



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60223

(13) A

(51) 7 A61B5/0484

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ПОРУШЕННЯ ПАМ'ЯТІ, ПЕРЕВАЖНО ГІПЕРМНЕЗІЇ, У ТВАРИН

1

2

(21) 2003043447

(22) 20 05 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Дроздов Олексій Леонідович, Кушнір Анатолій
Миколайович, Козлов Володимир Олексійович,
Білозуб Володимир Володимирович(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ

(57) Спосіб моделювання порушення пам'яті, переважно гіпермнезії, у тварини, що включає відтворення симптомів порушення пам'яті шляхом фармакологічного впливу, який відрізняється тим, що додатково перед фармакологічним впливом виготовляють суспензію сиднокарбу як похідного сидноніміну, на 1% крохмалевому слизі, у співвідношенні 1:40, яку у подальшому вводять внутрішньошлунково у кількості 25 мг/кг двічі на день, протягом 7 діб, з інтервалом 6-8 годин

Винахід відноситься до медицини, а саме до визначення, виміру або реєстрації з діагностичною ціллю, здебільшого з викликом відповідної реакції, і може бути використаний в експериментальній медицині для пошуку ефективних механізмів лікування розладів пам'яті у людини

Відомий спосіб моделювання порушень пам'яті у тварини шляхом електрошокового впливу на ЦНС [1]. Але фізичний вплив на ЦНС за його умов є замало фізіологічним складним, травматичним і часто призводить до загибелі експериментальних тварин.

Більш простими та ощадливими є ті способи моделювання порушень пам'яті у тварини, що містять відтворення симптомів її порушення шляхом фармакологічного впливу, з можливістю блокування етапів формування, фіксації, зберігання та відтворення пам'ятного сліду [3-5].

Так, використання М-холіноблокаторів забезпечує фармакологічну блокаду нейромедіаторного, переважно холінергічного забезпечення процесів пам'яті [3,4]. Залучення до моделювання антибіотиків з групи актиноміцину гальмує синтез білків, а застосування діетилпітокарбамату сприяє блокуванню адренергічного механізму [5].

Проте, відтворення симптомів порушення пам'яті фармакологічним шляхом часто обмежує ефективність і точність моделювання.

Причиною, що стримує досягнення очікуваного технічного результату є використання засобів блокуючого напрямку, які мають істотний вплив не тільки на окремі ланки системи пам'яті, але також і на функції серцево-судинної, імунної та інших фі-

зіологічних систем організму. Зокрема, вони адекватно моделюють лише такі порушення пам'яті, які в умовах клініки звичайно виникають у людини внаслідок гострого отруєння відповідними хімічними речовинами, а внаслідок того опосередковано впливають на вірогідність даних при використанні таких моделей, особливо при аналізі стану гіпермнезії.

Інші способи моделювання порушень пам'яті (амнезії) у тварин при дослідженні технічного рівня не встановлені.

В основу винаходу поставлено задачу розробити такий спосіб моделювання гіпермнезії у тварини, який шляхом реалізації натуральних симптомів тривалого нервового напруження людини забезпечує підвищення ефективності й точності при використанні.

Вищезазначений технічний результат при здійсненні об'єкта досягається тим, що у відомому способі моделювання порушень пам'яті, переважно гіпермнезії, у тварини, що містить відтворення симптомів розладів пам'яті шляхом фармакологічного впливу, згідно з винаходом, додатково перед фармакологічним впливом виготовляють суспензію сиднокарба, як похідного сидноніміну, на 1% крохмалевому слизі, у співвідношенні 1:40, яку у подальшому вводять внутрішньо-шлунково у кількості 25 мг/кг двічі на день, на протязі 7 діб з інтервалом у 6-8 годин.

Натуральні симптоми тривалого нервового напруження створюються завдяки фармакологічній психостимуляції ЦНС, переважно сиднокарбом, як похідним сидноніміну. Для його властивостей ха-

(13) A

(11) 60223

(19) UA

рактерні за мапа токсичність, відсутність периферичної симпатоміметичної дії, можливість поступового розвитку стимулюючого впливу на ЦНС. В умовах клініки сиднокарб добре переноситься хворими, але при передозуванні порушує пам'ять, підвищує подразливість, викликає стурбованість й іншу психопатологічну симптоматику.

