J. Med. Lyon. 1965.-Т.40.-Р. 571-575.

Меркулов Г.А. Курс патологогістологічної техніки. М.: Медицина, Ленінгр. отд.-ние. -1969.- 424 с.

НООТРОПНІ ЗАСОБИ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ СТРЕСІ

Важнича О.М., Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Ноотропні препарати широко застосовуються в сучасній медицині, їхні регуляторні властивості дозволяють використовувати ці засоби для попередження і лікування негативних наслідків стресу в експерименті і в клініці. Метою даної роботи є аналіз літературних джерел, що стосуються тих аспектів фармакодинаміки ноотропів, які дозволяють застосовувати їх з метою корекції стресорних порушень.

До ноотропних препаратів належать рацетами, холін-, ГАМК-, глутамат-, пептидергічні засоби, а також інші речовини, в яких ноотропний ефект є важливим, але не головним (церебральні вазоділятори, антагоністи кальцію, антиоксиданти) [7]. Обширність цієї фармакологічної групи дозволяє детально зупинитись на властивостях лише окремих засобів, зокрема класичного ноотропу пірацетаму і нового препарату мексидолу, створеного російськими вченими.

Найбільш відомим представником ноотропів є похідне піролідонного ряду - пірацетам. За хімічною будовою він нагадує ГАМК і може розглядатись, як її циклічний аналог. Хоча вважають, що пірацетам і його аналоги - речовини нерепетиторного типу, накопичуються дані стосовно існування в них певних репетиторних механізмів [7].

Пірацетам підвищує вміст норадреналіну і кількість бета-адренорепетиторів у ЦНС, збільшує вміст ацетилхоліну і щільність холінорепетиторів на синаптичному рівні, модифікує дофамінергічну активність стріатуму [4]. Пірацетам, як і інші ноотропи, діє через глутаматну систему [1]. Водночас з механізму дії препарату не можна виключити ГАМК-ергічні елементи. На це вказує зростання під впливом пірацетаму концентрації ГАМК у головному мозку інтактних і стресованих щурів [21]. Є дані щодо істотної ролі кортикостероїдів у реалізації ефектів ноотропів [7].

Пірацетам підвищує швидкість утворення інформаційних макромолекул [36], викликає мембраностабілізуючі ефекти [18]. Він

збільшує текучість мембран у клітинах мозку, особливо в старих тварин [34], має антиагрегантні властивості [35].

В експерименті і клініці препарат демонструє здатність поліпшувати процеси навчання і пам'яті [32]. Його протективний вплив не залежить від характеру пошкоджуючого агенту [32]. „Це дає підстави для застосування препарату в багатьох ситуаціях: при порушеннях мозкового кровообігу, травматичному набряку головного мозку, інтоксикаціях, наслідках пренатальної гіпоксії, а також у післяопераційному періоді [31,33].

Досить послідовно досліджено захисні ефекти пірацетаму за умов стресу [2,5,6,18,24,29]. Препарат справляє виражений протективний вплив на поведінку, навчання і фізичну витривалість щурів при 2-добовій депривації сну, води та їжі [6]. За цих умов він зменшує пошкодження слизової оболонки шлунку, нормалізує масу надниркових залоз, збільшує масу тимусу, забезпечує збереження нормальної структури нейронів кори головного мозку і мозочка. Застосування пірацетаму ліквідує десинхроноз симпато-адреналової системи, викликаний стресом [2]. Введення препарату усуває стресогенні зрушення або запобігає їм у печінці, міокарді, еритроцитах, імунокомпетентних клітинах [6,18,29]. В ефекторних органах стресованих тварин під дією пірацетаму відбувається стимуляція, енергетичного обміну, синтезу білків, обміну амінокислот, гальмування перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), підтримання на належному рівні активності антиоксидантних ферментів, нормалізація К- Na -насосу і стабілізація фосфоліпідів мембран. Ці позитивні зрушення сприяють збереженню нормальної структури і функцій органів і клітин. Вони дають підстави говорити про спільні риси мозкових і екстрацеребральних ефектів пірацетаму, його загально-метаболическу дію [18].

