

ВЛИЯНИЕ ПИРАЦЕТАМА И ФЕНИЛПИРАЦЕТАМА НА АМНЕСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИОСЦИНА, А ТАКЖЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛЛОКСАНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

Мамчур В.И., Жилюк В.И., Левых А.Э.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Цель исследования: определение зависимостей между антиамнестическими свойствами пирацетама и фенилпирацетама с их влиянием на процессы окислительной модификации белков и продукцию оксида азота в коре головного мозга крыс с аллоксановой гипергликемией.

Диабет у крыс индуцировали однократным введением раствора аллоксана моногидрата (150 мг/кг, подкожно). Антиамнестическую активность пирацетама (500 мг/кг) и фенилпирацетама (100 мг/кг) оценивали в условиях гиосцин-индуцированной амнезии (0,8 мг/кг, подкожно) в тесте пассивного избегания. Препараты вводили внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 20 дней, начиная с 11 дня после введения аллоксана. На 30 сутки в гомогенатах коры больших полушарий спектрофотометрически определяли уровень альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ), а также суммарный уровень нитритов и нитратов (НОх).

Установлено, что длительная гипергликемия потенцирует амнестические свойства гиосцина, а также сопровождается усилением интенсивности процессов окислительной модификации белков и синтеза оксида азота в коре головного мозга. Фенилпирацетам в большей степени, чем пирацетам, обладает антиамнестическим потенциалом, при этом значимо уменьшает содержание ранних (АФГ) и поздних (КФГ) маркеров деструкции белковых молекул, а также уровень НОх.

Полученные результаты раскрывают новые механизмы действия изученных лекарственных средств, в частности при диабете.

Ключевые слова: аллоксановый диабет у крыс, пирацетам, фенилпирацетам, когнитивный дефицит, окислительная модификация белков, оксид азота, головной мозг.

На сегодняшний день сахарный диабет представляет собой одну из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. Данное заболевание относится к группе метаболических расстройств, характеризующихся гипергликемией, возникающей вследствие дефектов в секреции инсулина, либо в его действии, либо в наличии обоих факторов. Часто течение диабета ассоциировано с другими метаболическими нарушениями, такими как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и повышение артериального давления [18].

Течение диабета сопровождается развитием множества осложнений. Одно из них - ухудшение познавательных функций «диабетическая энцефалопатия». Диабет рассматривается как независимый фактор риска развития когнитивных нарушений, слабоумия, болезни Альцгеймера [12, 19, 21]. При этом развитие когнитивного дефицита у диабетических больных может приводить к трудностям в понимании информации и инструкций, что отягощает течение, ухудшает прогноз и вносит значительный вклад в снижение качества жизни и лечения больных этой патологией [22].

В то же время экспериментально и клинически установлено, что применение сахароснижающих препаратов и адекватный контроль уровня глюкозы крови не предотвращают развитие ассоциированного диабета снижения познавательных функций. Исходя из этого, актуальным является поиск новых стратегий в терапии и профилактике данных осложнений [15, 22].

Одним из важных направлений лечения когнитивного дефицита различной природы является целенаправленная медикаментозная терапия, предусматривающая назначение ноотропных препаратов (ноотропов), улучшающих состояние метаболических процессов и кровообращение в головном мозге [3]. Родоначальниками этой груп-

пы является пирацетам. В настоящее время она включает более 10 оригинальных лекарственных средств (ЛС), из которых наиболее известны пирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам и фенилпирацетам. Исходя из химического строения, эти ноотропы часто называют рацетамами [1].

Целью проводимого исследования было определение зависимостей между антиамнестическими свойствами пирацетама и фенилпирацетама с их влиянием на процессы окислительной модификации белков и продукцию оксида азота в коре головного мозга крыс с хронической аллоксановой гипергликемией.

Материалы и методы

Исследования проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 250-330 г, содержащихся в стандартных условиях вивария (температура воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха 40-60%, светлый/темный цикл: 12/12 часов) и распределенных на 5 групп: I – интактные животные, $n=10$; II – крысы с гиосциновой (скополаминовой) амнезией (пассивный контроль), $n=10$; III – животные с экспериментальным аллоксановым диабетом (активный контроль), $n=10$; IV – диабет + пирацетам в дозе 500 мг/кг, $n=10$; V – диабет + фенилпирацетам (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) в дозе 100 мг/кг, $n=10$.

