

УДК 616.853-092.9:599.323.4]-085.213

І. В. Погоріла

## ВПЛИВ ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ НА ПОВЕДІНКУ АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ ЩУРІВ У ПІСЛЯСУДОМНОМУ ПЕРІОДІ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.853-092.9:599.323.4]-085.213

И. В. Погорелая

### ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПЕПТИДАМИДОБЕНЗОФЕНОНА И ДИАЗЕПАМА НА ПОВЕДЕНИЕ АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ КРЫС В ПОСЛЕСУДОРОЖНОМ ПЕРИОДЕ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Вызванное максимальными электрошоковыми судорогами угнетение активного избегания электрических раздражений контрольными крысами устранялось под воздействием нового производного пептидамидобензофенона (ПАБФ) и диазепама. На фоне максимально выраженного протективного эффекта производного ПАБФ число раздражений из 10, которых крысы избегают, было меньше на 39,3 %, чем в группе контроля, и превышало аналогичный показатель в группе крыс с применением на 59,4 %. ED<sub>50</sub> производного ПАБФ, которая предупреждала активное избегание в 50 % контрольных крыс, была в 3,12 раз выше определенной для диазепама. Сочетанное применение препаратов вызывало суммарный эффект.

**Ключевые слова:** производное пептидамидобензофенона, диазепам, максимальные электрошоковые судороги, активное избегание, изоболографический метод.

UDC 616.853-092.9:599.323.4]-085.213

I. V. Pogorila

### EFFECTS OF DERIVATIVE OF PEPTIDEAMIDOBENZOPHENONE AND DIAZEPAM ON THE BEHAVIOR OF ACTIVE AVOIDANCE IN RATS IN THE PERIOD AFTER THE SEIZURE FIT

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The inhibition of active avoidance, which was induced by maximal electroshock seizures, have been successfully blocked by derivative of peptideamidobenzophenones (PABPh) and diazepam. Maximally developed protective effect of derivative of PABPh was characterized by the net increasing of the number of successfully avoided electric irritations by 59.4% when compared with the similar index in the group treated with diazepam. At the same time it remained to be less by 39.3% when compared with the corresponded index measured in intact rats. ED<sub>50</sub> of diazepam, which protected active avoidance in 50% of intact rats was 3.12 times less in comparison with the similar dosage, which was determined for derivative of PABPh. Combined usage of drugs revealed additive character of action.

**Key words:** derivative of peptideamidobenzophenones, diazepam, maximal electroshock seizures, active avoidance, isobolographic method.

Одним із характерних ефектів бензодіазепінів є вплив на поведінку тварин у тестах активного та пасивного уникнення [1; 2], зокрема, це можливість зменшення компонента тривожності на етапі виникнення умовного рефлексу, завдяки чому спостерігається покращання його формування [8; 9]. З другого боку, післясудомний поведінковий синдром у тварин, які перенесли генералізований судомний напад, характеризується виразною поведінковою депресією, що пригнічує поведінку активного уникнення [2]. Протисудомні лікарські засоби (транквілізатори) сприяють поглибленню проявів депресії [3; 5], тому є важливим долідження структури післянападової поведінки тварин за умов застосування нових протисудомних препаратів.

**Метою** даного дослідження було визначення порівняльної ефективності нової біологічно активної речовини (БАР) — похідного пептидамидобензофенону (ПАБФ) та класичного транквілізатора бенздіазепінового ряду — діазепаму на моделі активного уникнення електричних

підразнень у післясудомному періоді, а також визначення характеру взаємодії цих речовин за допомогою ізоболографічного методу.

#### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено за умов гострого експерименту на щурах лінії Вістар масою 180–270 г розведення віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), які знаходилися за звичайних умов утримання та годування з вільним доступом до води та їжі. Роботу з лабораторними тваринами проводили відповідно до нормативних і біоетичних вимог щодо проведення лабораторних та інших досліджень із використанням експериментальних тварин різних видів. Результати досліджень були схвалені комісією ОНМедУ з питань біоетичного проведення експериментальних досліджень.