Експериментальні дані є підґрунтям для застосування пірацетаму і його комбінацій з транквілізаторами та іншими ноотропами з метою корекції стресу в людей, зокрема бойового стресу [25].

Таким чином, пірацетам є гарно дослідженим препаратом, який поліпшує адаптивні можливості організму. Вочевидь, він може бути обраний за один із препаратів порівняння при дослідженні потенційних стреспротективних засобів.

З метою формування активних форм адаптації застосовують похідні 3-оксипіридину (3-ОП), в тому числі мексидол (2-етил-6-

метил-3-оксипіридину сукцинат).

Вважають, що механізм дії мексидолу пов'язаний з його мембраностабілізуючими властивостями. Мексидол є інгібітором вільнорадикальних процесів. Він активує супероксиддисмутази, впливає на фізико-хімічні властивості мембран, підвищує вміст полярних фракцій ліпідів, зменшує в'язкість ліпідного бішару мембранних структур [7]. У дослідях *in vitro* показано, що мексидол - прямий антиоксидант [19].

Завдяки мембраностабілізуючим ефектам препарат модулює активність мембранозв'язаних ферментів і рецепторні комплекси клітин мозку, зокрема ГАМК-бенздіазепіновий і ацетилхоліновий [12]. Мексидол підвищує рівень дофаміну в мозковій тканині, не впливає на рівень норадреналіну і серотоніну, знижує вміст ГАМК з подальшою його нормалізацією [22]. В психотропних ефектах мексидолу важливо також, що фосфорильовані форми 3-ОП блокують серинові та металозалежні протеїнази, чим регулюють рівень ендогенних нейропептидів [13].

Мексидол бере участь у енергетичному обміні, що поряд з антиоксидантною дією створює підґрунтя антигіпоксичних ефектів препарату [22, 26]. Важливу роль у цих процесах відіграє сукцинат, який входить до складу мексидолу [20]. Це дозволяє рекомендувати мексидол при порушеннях пам'яті, зумовлених церебральною ішемією [33].

Мексидолу притаманні не тільки ноотропні ефекти, а й анкіолітична, антиагресивна, протисудомна дія [7, 12, 15, 37, 38]. Він ефективний при больовому синдромі, має геро-і антипротективні властивості [10,11]. Описано захисний вплив препарату при набряку легенів [23] та панкреатиті [14]. Мексидол потенціює ефекти інших фармакологічних засобів, зокрема протиаритмічних препаратів [8]. Описано інгібуючий вплив препарату на агрегацію тромбоцитів *in vivo* та *in vitro* [28]. Показано, що він зменшує летальність тварин від анафілаксії, змінюючи ліпідний склад мембран імунокомпетентних клітин [3].

Мексидол досліджено за умов гострого і хронічного стресу. Продемонстровано, що при депривації парадоксальної фази сну препарат попереджає зменшення вмісту ДНК і РНК у *locus coeruleus*, нормалізує метаболізм ядер дорзального шову [30]. Підкреслюють вираженість антиоксидантних ефектів препарату

стосовно індукованої стресом надлишкової пероксидації не лише в ЦНС, а й в периферичних органах (крові, судинах, печінці, пародонті), що підтримує їхній нормальний морфофункціональний стан [16,171].

, Поєднання психотропної активності і мембраностабілізуючих властивостей зумовлює позитивний вплив мексидолу на стресогенні порушення в організмі і відкривають перспективи його подальшого вивчення і застосування при стресі.

Слід також зазначити, що крім пірацетама і мексидолу стреспротективні властивості виявлені й в інших ноотропних засобів - натрію оксибутирату, літоніту, піхамілону, фенібуту [9,27,29]. Це відкриває перспективи індивідуального підбору препаратів та їхнього комбінування при корекції стресу і робить можливим ширше застосування ноотропів для оптимізації адаптаційних процесів у людини.