За цих умов, стимулюючі властивості сиднокарбу, з одного боку, надають можливість відтворити патогенетичний механізм порушення мнестичних процесів людини, яка знаходиться під впливом тривалого нервового напруження, а з іншого, залишаються інтактними до функцій серцево-судинної, імунної та інших фізіологічних систем організму. Причому, використання сиднокарбу забезпечує формування стану гіпермнезії, як посиленої фази моделювання розладу пам'яті, а від того, сприяє підвищенню ефективності й точності моделювання, і дозволяє використати способи у наданому вигляді для пошуку механізмів лікування розладів пам'яті у людей, які знаходяться під впливом багатьох супутніх захворювань, наприклад нервово-психічних, серцево-судинних, імунних, ендокринних, ЧМТ тощо і призводять до різноманітних обмежень працездатності, соціальної дезадаптації та інвалідизації у подальшому.

Можливість отримання моделі гіпермнезії зумовлена, здебільшого введенням суміші сиднокарбу з 1% крохмальним слизом, завдяки подовженню терміну психостимуляції ЦНС і періоду її розчинення та всмоктування в шлунку. Дозовий режим тривалого впливу а саме по 25 мг/кг, двічі на день, на протязі 7 діб з інтервалом у 6-8 годин, як і концентрація крохмального слизу, є найбільш оптимальними для отримання максимального технічного результату. Зменшення запропонованих параметрів, разом із скороченням терміну впливу знижує інтенсивність фармакологічної психостимуляції ЦНС, а завищення - стає чинниками занадто високої подразливості тварини та її психопатологічної симптоматики, що стримує ефективність і точність моделювання.

Додатково, сиднокарб добре зберігається, у тому числі і в суспензіях, і належить до групи тих фармакологічних препаратів, що достатньо виробляються промисловістю.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення заявленого об'єкта та підвищення ефективності й точності полягають в наступному.

Сутність винаходу ілюструється графічними матеріалами, тобто Фіг 1, на якій надана динаміка формування умовної реакції активного уникнення та Фіг 2, де зображена динаміка формування умовної реакції активного уникнення при підгострому введенні сиднокарбу.

Для здійснення способу залучають дорослих білих щурів, переважно самців лінії Вістар, сиднокарб, крохмаль.

Перед виконанням фармакологічного впливу, на 1% крохмальний слиз виготовляють сиднокарбову суспензію шляхом змішування компонентів у співвідношенні 1:40. При введенні сиднокарбової суспензії в шлунок тварини використовують зонд і дотримуються оптимального дозового режиму, а саме по 25 мг/кг 2 рази на день, протягом 7 діб з інтервалом у 6-8 годин.

Здійснення способу у наданому вигляді дозволяє пролонгувати вплив на ЦНС у 3-4 рази по відношенню до прототипу.