Все исследования проведены согласно Конвенции Совета Европы от 18.03.1986 г. о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях.

Экспериментальный диабет моделировали путем однократного подкожного введения водного раствора аллоксана моногидрата (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в виде 5% раствора в цитратном буфере (рН 4,5), после предварительной 24-часовой пищевой депривации при сохраненном доступе к воде [8, 13].

Для уменьшения гибели животных вследствие вызываемого аллоксаном некроза инсулоцитов, поступлением инсулина в кровь, с развитием гипогликемии в течение первых 24 часов после индукции диабета вместо воды крысы получали 5% раствор глюкозы.

Уровень глюкозы в капиллярной крови определялся с помощью глюкометра Optium Omega (производства Abbot Diabetes Care Inc., США) на 11 и 30 сутки после введения аллоксана. Для последующих исследований использованы только животные с гипергликемией (>11 ммоль/л) [8].

Лекарственные средства вводили внутривенно указанными дозами 1 раз в сутки на протяжении 20 дней, начиная с 11 дня эксперимента. Животным I, II и III групп на протяжении исследования в соответствующем объеме внутривенно вводили дистиллированную воду.

Оценку влияния исследуемых ЛС на процессы обучения и хранения условного навыка у крыс проводили с помощью условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [4] в темно-светлой камере. На 5-е сутки от начала введения препаратов вырабатывали УРПИ. Для этого животных помещали в светлый отсек. После захода крыс в темный отсек дверцы закрывали и животному через электрифицированный пол наносили 5 ударов электрическим током силой 1 мА с интервалом 5 с и длительностью каждого импульса – 1 с. За 30 минут до обучения крысам II, III, IV и V групп с целью формирования амнезии вырабатываемого навыка внутривенно вводили 0,05% раствор гиосцина (скополамина гидробромида) в дозе 0,8 мг/кг (производства Sigma-Aldrich, США) [9]. Регистрировали латентный период захода в темный отсек (ЛП1) до обучения. Оценку влияния лекарственных средств на процессы ввода и хранения информации проводили через 24 часа (ЛП2) и на 20-е сутки после обучения (ЛП3), кроме того учитывали количество животных с амнезией навыка.

Для оценки эффективности отображения навыка УРПИ рассчитывали коэффициент антиамнестической активности изучаемых ЛС (КАа) [5]:

$$КАа = \frac{\Delta ЛП_{\text{препарат}} - \Delta ЛП_{\text{активный контроль}}}{\Delta ЛП_{\text{пассивный контроль}} - \Delta ЛП_{\text{активный контроль}}} \times 100\%,$$

где $\Delta ЛП = ЛП_{\text{тестирования (ЛП2;3)}} - ЛП_{\text{выработки рефлекса (ЛП1)}}$

На 20 сутки введения после регистрации латентного периода животные выводились из эксперимента путем декапитации. В коре больших полушарий после гомогенизации спектрофотометрически определяли уровень маркеров окислительной модификации белков (ОМБ): альдегидфенилгидразонов (АФГ) – ранних маркеров деструкции белковых молекул и кетонфенилгидразонов (КФГ) – поздних маркеров окислительной деструкции белков, свидетельствующих об истощении резервно-адаптационных возможностей организма [2].

Об уровне образования оксида азота (NO) судили по суммарному уровню нитритов и нитратов

(NOx) в гомогенатах коры головного мозга, которые определяли, предварительно проведя конверсию нитратов в нитриты, с помощью реакции Гриса спектрофотометрическим методом [6, 10].

Статистическую обработку результатов производили с помощью программы статистического анализа StatPlus, AnalystSoft. Версия 2006. (см. <http://www.analystsoft.com/ru/>). Уровень значимости различий средних арифметических (p) определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для исследования уровня антиамнестической активности использовали точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что латентный период захода животных в темный отсек на 5 сутки введения исследуемых веществ существенно не различался во всех группах (табл. 1). Это свидетельствует об отсутствии влияния аллоксанового диабета на природную приверженность крыс к темному пространству.