Література

1. Абрамеч И.И., Комиссаров И.В., Самойлович И.М. Синаптические эффекты ноотропа: механизмы вовлечения глутаматных рецепторов // Арх. клин. эксп. мед. - 1996. - Т. 5, № 1. - С. 73-79.
2. Ахлзкина В.И. Фармакологическая коррекция циркадного ритма активности симпатно-адреналовой системы при экстремальных состояниях // Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М: 1998. - С. 431.
3. Базанов Г.А., Смирнов Л.Д. Влияние оксипина на тяжесть анафилактического шока и соотношение липидных фракций в лимфоцитах* алергизированных кроликов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1995. - Т. 119, м. - С. 384-386.
4. Будыгин Е.А., Гайнетдинов Р.Р., Титов Д.А., Ковалев Г.И. Влияние малой дозы пирацетама на активность дофаминергической системы стриатума мозга крыс // Эксперим. и клин. фармакология. - 1996. - Т. 59, № 2. - С. 6-8.
5. Буров Ю.В., Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л. и др. Влияние амиридина и пирацетама на память, нарушенную экспериментальными стрессовыми воздействиями // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. - Т. 115, № 2. - С. 155-157.
6. Виноградов В.М., Клишов А.А., Катков В.Ф. и др. Функциональная и морфологическая характеристика стресс-протективного действия пирацетама // Фармакол. и токсикол. - 1987. - Т. 50, № 6. - С. 14-16.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Эксперим. и клин. фармакология. - 1998. - Т. 61, № 4. - С. 3-9.
8. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Шейх-Заде Ю.Р. и др. Противоаритмическая активность беола, суфана, мексидола и ТЗ-146 в сочетании с некоторыми антиаритмиками // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1998. - Т. 125, № 5. - С. 544-547.
9. Гладышева О.С., Троицкая В.Т., Раевский К.С. Влияние г-имнномасляной кислоты на внутривидовую агрессию самцов мышей при интраназальном введении // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1998. - Т. 125, № 4. - С. 401-403.
- Ю. Данилова Е.Д., Графова В.Н., Воронина Т.А., Решетняк В.К. Эффекты мексидола при болевых синдромах // Эксперим. и клин. фармакология. - 1995. - Т. 58, № 3. - С. 17-20.
11. Девяткина Т.А., Коваленко Э.Г., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола на развитие экспериментального перекисного атероартериосклероза // Эксперим. и клин. фармакология. - 1993. - Т. 56, № 1. - С. 33-35.
12. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. - М.: Изд. Ин-та онкологической химии РАМН, 1995. - 272 с.
13. Золотов Н.Н., Смирнов Л.Д., Кузьмин В.И. и др. Производные 3-оксипиридина как ингибиторы протеолитических ферментов // Хим.-фармац. журн. - 1989. - Т. 23, № 2. - С. 133-135.
14. Иванов И.В., Яснецов В.В. Действие семакса и мексидола на течение острого панкреатита у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. - 2000. - Т. 63, № 1. - С. 41-44.
15. Иноземцев А.Н., Прагина П.Л., Фирова Ф.А. и др. Сравнительный анализ влияния ноотропных препаратов различной химической структуры на сбой реакции избегания у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. - 1995. - Т. 58, № 2. - С. 15-16.
16. Ничина В.И., Зорькина А.В., Винтин Н.А. и др. Защитный эффект мексидола при хроническом стрессе // Тез. докл. III Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М.: РЦ «Фармединфо», 1996. - С. 266.
- П. Коваленко Э.Г. Стадийность действия мексидола на пародонт при гипокинезии // Физиол. журн. - 1994. - Т. 40, № 2-3. - С. 47-51.
- И. Кресюн В.И., Рожковский Л.В. Молекулярно-биохимические механизмы действия ноотропных средств // Бюл. эксперим. и медицины. - 1990. - Т. 60, № 7. - С. 58-60.