Для перевірки можливості використання способу моделювання порушення пам'яті, переважно гіпермнезії, у тварини з отриманням очікуваного технічного результату був поставлений експеримент на двох групах білих щурів, під час якого для кількісної оцінки стану пам'яті у них виробляли умовну реакцію активного уникнення (УРАУ) за умов відомого винаходу [6]. При цьому одній групі експериментальних тварин вводили внутрішньопунктово суспензію сиднокарбу, а другу використовували для контролю. Під час формування УРАУ вимірювали тривалість латентного періоду та умовної реакції активного позбавлення останнього (УРАП), обчислювали помилки реакції активного позбавлення (у відсотках). При цьому Фіг 1 свідчила про поступове зменшення кількості помилок та відсотка підкріплення, у відповідь на дію умовного подразника у інтактних тварин, тоді як формування енграм введення сиднокарбу призводило на 3-й добу до розвитку вільних відповідей майже у 80% випадків, що дозволило оцінити практичне завершення виробки пам'ятного сліду. В групі дослідних тварин виникли складні зміни відтворення слідів умовно рефлексорної пам'яті. Вони полягали у виникненні ознак гіпермнезії, які надалі змінювались різким погіршенням стану пам'яті. Починаючи з третього дня впливу сиднокарбовою суспензією, частка правильних відповідей стрімко збільшилась, зменшився відсоток помилок і кількість додаткових підкріплень (Фіг 2). Проте, через 2 тижні спостереження, коли формування умовно рефлексорної пам'яті в звичайних умовах завершувалось, у експериментальних щурів наступало значне погіршення відповідних показників. Наведені результати свідчать про те, що курсове внутрішньопунктове введення суспензії сиднокарбу на протязі 7 діб в сумарній добовій дозі 25 мг/кг приводить до такого стану УРАУ та активного позбавлення, який за сукупністю кількісних ознак й основними нейрохімічними та патогенетичними механізмами становить сформовану модель еквіваленту порушень умовно рефлексорної пам'яті, переважно гіпермнесичного стану.

Таким чином, під впливом сиднокарбової суспензії виникали глибокі зміни пам'яті, внаслідок тривалого перебування тварин в умовах змодельованого психоемоційного напруження. Відмова від використання засобів блокуючого напрямку, пов'язаних з психостимуляцією ЦНС при фармакологічному впливі дозволила змодельовувати не тільки розлади пам'яті у вигляді гіпермнезії, без побічних ускладнень функціонування серцево-судинної, імунної, ендокринної та інших фізіологічних систем організму. У зв'язку із цим можливо стверджувати про те, що запропоноване рішення задачі досягає підвищення ефективності й точності моделювання, майже в 3 рази. Як вже зазначено вище, здійснення винаходу дозволяє у 3-4 рази пролонгувати вплив на ЦНС, ґрунтується на використанні доступної фармакологічної основи, забезпечує атравматичність, спрощує виконання оперативних прийомів і виключає втрати експери-

ментальних тварин при використанні

Заявлений винахід в умовах експериментальної медицини спроможний до моделювання порушень пам'яті, переважно гіпермнезії, у тварини, яке являє собою еквівалент порушень пам'яті у людини. Технічний результат, що досягається при використанні винаходу, поєднаний з підвищенням ефективності й точності моделювання та досягається шляхом реалізації натуральних симптомів тривалого нервового напруження людини, переважно, за рахунок використання сиднокарбової суспензії.

Джерела інформації

1 Бородкин Ю С, Крауз В А. Фармакология краткосрочной памяти. - М. Медицина, 1978.

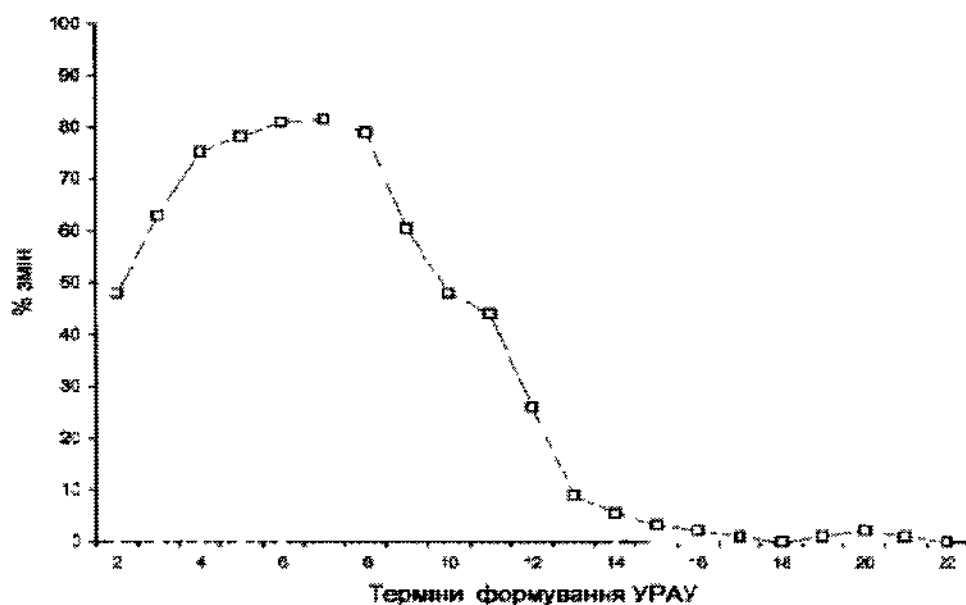
2 Ипльченко Р Ю. Фармакология поведения и памяти. -Новосибирск. Наука. -1972.