Максимальні електрошокові судоми (МЕС) спричинювали шляхом транскорнеального впливу імпульсами електричного струму тривалістю 0,6 мс, частотою 60 Гц і силою 150 мА протягом

0,2 с [10]. Перед відтворенням судомної реакції шурам у кон'юнктивальний мішок інсталивали фізіологічний розчин натрію хлориду, який містить 1 % розчину лідокаїну гідрохлориду. Оцінку вираженості судомних проявів проводили за загальноприйнятими показниками та визначали кількість шурів із тонічною екстензією задніх кінцівок [1].

Моделювання активного уникнення шурів проводили відповідно до методики [7]. Відпрацювання активного уникнення у шурів проводили за період до моделювання МЕС. Кожного шура розміщували в клітці з «електродною підлогою», в якій на висоті 5–7 см знаходилася площадка, де тварина уникала подразнень. Щурів тренували уникненню 3 рази на добу. Для подразнення застосовували струм напругою 80 В і частотою імпульсів 5 Гц, якому передував стандартний звуковий сигнал частотою 1000 Гц та силою 50 дБ. Тренування шурів проводили щодобово протягом 2 тиж. Тих тварин, які демонстрували здатність до уникнення в кожному з трьох останніх тренувань, використовували для подальшого спостереження. Дослідження активного уникнення після МЕС здійснювали через 10–15 хв з моменту відтворення судом, коли у тварин відновлювалися поведінкові реакції. За цих умов здійснювали 10 послідовних подразнень кожному шурові з підрахуванням загальної кількості уникнень.

При визначенні середньооефективних доз ( $ED_{50}$ ) похідне ПАБФ (2-N-карбобензилгліцил-гліцил-амідо-5-бромбензофенон) вводили внутрішньочеревинно дозами від 0,05 до 5,0 мг/кг, діазепам («Гедеон Ріхтер», Угорщина) — дозами від 0,01 до 2,5 мг/кг. Сполуки застосовували за 30 хв до відтворення МЕС. Шурам групи контролю за тих же умов застосовували розчин «Твін-80» у відповідному об'ємі.

З метою оцінки характеру взаємодії досліджуваних речовин застосовували ізоболографічний метод, для чого в окремих серіях спостережень визначали кількість тварин, які не демонстрували окремих (найбільш інформативних) показників рухової активності за умов впливу сполук дозами, що становили 20, 40, 60 та 80 % від їх середньооефективних [6].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням метода one-way ANOVA та критерію Newman — Keuls.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що контрольні щури уникали в середньому 8,4 звукових умовних стимулів з 10, які було нанесено (табл. 1). Водночас через 30 хв з моменту відтворення МЕС кількість подразнень, яких щури уникали, зменшувалася в 6,46 рази ( $P < 0,05$ ).

Кількість подразнень, яких щури уникали після проведення МЕС на фоні використання похід-

ного ПАБФ дозою 0,05 мг/кг, була вірогідно в 2,0 рази більшою від такої, що рееструвалася у нелікованих тварин із МЕС (див. табл. 1). Застосування зростаючих доз даної БАР супроводжувалося дозозалежним характером збільшення досліджуваного показника, який за умов застосування найвищої з доз (5,0 мг/кг) вірогідно в 3,92 рази перевищував такий у нелікованих щурів із МЕС. Причому кількість подразнень, яких експериментальні тварини уникали, залишалася на 39,3 % меншою від такої в групі контрольних щурів ( $P < 0,05$ ).

Відтворення судомного нападу на фоні попереднього застосування діазепаму дозою 0,1 мг/кг супроводжувалося вірогідним збільшенням кількості подразнень, яких щури уникали, в 1,69 рази порівняно з відповідним показником у щурів без застосування діазепаму (див. табл. 1). Найвищим досліджуваний показник був у щурів за умов застосування діазепаму дозою 0,75 мг/кг, коли він перевищував відповідний показник у групі нелікованих тварин із МЕС у 2,46 рази ( $P < 0,05$ ). Проте за цих умов кількість подразнень, яких уникали дослідні тварини, залишалася вірогідно меншою (у 2,63 рази) порівняно з групою контролю.