В свою очередь при тестировании животных через 24 часа и на 20 сутки после обучения в условиях предварительного введения гиосцина наблюдались определенные различия исследуемого показателя в контрольной и исследуемых группах (табл. 1). Так, установлено, что введение гиосцина животным группы пассивного контроля (II группа) приводит к уменьшению длительности латентного периода на 6 и 20 сутки наблюдения, которая была

Таблица 1 – Антиамнестическая активность средств с ноотропной активностью у крыс с аллоксановой гипергликемией, $M \pm m$ ($n=10$)

Группа животных	Латентный период, сек			КА, %		% амнезированных животных	
	5 сутки	6 сутки	20 сутки	6 сутки	20 сутки	6 сутки	20 сутки
Интakтные животные	22,7 $\pm$ 4,65	173,5 $\pm$ 6,50	165,3 $\pm$ 14,70			10	10
Пассивный контроль	23,9 $\pm$ 3,65	97,1 $\pm$ 18,36 ^а	86,5 $\pm$ 22,96 ^а			80 ^а	60 ^а
Активный контроль	20,8 $\pm$ 1,99	42,7 $\pm$ 10,75	33,3 $\pm$ 9,39 ^а			100	100 ^а
Пирацетам	19,3 $\pm$ 3,99	104,0 $\pm$ 25,67	85,3 $\pm$ 26,09	122,4	106,8	50*	60*
Фенилпирацетам	15,2 $\pm$ 1,47	133,0 $\pm$ 24,17**	132,3 $\pm$ 20,96***	186,9	208,8	30**	40**

– $p < 0,05$ – по отношению к группе пассивного контроля;

– $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к группе интактных животных;

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к группе активного контроля.

на 44% ($p < 0,01$) и 47,7% ($p < 0,05$) ниже по сравнению с показателями I группы (интактные крысы).

В то же время в группе активного контроля применение гиосцина сопровождалось более выраженными нарушениями когнитивных функций, что указывало на роль гипергликемии как дополнительного фактора, усугубляющего амнестический эффект этого фармакологического агента. Показатели ЛП2 в этой группе на 56% ($p = 0,064$) были ниже значений пассивного контроля. При этом тестирование на сохранность памятного следа на 20 день от начала введения препаратов указывало на дальнейшее угасание условного рефлекса. Свидетельством этого были более низкие показатели ЛП3, которые на 61,5% ($p < 0,05$) уступали соответствующим значениям II группы (табл. 1).

Следует отметить, что курсовое применение пирацетама и фенилпирацетама в разной степени оказывало воздействие на амнестическое влияние гиосцина в условиях гипергликемии. Так, внутривенное применение пирацетама на фоне аллоксанового диабета и гиосцин-индуцированной амнезии способствовало умеренному увеличению длительности

Таблица 2 – Влияние пиретама и фенилпиретама на содержание продуктов окислительной модификации белков и стабильных метаболитов оксида азота в коре головного мозга, а также глюкозы в сыворотке крови крыс с аллоксановой гипергликемией, $M \pm m$ ($n=10$)

Группа животных	АФГ у.е/г белка	КФГ у.е/г белка	NO ₂ /NO ₃ мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Пассивный контроль	0,75±0,056	1,15±0,036	22,3±3,29	6,72±0,55
Активный контроль	1,37±0,074 ^{##}	1,66±0,044 ^{##}	45,7±6,25 ^{##}	20,84±2,189 ^{##}
Пиретам	1,28±0,078	1,45±0,040 ^{**}	37,6±2,90	18,82±1,974
Фенилпиретам	0,98±0,067 ^{***}	1,28±0,018 ^{***}	30,7±1,53 ^{**}	17,43±1,953

– $p < 0,05$ – по отношению к группе пассивного контроля;

– $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к группе интактных животных;

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к группе активного контроля

латентного периода на 6 и 20 сутки эксперимента в 2,43 и 2,56 раза в сравнении с группой активного контроля, однако отмеченные изменения не носили достоверно значимого характера (табл. 1). В свою очередь использование фенилпиретама оказывало более выраженное влияние на процессы выработки и хранения условного навыка и характеризовалось ростом ЛП2 и ЛП3 в 3,11 ($p < 0,01$) и 3,97 ($p < 0,001$) раза в сравнении с группой активного контроля (табл. 1).

Установлено, что полученные данные были сопоставимы со значениями коэффициента антиамнестической активности (КАа) пиретама и его фенилзамещенного производного (табл. 1). При этом, в отличие от пиретама, фенилпиретам обладал более выраженными антиамнестическими свойствами, что проявлялось большими значениями КАа, а также меньшим числом животных с утерей условного рефлекса (табл. 1).

