

784

Министерство образования и науки РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Специальность: 012000 – физиология 02 02 05. 65

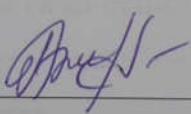
Специализация: физиология человека и животных

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**ЭФФЕКТЫ НОВЫХ НООТРОПОВ NR-1 и NR-2 НА
ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕ
ЖИВОТНЫХ**

Работа завершена:

«26» мая 2015г.



(Г. Ф. Бурханова)

Работа допущена к защите:

Доцент, к.б.н.

«26» мая 2015г.

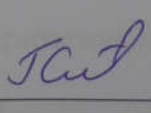


(Е. В. Герасимова)

Заведующий кафедрой:

Д.б.н., профессор

«26» мая 2015г.



(Г.Ф. Ситдикова)

Казань-2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
1.1 Определение. Классы ноотропных веществ.....	6
1.2 Механизм действия ноотропных препаратов.....	8
1.3 Применение ноотропов в медицинской практике	11
1.4 Ноотропы и стресс	Ошибка! Закладка не определена.
1.5 Пирацетам и пиритинол	Ошибка! Закладка не определена.
1.6 Фармакологическая коррекция ноотропами у детей..	Ошибка! Закладка не определена.
1.7 Методы доклинических исследований ноотропов	Ошибка! Закладка не определена.
1.8 Электрическая активность мозга крысят.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.8.1 Ранние гамма осцилляции: электрографические особенности	Ошибка! Закладка не определена.
1.8.2 Профиль развития ранних гама осцилляций и их соответствие ЭЭГ недоношенных детей	Ошибка! Закладка не определена.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	Ошибка! Закладка не определена.
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	Ошибка! Закладка не определена.
2.1. Объект исследования.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.2 Методика условного рефлекса пассивного избегания.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.3 Электрофизиологическая методика .	Ошибка! Закладка не определена.
2.4 Статистическая обработка экспериментальных данных	Ошибка! Закладка не определена.
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена.

3.1 Определение LD50 новых ноотропов NP-1 и NP-2 **Ошибка! Закладка не определена.**

3.2 Влияние новых ноотропов NP-1 и NP-2 на формирование условного рефлекса по методике УРПИ **Ошибка! Закладка не определена.**

3.3 Влияние NP-1 и NP-2 на поведение мышей в тесте «Открытое поле» **Ошибка! Закладка не определена.**

3.4 Исследование влияния NP-1 на электрическую активность мозга новорожденных крысят **Ошибка! Закладка не определена.**

3.5 Исследование влияния NP-2 на электрическую активность мозга новорожденных крысят **Ошибка! Закладка не определена.**

ВЫВОДЫ **Ошибка! Закладка не определена.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ . **Ошибка! Закладка не определена.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

АТФ – аденозинтрифосфат

АДФ – аденозиндифосфат

НП – ноотропный препарат

УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ЦНС – центральная нервная система

РГО – ранние гамма осцилляции

ГО – гамма осцилляции

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ЗПР – задержка психического развития

ГДА – горизонтальная двигательная активность

ВДА – вертикальная двигательная активность

ВВЕДЕНИЕ

Ноотропы — средства, которые предназначены для активизации энергетических процессов головного мозга человека, улучшения умственной деятельности, памяти, нормализации кровоснабжения и устойчивости клеток мозга к кислородному голоданию. В настоящее время существует довольно большой список препаратов с ноотропным действием. Благодаря своим специфическим особенностям, ноотропы еще называют метаболическими психостимуляторами. Данные лекарственные средства, в основном, применяются при сосудистых заболеваниях или после травм головного мозга, которые сопровождаются нарушением речи, памяти, внимания.

Ноотропные препараты назначают при неврологических и поведенческих нарушениях у детей, которым в настоящее время повсеместно уделяется большое внимание.

Актуальным является поиск новых препаратов, которые обладали бы большей фармакологической активностью, с высоким профилем безопасности, отсутствием взаимодействия с другими лекарственными препаратами и оказывающее избирательное действие на интегративные функции головного мозга, улучшая психопатологическое состояние пациента, его умственную активность и ориентацию в повседневной жизни.

