

Получена: 04 марта 2022 / Принята: 27 июля 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.018

УДК 616-092.9

ЛАБИРИНТ ТОЛМЕНА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ПОЛИМЕРНЫХ МУКОАДГЕЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Алтынай Талгатқызы¹,

Талгат Н. Хайбуллин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Эльвира К. Ожмухаметова², <https://orcid.org/0000-0001-5963-855X>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Городская многопрофильная больница №2 акимата г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Перспективным направлением для улучшения биодоступности в тканях мозга является использование водорастворимых полимеров для интраназального применения. Благодаря прямому сообщению через решетчатую кость носовой полости с мозгом, возникла необходимость в изучении водорастворимых полимеров на слизистой носовой полости.

Цель: Провести исследование моделирования патологии головного мозга для изучения полимерных мукоадгезивных лекарственных форм у мышей путем круглосуточного контроля за поведением в условиях лабиринта.

Методы: На экспериментальных мышах исследовано нарушения когнитивных функций головного мозга в экспериментальных группах: с прохождением через лабиринт с предварительной тренировкой, прохождением через лабиринт после применения ингаляционного наркоза Изофлурана.

Результаты: Степень выраженности нарушений со стороны ЦНС в двух экспериментальных группах с применением Изофлурана была различной. После пробуждения у всех мышей в контрольной группе отмечалось снижение двигательной активности, увеличение времени преодоления лабиринта и прямопропорциональная зависимость продолжительности сна от дозы вводимого раствора Изофлурана. Вес экспериментальных мышей влияет на время прохождения через лабиринт в 100% случаев. Установлена доза токсического воздействия Изофлурана на мышей, соответствующая 17 каплям. Анализ всех данных показал в экспериментальной группе мышей в 90% случаев при увеличении дозы Изофлурана, увеличилось время преодоления лабиринта в геометрической прогрессии. В 2 случаях (10%) после пробуждения в условиях лабиринта, снижения двигательной активности мышей не наблюдалось. Экспериментальная группа с предварительным ознакомлением лабиринта, имела картину отличную от той, в котором ознакомления не было. Несмотря на быструю адаптацию мышей в окружающей среде, в течение первых 2-3 минут мыши двигались медленно. По сравнению с группой без предварительного ознакомления, снижение двигательной активности в новых условиях после применения Изофлуран и длительность время преодоления через лабиринт отмечалось в 80% случаев и среднее значение времени составило 980 секунд, тогда как в экспериментальной группе с предварительным ознакомлением эта величина составила 193 секунды.

Выводы: Лабиринт Толмена позволяет оценить уровень нарушений когнитивных функций головного мозга у мышей и время его преодоления послужить базовым критерием. Масса тела мышей оказывает влияние на время прохождения через лабиринт ($p=0,008$).

Ключевые слова: лабиринт Толмена, экспериментальные мыши, патологии головного мозга, мукоадгезивные лекарственные формы.

Abstract

TOLMEN'S LABYRINTH FOR THE DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL MODEL OF BRAIN PATHOLOGY IN MICE IN THE STUDY OF POLYMER MUCOADHESIVE DOSAGE FORMS

Altynay Talgatkzy¹,

Talgat N. Khaybullin¹, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Elvira K. Ozhmukhametova², <https://orcid.org/0000-0001-5963-855X>

Maksut S. Kazymov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

¹ NCJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan;

² SUC on the REM «City multifunctional hospital №2» Akimat of Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Introduction: A promising direction for improving bioavailability in brain tissues is the use of water-soluble polymers for intranasal use. Due to the direct communication through the lattice bone of the nasal cavity with the brain, it became necessary to study water-soluble polymers on the nasal mucosa.

Objective: To conduct a study of modeling brain pathology for the study of polymer mucoadhesive dosage forms in mice by round-the-clock monitoring of behavior in a maze.

Methods: Violations of cognitive functions of the brain in experimental groups were studied on experimental mice: with passage through a maze with preliminary training, passage through a maze after the use of inhaled anesthesia of Isoflurane.