Установлено, что экспериментальное воспроизведение сахарного диабета значительно интенсифицирует процессы окислительной модификации белков в коре головного мозга. Свидетельством это служило возрастание концентрации АФГ и КФГ на 82,2% ($p < 0,001$) и 44,3% ($p < 0,001$), соответственно (табл. 2).

Повторные на протяжении 20 суток внутрижелудочные введения пиретама в дозе 500 мг/кг способствовали уменьшению содержания маркеров окисления белков, в большей степени по отношению к КФГ в коре больших полушарий, уровень которых на 12,6% ($p < 0,01$) был ниже в сравнении с группой активного контроля.

В то же время при использовании фенилпиретама в неокортексе отмечено и снижение на 28,5% ($p < 0,01$) содержания раннего маркера окисления белков – АФГ. Значения концентрации КФГ также на 22,9% ($p < 0,001$) были ниже аналогичных в группе аллоксан-диабетных крыс (табл. 2). Отмеченные показатели, зафиксированные в группе фенилпиретама, значимо превосходили значения группы пиретама – на 23,4% ($p < 0,05$) и 11,7% ($p < 0,01$), соответственно, для АФГ и КФГ.

Обнаружено, что моделирование состояния хронической гипергликемии у крыс сопровождается

увеличением системной продукции оксида азота в коре головного мозга. Так, у крыс с экспериментальной моделью диабета уровень стабильных метаболитов оксида азота (NO₂/NO₃-) повышался в 2,05 раза ($p < 0,001$) в сравнении с группой пассивного контроля (табл. 2).

При определении уровней стабильных метаболитов оксида азота в коре головного мозга после 20-дневного введения крысам пиретама и фенилпиретама на фоне гипергликемии установлено, что

изучаемые ЛС уменьшали значение этого показателя (табл. 2). При этом наибольшим эффектом обладал фенилпиретам, после применения которого уровень NO₂/NO₃- уменьшался на 32,8% ($p < 0,01$).

Таким образом, хроническая гипергликемия у крыс усиливает выраженность амнестического эффекта гиосцина. При этом развитие когнитивного дефицита сопровождается увеличением интенсивности процессов свободнорадикального окисления белковых молекул, а также возрастанием системной продукции оксида азота в коре головного мозга. Указанные изменения согласуются с данными других исследований, свидетельствующими о роли оксидативного и нитрозирующего стресса в развитии когнитивных нарушений, а в механизмах повреждения нейронов при сахарном диабете [7, 11, 16, 17, 20]. Одной из возможных причин увеличения продукции NO может быть увеличение экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота [14]. Согласно полученным данным, пиретам уступает по антиамнестической активности своему фенилзамещенному производному. При этом степень антиамнестической активности обоих препаратов не зависит от влияния на уровень гликемии и сопоставима с их воздействием на интенсивность процессов окислительной модификации белков и продукцию оксида азота в коре головного мозга, что может служить объяснением нейропротекторных свойств указанных препаратов в этих условиях.

Выводы

1. Длительная гипергликемия у крыс потенцирует амнезирующие свойства гиосцина (скополамина), а также сопровождается усилением интенсивности процессов окислительной модификации белков и увеличением концентрации стабильных метаболитов оксида азота в коре головного мозга.

2. Фенилпиретам в большей степени, чем пиретам, обладает антиамнестическим потенциалом, а также значимо уменьшает содержание ранних и поздних маркеров деструкции белковых молекул, а также уровень стабильных метаболитов оксида азота.

Литература

1. Ахупкина, В.И. Спектр фармакологических эффектов фенотропила / Ахупкина В. И., Воронина Т. А. // Фарматека. – 2005. – № 13. – С. 19-25.
2. Беленичев, И. Ф. Роль окислительной модификации белков в когнитивно-мнестических нарушениях у крыс, подвергшихся острому иммобилизационному

Literature

1. Akhupkina, V.I. Spektr farmakologicheskikh ehffektov fenotropila / V.I. Akhupkina, T.A. Voronina // Farmateka. – 2005. – № 13. – S. 19-25.
2. Belenichev, I.F. Rol' okislitel'noj modifikatsii belkov v kognitivno-mnestichestikikh narusheniyakh u krys, podverghishkhsya ostromu immobilizatsionnomu

стрессу / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 3 (30). – С. 125.

3. Бурчинский, С.Г. Новые перспективы применения ноотропов в психиатрической практике / С. Г. Бурчинский // Архив психиатрии. – 2003. – Т.9, № 3. – С. 139-143.