Целью данной работы является исследование эффектов новых ноотропов NP-1 и NP-2 на электрическую активность мозга, ориентировочно-двигательное поведение и память животных.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить воздействие NP-1 и NP-2 на память в тесте условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ);
2. Исследовать влияние вещества NP-1 и NP-2 на ориентировочно-двигательное поведение мышей в тесте «Открытое поле»;
3. Выявить влияние веществ на электрическую активность мозга в соматосенсорной коре новорожденных крысят.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение. Классы ноотропных веществ

Широкое внедрение в клиническую практику препаратов с ноотропным типом действия стало одним из перспективных направлений создания фармакологических веществ. Ноотропные вещества – это препараты, стимулирующие умственную активность, интеллектуальную деятельность, улучшающие память и обучение, повышающие интегративные функции мозга [Бородкин, Шабанов, 1989]. В более широком плане ноотропы рассматриваются как вещества, повышающие устойчивость центральной нервной системы к действию экстремальных факторов и применяемые для лечения многих расстройств, вызванных переутомлением, интоксикацией, травмой мозга, гипоксией, а также при старении, эпилепсии, нарушениях мозгового кровообращения, алкоголизме и ряде иных патологических состояниях [Ковалев, 1990]. Для них характерно метаболическое и нейротрофическое действие, которое обуславливает процессы улучшения окислительно-восстановительных реакций, уменьшения агрессивного действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), позитивное влияние на нейротрансмиссию. Кроме этого, данным препаратам свойственно антиагрегантное и вазоактивное действие — уменьшение агрегации тромбоцитов, снижение адгезии эритроцитов к поверхности эндотелия, уменьшение вязкости крови.

В России и за рубежом весьма динамично развивается группа ноотропных препаратов. Разработкой и внедрением в клиническую практику новых препаратов занимаются около 60 ведущих фармацевтических компаний в различных странах. По данным ежегодника Pharmaprojects, 20 лет назад на различных стадиях исследований, клинического изучения и внедрения на рынок находились 132 ноотропных препарата, из них 79 — на этапе доклинического исследования, 34 — на различных стадиях клинического изучения и 19 — на стадии регистрации и внедрения на рынок.

Термин «ноотропы» (от греч. «ноос» — мышление и «тропос» — стремление) был впервые применен в 1972 г. Cornelia Guirgea для описания эффекта пирацетама бельгийской фирмы UCB.

В дальнейшем этот термин также стал использоваться для обозначения иных по химической структуре лекарственных средств, способных улучшать когнитивные функции. Классификация этих препаратов затруднительна из-за отсутствия четких критериев разделения лекарственных средств на обладающие и/или не обладающие ноотропным эффектом. В настоящее время выделяют несколько классов ноотропных средств (Таблица 1).

Таблица 1 – Классы ноотропных средств

Производные/ препараты	Ноотропные препараты
Производные пирролидона	Пирацетам, луцетам, фенотропил
Производные диметиламиноэтанола	Деманол, деанола ацеглумат
Производные пиридоксина	Энцефабол, пиритинол
Производные ГАМК	Аминалон, пикамилон, фенибут, гаммалон
Производные гинкго билоба	Танакан, билобил
Препараты, воздействующие на NMDA-рецепторы	Акатинол мемантин

Препараты, обладающие тропностью к холинергическим структурам	Глиатилин
Препараты животного происхождения	Церебролизин, кортексин, актовегин
Препараты смешанного действия	Инстенон

1.2 Механизм действия ноотропных препаратов

В последние годы было получено много новых данных о механизмах действия и клинических эффектах ноотропных препаратов. В основе их терапевтического действия лежит несколько механизмов [Шабалов с соавт., 2001]; [Воронина, 2000]; [Воронина, Серединин, 1998]; [Воронина, 1991]; [Кресюн, Рожковский, 1990]; [Нурмухаметов, 1999]; [Семина с соавт., 2001]; [Windisch, 1996] (Таблица 2):