3 Haycock J W, Buskirk R van, McGaugh J L. Facilitation of retention performance in mice by post-training dithiokarbamate. -Pharm Biochem and Behav, 1977. -Vol 5. -P 525-528.

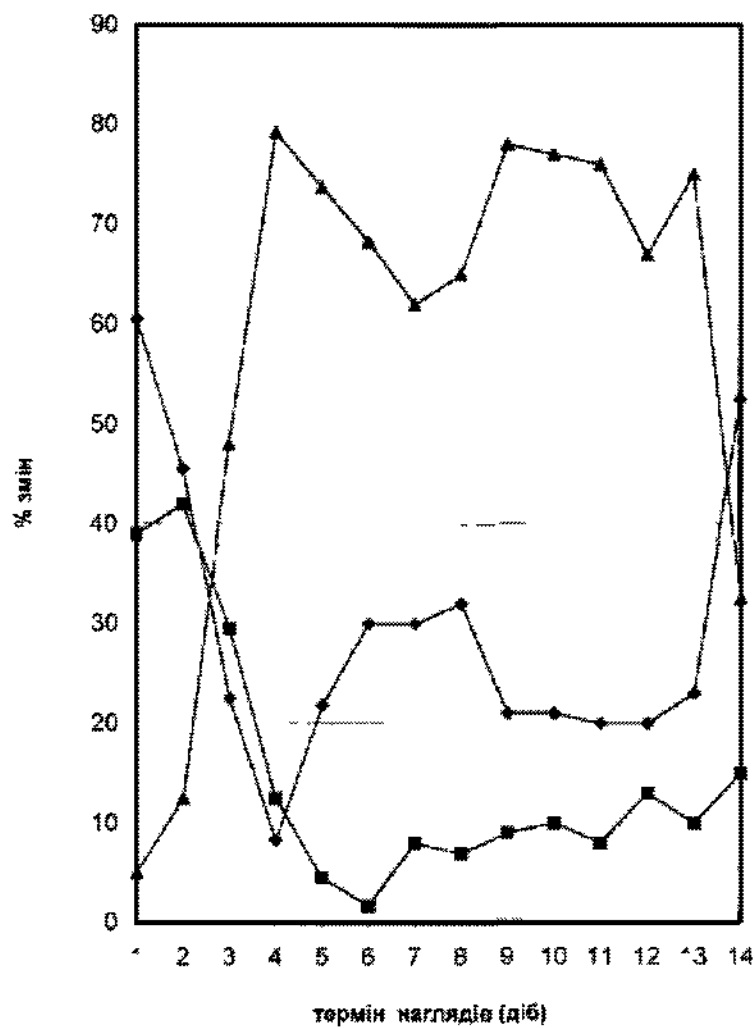
4 Gartside J B. Long-term increases in cortical neuronal activity and protein synthesis. -J Physiol, 1974. -Vol 246. -P 15-16.

5 Машковский М Д. Лекарственные средства. В 2 т. Т 1. - М. 2000. - с 124-125.

6 Спосіб структурно-функціональної оцінки формування умовної реакції активного уникнення тварини. Пат №44400 України, МПК А61В5/02 /Дроздов О Л, Дзяк Л А, Дука Т І, Чорна В І (Україна) / Дніпропетровська державна медична академія (Україна). -№2000031752, Заявл. 28.03.00, Опубл. 15.02.02.



Фиг.1



Фіг.2