4. Воронина, Т.А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Воронина Т. А., Островская Р. У. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – С. 308-320.

5. Радионова, К.С. Оригинальный ноотропный препарат «Ноопепт» устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой М- и Н-холинорецепторов у крыс / К.С. Радионова, А. П. Бельник, Р. У. Островская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 1. – С. 65-68.

6. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях (инструкция по применению) / А. П. Солодков [и др.] // Витебский государственный медицинский университет. – 2001. – 9 с.

7. Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure / Matsunami T. [et al.] // *Physiol. Res.* – 2010. – Vol. 59, № 1. – P. 97-104.

8. Dave, K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // *Journal of Endocrinology.* – 2002. – Vol. 175, № 1. – P. 241-250.

9. Elrod, K. An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols / K. Elrod, J. J. Buccafusco // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1988. – Vol. 29, № 1. – P. 15-21.

10. Green, L.C. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski // *Analytical Biochemistry.* – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.

11. Kamboj, S.S. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine in the development of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetes / Kamboj S. S., Chopra K., Sandhir R. // *Metab. Brain. Dis.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 427-743.

12. Karan, N. S. Assessment of the cognitive status in diabetes mellitus / N. S. Karan // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2012. – Vol. 6, № 10. – P. 1658-1662.

13. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia.* – 2008. – № 51. – С. 216-226.

14. Liu, Y. Fasting induces a high level of 3-nitrotyrosine in the brain of rats / Y. Liu, R. He // *Neurosci. Lett.* – 2010. – Vol. 472, № 3. – P. 204-209.

15. Luteolin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats / Y. Liu [et al.] // *Brain. Res. Bull.* – 2013. – Vol. 94. – P. 23-29.

16. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats / Mastrocola R. [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 187, № 1. – P. 37-44.

17. Oxidative damage is ameliorated by curcumin treatment in brain and sciatic nerve of diabetic rats / Acar A. [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 122, № 7. – P. 367-372.

18. Protective effect of withania somnifera against oxidative stress and pancreatic β -cell damage in type 2 diabetic rats / T. Anwer [et al.] // *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* – 2012. – Vol. 69, № 6. – P. 1095-1101.

19. Samaras, K. Diabetes and the elderly brain: sweet memories? / K. Samaras, P. S. Sachdev // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 189-196.

20. Suppression of NF-kappa-beta signaling pathway by tocotrienol can prevent diabetes associated cognitive deficits / Kuhad A. [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 251-259.

21. Umegaki, H. Neurocognitive dysfunction in old diabetes: management and treatment / H. Umegaki //

stressu / I. F. Belenichev, S. V. Pavlov // *Zaporozhskij meditsinskij zhurnal.* – 2005. – № 3 (30). – S. 125.

3. Burchins'kij, S.G. Novye perspektivy primeneniya nootropov v psikiatricheskoj praktike / S. G. Burchins'kij // *Arkhiv psikiatrii.* – 2003. – T.9, № 3. – S. 139-143.

4. Voronina, T.A. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu nootropnoj aktivnosti farmakologicheskikh veshhestv / Voronina T. A., Ostrovskaya R. U. // *Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshhestv/podobshh.red.R.U.KHabrieva.* – 2-e izd. – M.: ОАО Izd-vo «Meditsina», 2005. – S. 308-320.

5. Radionova, K.S. Original'nyj nootropnyj preparat «Noopept» ustranyaet defitsit pamyati, vyzvannyj blokadoj M- i N-kholinoretseptorov u krys / K. S. Radionova, A. P. Bel'nik, R. U. Ostrovskaya // *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i meditsiny.* – 2008. – T. 146, № 1. – S. 65-68.

6. Fotometricheskij metod opredeleniya nitrato v i nitritov v biologicheskikh zhidkostyakh (instruktsiya po primeneniyu) / A. P. Solodkov [i dr.] // *Vitebskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet.* – 2001. – 9 s.

7. Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure / Matsunami T. [et al.] // *Physiol. Res.* – 2010. – Vol. 59, № 1. – P. 97-104.

8. Dave, K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // *Journal of Endocrinology.* – 2002. – Vol. 175, № 1. – P. 241-250.

9. Elrod, K. An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols / K. Elrod, J. J. Buccafusco // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1988. – Vol. 29, № 1. – P. 15-21.