Таблица 2 – Механизм действия ноотропов

Эффекты	Механизм действия
Улучшение энергетического состояния нейронов, усиление синтеза и кругооборота АТФ	За счет активации аденилатциклазы, катализирующей превращение АДФ в АТФ.
Ускорение проникновения глюкозы через ГЭБ и повышение усваивания ее клетками головного мозга, особенно в коре больших полушарий	
Стимуляция окислительно–восстановительных процессов	
Улучшение обмена нуклеиновых	Активация пластических процессов в

кислот в нервных клетках, усиление синтеза белков	ЦНС.
Усиление процессов синаптической передачи в ЦНС, нормализация нейротрансмиттерных нарушений	Через нейромедиаторные системы головного мозга (моноаминергическая, холинергическая, глутаматергическая, ГАМК–ергическая).
Мембраностабилизирующее действие	регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах, стабилизация и нормализация жидкостных свойств клеточных мембран, увеличение текучести мембран при старении, нормализация количественного соотношения отдельных фракций фосфолипидов, стабилизация функциональной активности мембранно–связанных ферментов.
Антиоксидантное, защита клеточных мембран	Удаление свободных радикалов, ингибирование перекисного окисления липидов клеточных мембран, ингибирование лизосомальных ферментов.
Антигипоксическое	Снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии, адаптирующее влияние на мозговые структуры в условиях дефицита

	формирования макроэргов и обеспечение сохранности функций нейронов.
Нейропротективное действие	Повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза.
Улучшение репаративных процессов при повреждениях головного мозга различного генеза.	
Улучшение микроциркуляции в головном мозге.	За счет улучшения деформированности эритроцитов, оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов.

Ноотропы, таким образом, имеют множественные точки приложения, вовлекая в механизм своего действия большое количество анатомо-функциональных систем – метаболизм клетки, нейротрансмиттерные, сосудистые, реологические и т.д. [Аведисова с соавт., 2001]. Важнейшим в механизме действия ноотропов является влияние на биоэнергетические и метаболические процессы в нервной клетке.

За последние годы на нейрофизиологическом уровне интенсивно изучались механизмы действия ноотропных средств. Показано влияние ноотропных препаратов на поздние компоненты (400–800 мс) вызванных потенциалов у людей при решении ими задач, что рассматривается как

непосредственное подтверждение действия ноотропов на когнитивные процессы [Крапивин, 1993].

1.3 Применение ноотропов в медицинской практике

После внедрения в клиническую практику, ноотропы начали применять, в основном, при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым синдромом. Результаты, полученные после первых исследований, свидетельствуют о достаточно хорошем терапевтическом эффекте этих средств у данной группы больных.

Сейчас ноотропные препараты широко применяют в разных областях медицины, таких как неврология, психиатрия, наркология, гериатрическая, акушерская и педиатрическая практика.

Резидуальная церебральноорганическая недостаточность является основным показанием к назначению нейрометаболических стимуляторов. Ноотропные препараты используются при различных заболеваниях и нарушениях ЦНС, но именно при органическом поражении головного мозга они действуют патогенетически.

Ноотропы назначают при следующих органических заболеваниях головного мозга:

- нарушения функций головного мозга у лиц пожилого возраста вследствие сосудистых или дегенеративных нарушений;
- хронические и посттравматические острые поражения функций головного мозга;
- заболевания, возникающие после инсульта;
- нарушения функций головного мозга при алкоголизме;
- снижение концентрации внимания, головокружение, нарушения памяти, эмоциональная лабильность;
- заболевания головного мозга у детей с минимальной мозговой дисфункцией;

- профилактика церебральных нарушений у новорожденных из групп повышенного риска;

- коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического происхождения;

- болезнь Альцгеймера у пожилых пациентов.

По данным современных исследований ноотропы уменьшают расстройства когнитивных функций у пожилых, а также у больных деменцией. Выявлена эффективность ноотропных средств при нарушениях мышления и памяти, способности к концентрации внимания, снижении