19. Кудрин А.Н., Балабаньян В.Ю. Исследование природных и синтетических антиоксидантов на модели железо-аскорбат-зависимого ПОЛ у одноклеточного организма *Paramecium caudatum* // Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., 1998. - С.581.
20. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина мексидола // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. - Т. 115, №3. - С.259-260.
21. Менджеричкий А.М., Ускова Н.И., Лысенко А.В. и др. Соотношение нейромеднаторных аминокислот при сравнительном анализе стресспротекторных эффектов β -сон-индуцирующего пептида и пиретама // Вопр. мед. химии. - 1995. - Т.41, вып.5. - С. 16-19.
22. Мирошниченко И.И., Смирнов Л.Д., Воронин А.Е. и др. Влияние мексидола на содержание медиаторных моноаминов и аминокислот в структурах головного мозга крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1996. - Т.121, JN?2. - С. 170-173.
13. Михайлов В.П., Смирнов Л.Д., Золотоз Н.Н. Влияние мембраномодулятора из класса 3-оксипиридинов на развитие легочного отека // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1990. - Т.59, >ë6. - С.565-567.
24. Мурзенко П.П., Чура Н.А. Влияние диазепама и пиретама на поведенческие реакции крыс после сочетанного действия малых доз ионизирующего излучения и тепла // Рос. физиол. журнал. - 1998. - Т.84, №3. - С.218-225.
25. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Оценка эффективности фармакологической коррекции боевого стресса // Тез. докл. III Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М.: РЦ «Фармедифо», 1996. - С.277.
26. Погорелый В.Е., Альт А.В., Гаевый М.Д. Антишемические эффекты производных 3-гидроксипиридина при цереброваскулярной патологии // Эксперим. и клин. фармакология. - 1999. - Т.62, №5. - С. 15-17.
27. Рожковський Я.В. Нові шляхи фармакологічної корекції порушень імунологічної резистентності організму за умов хронічного стресу // Тез. доп. II Нац. з'їзд фармакологів України. - Дніпропетровськ, 2001. - С.209.
28. Спасов А.А., Островский О.В., Ивахненко И.В. Действие соединений с антиоксидантными свойствами на функциональную активность тромбоцитов // Эксперим. и клин. фармакология. - 1999. - Т.62 > I. С. 38-40;
29. Соцкий О.П., Едигарова Л.В., Джинянян К.О. Влияние ноотропов на изменение активности сывороточных трансаминаз в условиях гипокинезии // Тез. докл. У Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М.: 1998. - С.201.
30. Таранова Н.П., Соколова Н.Е., Кудрявцева И.Н. и др. Влияние мексидола на динамику нормализации нейрохимических и поведенческих параметров крыс после депривации парадоксальной фазы сна // Изв. Акад. Наук. Сер. Биол. - 1992. - №3. - С.479-485.
31. Федин А.И. Ноотропил. Новое об известном препарате // Провизор. - 1997. - №20. - С.48-49.
32. Яснецов В.В., Крылова И.Н., Проворнова Н.А. Фармакологическое лечение нарушений памяти, вызванных гипоксией и церебральной ишемией у крыс // Азнаком. эколог. мед. - 1998. Т.32, №1. - С.55-60.
33. Dormehl I.C., Jordaan B., Oliver L.W., Groft S. SPECT monitoring of improved cerebral blood flow during long-term treatment of elderly patients with nootropic drugs // Clin. Nucl. Med. - 1999. - V.24, N1. - P.29-34.
34. Meller W.E., Koch S., Scheuer K. et al. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain // Z. Biochem. Pharmacol. - 1997. - V.53, N2. - P.135-140.
35. Stockmans F., Debert W., Nystrum A. et al. Inhibitory effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model // Thromb. Haemost. - 1998. V.79, N1. - P.222-227.
36. Tushmalova N.A. Evolutionary-molecular aspects of regulation mechanisms of memory processes by psychotropic drugs // Trends in Neuroprotective Drugs: Design, Pharmacology and Clinics. Int. Conf. May 29-June 1, 1997. Riga, Latvia. - Pharmacol. and Toxicol. - 1997. - V.80, Suppl. 1. - Abstr. 1
37. Voronina T.A., Smirnov L. Antioxidants in prophylactic and treatment of CNS // Abstr. of Int. Conf. «Trends in Neuroprotective Drugs: Design, Pharmacology and Clinics». // Pharmacol. and Toxicol. - 1997. - Vol.80, Suppl. 1. - Abstr. 57.
38. Vishnevskaya G.V., Gern T.I., Adzhimolaev T.A. Influence of the inhibition of free-radical oxidation processes in early postnatal ontogenesis on learning in adult rats // Neurosci Behav Physiol. - 1991. - Vol. 1, N.6. - P.568-571.