10. Green, L.C. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski // *Analytical Biochemistry.* – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.

11. Kamboj, S.S. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine in the development of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetes / Kamboj S. S., Chopra K., Sandhir R. // *Metab. Brain. Dis.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 427-743.

12. Karan, N.S. Assessment of the cognitive status in diabetes mellitus / N. S. Karan // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2012. – Vol. 6, № 10. – P. 1658-1662.

13. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia.* – 2008. – № 51. – С. 216-226.

14. Liu, Y. Fasting induces a high level of 3-nitrotyrosine in the brain of rats / Y. Liu, R. He // *Neurosci. Lett.* – 2010. – Vol. 472, № 3. – P. 204-209.

15. Luteolin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats / Y. Liu [et al.] // *Brain. Res. Bull.* – 2013. – Vol. 94. – P. 23-29.

16. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats / Mastrocola R. [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 187, № 1. – P. 37-44.

17. Oxidative damage is ameliorated by curcumin treatment in brain and sciatic nerve of diabetic rats / Acar A. [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 122, № 7. – P. 367-372.

18. Protective effect of withania somnifera against oxidative stress and pancreatic β -cell damage in type 2 diabetic rats / T. Anwer [et al.] // *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* – 2012. – Vol. 69, № 6. – P. 1095-1101.

19. Samaras, K. Diabetes and the elderly brain: sweet memories? / K. Samaras, P. S. Sachdev // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 189-196.

20. Suppression of NF-kappa-beta signaling pathway by tocotrienol can prevent diabetes associated cognitive deficits / Kuhad A. [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 251-259.

21. Umegaki, H. Neurocognitive dysfunction in old diabetes: management and treatment / H. Umegaki //

Adv. Exp. Med. Biol. – 2012. – Vol. 771. – P. 465–470. 3
 22. Wilson, V. Cognitive impairment in patients with diabetes
 / V. Wilson // Nurs. Stand. – 2012. – Vol. 27, № 15–17. – P. 44–49.

Adv. Exp. Med. Biol. – 2012. – Vol. 771. – P. 465–470.
 22. Wilson, V. Cognitive impairment in patients with
 diabetes / V. Wilson // Nurs. Stand. – 2012. – Vol. 27, № 15–17.
 – P. 44–49.

INFLUENCE OF PIRACETAM AND PHENYLPIRACETAM ON AMNESIC PROPERTIES OF HYOSCINE, CONTENT OF PRODUCTS OF PROTEINS OXIDATIVE MODIFICATION AND NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN THE BRAIN CORTEX OF RATS WITH CHRONIC ALLOXAN-INDUCED HYPERGLYCEMIA

Mamchur V.I., Zhyliuk V.I., Lievykh A.E.

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine

Aim of the study: to determine relationship between antiamnesic properties of piracetam and phenylpiracetam and their influence on the processes of proteins oxidative modification and production of nitric oxide in brain cortex of rats with alloxan-induced hyperglycemia.

Diabetes mellitus was induced in rats by a single administration of alloxan monohydrate (150 mg/kg). Antiamnesic activity of piracetam (500 mg/kg) and phenylpiracetam (100 mg/kg) was estimated in conditions of hyoscine-induced amnesia (0,8 mg/kg) in the passive avoidance test. The drugs were administered intragastrically once per day during 20 days from the 11th day after alloxan injection. On the 30th day the level of aldehydephenylhydrazones (APH) and ketonphenylhydrazones (KPH), total level of nitrite and nitrate (NOx) in homogenates of cerebral cortex were determined by spectrophotometric assay.

It has been found that long-term hyperglycemia potentiates the amnesic properties of hyoscine and is accompanied by increased intensity of proteins oxidative modification and synthesis of nitric oxide in the brain cortex. Phenylpiracetam possesses greater antiamnesic potential as compared to piracetam. Also it significantly reduces the amount of early (APH) and late (KPH) markers of protein molecules degradation and decreases the level of nitric oxide stable metabolites.

Conclusion. These results reveal new mechanisms of neuroprotective properties of the studied drugs, particularly in diabetes mellitus.

Key words: alloxan diabetes piracetam, phenylpiracetam, cognitive deficiency, proteins oxidative modification, nitric oxide, brain.

Адрес для корреспонденции: e-mail: zhylyuk@ua.fm

Поступила 11.04.2013