Порівняння величин досліджуваного показника, які були найкращими відповідно в групах із

Таблиця 1

#### Вплив похідного пептидамідобензофенону та діазепаму на показники активного уникнення у щурів, які перенесли максимальні електрошокові судоми, $M \pm m$

| Досліджуваний препарат              | Доза, мг/кг | n  | Кількість подразнень, на які спостерігалось активне уникнення щурів |
|-------------------------------------|-------------|----|---|
| Контроль (фізрозчин натрію хлориду) | —           | 12 | 8,4±0,4   |
| Щури, які перенесли МЕС             | —           | 12 | 1,3±0,2   |
| Діазепам                            | 0,01        | 12 | 1,4±0,2   |
|                                     | 0,05        | 11 | 1,8±0,3   |
|                                     | 0,1         | 10 | 2,2±0,3*  |
|                                     | 0,2         | 11 | 2,4±0,3*  |
|                                     | 0,5         | 12 | 2,7±0,3*  |
|                                     | 0,75        | 11 | 3,2±0,3*  |
|                                     | 1,0         | 10 | 3,0±0,4*  |
| Похідне ПАБФ                        | 0,05        | 10 | 2,6±0,2*  |
|                                     | 0,15        | 9  | 3,1±0,4*  |
|                                     | 0,5         | 12 | 3,2±0,3*  |
|                                     | 1,5         | 12 | 3,8±0,3*  |
|                                     | 2,5         | 14 | 4,1±0,3*  |
|                                     | 5,0         | 14 | 5,1±0,3*  |

Примітка. У всіх експериментальних групах досліджуваний показник вірогідно менший від такого в групі контролю ( $P < 0,05$ ); \* —  $P < 0,05$  порівняно з показником групи щурів, яким здійснювали МЕС без застосування препаратів.

застосуванням похідного ПАБФ (5,0 мг/кг) і діазепаму (0,75 мг/кг) показало, що у першій речовині він є більшим на 59,4 % ( $P < 0,05$ ).

Завданням наступної частини досліджень було вивчення характеру взаємодії досліджуваних сполук при їх сумісному застосуванні відповідно до ізоболографічного методу дослідження. Для цього на першому етапі було визначено середньо-ефективні дози похідного ПАБФ і діазепаму, які були здатні запобігати активному уникненню у 50,0 % щурів. Причому як ефект запобігання використовували відсутність уникнення на 3 послідовні електричні подразнення.

Визначення середньо-ефективної дози похідного ПАБФ показало, що якщо в найменшій із досліджуваних доз препарату (0,01 мг/кг) здатність пригнічувати активне уникнення 3 послідовних подразнень електричним струмом демонструвало 2 контрольних щури з 12 (16,7 %), то за умов застосування вдесятеро вищої дози БАР подібна здатність визначалась у 4 із 10 тварин (40,0 %). У найвищій із застосованих доз (1,0 мг/кг) 70,0 % щурів втрачали здатність уникати електричних подразнень. Середньо-ефективна доза ( $ED_{50}$ ) похідного ПАБФ за цих умов становила 0,53 мг/кг.

За умови застосування діазепаму дозою 0,01 мг/кг здатність уникати акустичних подразнень була відсутня у 3 із 11 експериментальних тварин (27,3 %). Уп'ятеро вища доза препарату супроводжувалася пригніченням реакції уникнення у половини дослідних тварин, а при застосуванні найвищої з досліджуваних доз діазепаму (2,5 мг/кг) — у 92,8 % щурів (13 із 14). Середньо-ефективна доза діазепаму, яка запобігала активному уникненню у контрольних щурів, становила 0,17 мг/кг і була меншою від такої, що була визначена для похідного ПАБФ у 3,12 разу.

Сумісне застосування ПАБФ і діазепаму дозами, які становили 20 % від їх середньо-ефективних значень, супроводжувалося запобіганням активному уникненню у 16,7 % експериментальних тварин (2 із 12). На фоні застосування сполук дозами, що становили 60 % від середньо-ефективних значень, відсутність активного уникнення спостерігалася у 70 % щурів (7 із 10), а при комбінованому використанні найвищих із досліджуваних доз (80 % від їх  $ED_{50}$ ) жоден щур не демонстрував уникання.

Побудова ізоболографічної кривої засвідчила сумарний характер ефектів похідного ПАБФ і діазепаму щодо здатності запобігати реакції активного уникнення щурів (рис. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про порушення процесів зберігання та відтворення пам'яті експериментальних тварин під впливом МЕС. Цей ефект МЕС попереджається застосуванням похідного ПАБФ і діазепаму. Причому на фоні максимально вираженого протективного ефекту діазепаму кількість подраз-

нень із 10, яких щури уникають, залишалася в 2,6 разу більш низькою від такої в групі контрольних щурів. Тим же часом, аналогічний показник у щурів, яким вводилося похідне ПАБФ, був меншим на 39,3 % і перевищував на 59,4 % такий у групі щурів із застосуванням діазепаму.

Таким чином, досліджувані речовини дозозалежно відновлювали реакцію активного уникнення умовних акустичних максимально електрошокових судом у післянападному періоді. Причому рівень відновлення активного уникнення був вищим у групі щурів із застосуванням нової БАР.

Слід зазначити, що транквілізатори покращують формування навички активного уникнення за умов відповідної зоосоціально зумовленої тривоги [8; 9]. Тим же часом, коли йдеться про відтворення сформованої навички уникнення у щурів, застосування препаратів може її гальмувати [3; 5]. Саме такий результат спостерігали в нашому дослідженні. Однак середньо-ефективна доза похідного ПАБФ, яка запобігала активному уникненню у 50 % інтактних щурів, була в 3,12 разу більшою від такої, яка була визначена для діазепаму. Це може бути свідченням того, що похідне ПАБФ меншою мірою спричинює ускладнення відтворення рефлексорних реакцій тварин у відповідь на аверсивне подразнення порівняно з діазепамом.

Поєднане застосування цих сполук, за результатами застосування ізоболографічного методу, викликало сумарний ефект усунення спричиненого генералізованими судомою гальмування активного уникнення електричних подразнень у щурів. Подібна дія може пояснюватися спільними механізмами реалізації ефектів похідного ПАБФ і діазепаму [4].

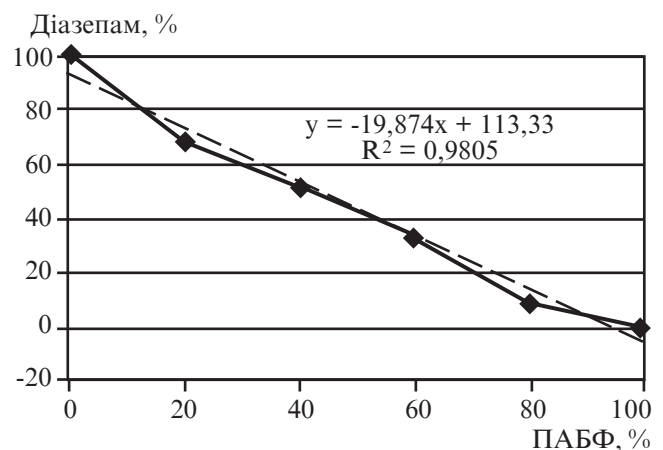


Рис. 1. Ізоболограма результатів сумісного застосування похідного ПАБФ і діазепаму щодо запобігання активному уникненню щурів у тесті з «електричною підлогою»: за віссю абсцис — доза діазепаму (у відсотках від  $ED_{50}$ ); за віссю ординат — те ж для похідного ПАБФ. Наведено рівняння регресії для ізоболографічної кривої

## Висновки

1. Максимальний електрошок пригнічує активне уникнення умовних подразників у щурів, яке спостерігається у відповідь на електричне подразнення за допомогою «електричної підлоги».

2. Похідне ПАБФ і діазепам дозозалежним чином частково відновлюють здатність щурів до активного уникнення в післянападному періоді та, навпаки, гальмують у щурів групи контролю.

3. Сумісне застосування похідного ПАБФ і діазепаму характеризується суматійним ефектом усунення спричиненого генералізованими судомами гальмування активного уникнення електричних подразнень у щурів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С. А. Механизм действия анксиолитических противосудорожных и снотворных средств / С. А. Андронати, А. С. Яворский, В. М. Чепелев. – К. : Наукова думка, 1988. – 256 с.
2. Воронина Т. А. Экспериментальное изучение препаратов с транквилизирующим (анксиолитическим) действием : метод. рекомендации / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Вестник Фармакологического комитета МЗ РФ. – 1998. – № 2. – С. 19–25.
3. Молодавкин Г. М. Многоканальная установка для поиска транквилизаторов и изучения механизма их действия по методу конфликтная ситуация / Г. М. Молодав-

кин, Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58, № 2. – С. 54–56.

4. Погоріла І. В. Особливості поведінкових реакцій кіндлінгових тварин в умовах застосування нового похідного пептидамідобензофенону і діазепаму / І. В. Погоріла, Л. С. Годлевський, В. В. Годован // Світ медицини та біології. – 2010. – № 4. – С. 148–152.

5. Bidirectional effects of benzodiazepine binding site ligands on active avoidance acquisition and retention: differential antagonism by flumazenil and beta-CCt / M. M. Savic, D. I. Obradovic, N. D. Ugresic [et al.] // Psychopharmacol. (Berl.). – 2005. – Vol. 180, N 3. – P. 455–465.

6. De Jongh S. E. Isoboles / S. E. de Jongh // Quantitative Methods in Pharmacology. – N. Y. : Interscience Publishers, Inc., 1961. – P. 318–327.

7. Conditioned avoidance response in psychotropic drugs / ed. S. Gourattini, V. Ghetti. – Amsterdam : Elsevier, 1982. – 396 p.

8. Nagatani T. Antagonism by propyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate of passive avoidance impairment induced by diazepam / T. Nagatani, T. Yamamoto // Eur. J. Pharmacol. – 1991. – Vol. 198, N 1. – P. 109–112.

9. The effects of flumazenil on two way active avoidance and locomotor activity in diazepam-treated rats / T. Celik, G. Deniz, I. T. Uzbay [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1999. – Vol. 9, N 1/2. – P. 45–50.

10. The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs / M. M. Castel-Branco, G. L. Alves, I. V. Figueiredo [et al.] // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 31, N 2. – P. 101–106.

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

Н. Р. Баязитов, канд. мед. наук, доц.,  
Л. С. Годлевський, д-р мед. наук, проф.,  
А. В. Ляшенко

## ДИСТОРСИЯ И ХРОМАТИЧЕСКАЯ АБЕРРАЦИЯ КАК ФАКТОРЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

М. Р. Баязітов, Л. С. Годлевський, А. В. Ляшенко  
ДИСТОРСИЯ ТА ХРОМАТИЧНА АБЕРАЦІЯ ЯК ФАКТОРИ  
ДІАГНОСТИЧНОЇ ІНФОРМАТИВНОСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ  
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Встановлено, що максимальний ризик дисторсії зображення має при застосуванні 2,0 мм лапароскопів (-13,7 %), тимчасом як мінімальна центральна дисторсія спостерігається при застосуванні 10,0 мм лапароскопа (-3,26 %), а мінімальна периферична — при використанні 5,0 мм лапароскопа (-7,28 %). За експертною оцінкою, при мінілапароскопічній діагностиці дисторсія має значення в 20,8 і в 27,8 % відповідно хибнопозитивних і хибнонегативних діагнозів і в 20,0 та 16,7 % відповідно при вказаних типах діагнозів за умов традиційної лапароскопічної діагностики. Найбільше значення даного фактора (50,0 %) відзначалося при хибнопозитивній традиційній лапароскопічній діагностиці гострого холециститу, тимчасом як дисторсія не мала значення для некоректної діагностики відсутності патології, за винятком двох хибнопозитивних діагнозів, які було встановлено при традиційній лапароскопії органів черевної порожнини (16,7 %).

**Ключові слова:** інформативність медичного зображення, лапароскопічне зображення, мінілапароскопічне зображення, дисторсія, хроматична аберація, хибнопозитивний і хибнонегативний діагнози.