Results: The severity of CNS disorders in the two experimental groups with the use of Isoflurane was different. After waking up, all mice in the control group showed a decrease in motor activity, an increase in the time to overcome the maze and a directly proportional dependence of the duration of sleep on the dose of the injected Isoflurane solution. The weight of experimental mice affects the time of passage through the maze in 100% of cases. The dose of toxic effects of Isoflurane on mice corresponding to 17 drops has been established. Analysis of all data showed in the experimental group of mice in 90% of cases, with an increase in the dose of Isoflurane, the time to overcome the maze increased exponentially. In 2 cases (10%) after waking up in a maze, there was no decrease in the motor activity of mice. The experimental group with a preliminary acquaintance of the maze had a picture different from the one in which there was no acquaintance. Despite the rapid adaptation of mice in the environment, during the first 2-3 minutes the mice moved slowly. Compared with the group without prior acquaintance, a decrease in motor activity in the new conditions after the use of Isoflurane and the duration of the time of overcoming through the maze was noted in 80% of cases and the average time was 980 seconds, whereas in the experimental group with preliminary acquaintance this value was 193 seconds.

Conclusions: Tolman's labyrinth allows us to assess the level of cognitive impairment of the brain in mice and the time to overcome it to serve as a basic criterion. The body weight of mice influences the time of passage through the maze ($p=0.008$).

Keywords: Tolman's labyrinth, experimental mice, brain pathologies, mucoadhesive dosage forms.

Түйіндеме

МИДЫҢ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ МОДЕЛДЕУІНДЕ ҚОЛДАНЫЛАТЫН ПОЛИМЕРЛІ МУКОАДГЕЗИВТІ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ЗЕРТТЕУ ҮШІН АРНАЛҒАН ТОЛМЕН ЛАБИРИНТІ

Алтынай Талғатқызы¹,

Талғат Н. Хайбуллин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Эльвира К. Ожмухаметова², <https://orcid.org/0000-0001-5963-855X>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Нұр-Сұлтан қ. әкімшілігінің №2 көпбейінді қалалық ауруханасы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Ми тіңдеріндегі биожетімділікті жақсартудың перспективалы бағыты-интраназальды қолдану үшін суда еритін полимерлерді қолдану. Мұрын қуысының торлы сүйегі арқылы миға тікелей байланыс арқасында мұрын қуысының шырышты қабығындағы суда еритін полимерлерді зерттеу қажет болды.

Мақсаты: Лабиринт жағдайында мінез-құлықты тәулік бойы бақылау арқылы тышқандардағы полимерлі мукоадгезивті дәрілік формаларды, сондай-ақ клиникалық көріністің объективті көрсеткіштерін зерттеу үшін ми патологиясын модельдеуді зерттеу.

Әдісі: Эксперименттік тышқандарда эксперименттік топтардағы мидың когнитивті функцияларының бұзылуы зерттелді: алдын-ала жаттығу мен лабиринт арқылы өту, изофлуранның ингаляциялық анестезиясын қолданғаннан кейін лабиринт арқылы өту. Сонымен қатар, ҚеАҚ "Семей Медицина Университеті" ғылыми зертханасы жағдайында лабиринтке енгізілген сәттен бастап тәулік бойы бақылау және минут сайын бекіту жүргізілді.

Нәтижесі: Изофлуран ерітіндісін қолданғаннан кейін екі тәжірибелік топта ОЖЖ тарапынан бұзылулардың айқындылық дәрежесі әртүрлі болды. Лабиринтте оянғаннан кейін бақылау тобындағы барлық тышқандарда моторлы белсенділігінің төмендеуі, лабиринтті жеңу уақытының ұлғаюы және ұйқы ұзақтығының изофлуранерітіндісінің дозасына тікелей пропорционалды тәуелділігі байқалды. Тәжірибелік тышқандардың салмағы 100% жағдайда лабиринттен өту уақытына әсер етеді. Изофлуранның тышқандарға уытты әсерінің дозасы 17 тамшыға сәйкес келеді. Тышқандардың эксперименттік тобындағы барлық деректерді талдағанда, изофлуран дозасын жоғарылату кезінде 90% жағдайда лабиринтті экспоненциалды түрде жеңу уақыты артты. 2 жағдайда (10%) лабиринт жағдайында оянғаннан кейін тышқандардың қозғалтқыш белсенділігінің төмендеуі байқалмады. Лабиринтті алдын-ала таныстыратын эксперименттік топта танысу болмағанда басқа сурет болды. Сонымен, тышқандардың қоршаған ортаға тез бейімделуіне қарамастан, алғашқы 2-3 минут ішінде тышқандар баяу қозғалады. Алдын-ала танысусыз топпен салыстырғанда, жаңа жағдайларда мотор белсенділігінің төмендеуі, қолданғаннан кейін Изофлуран және лабиринт арқылы ұзақ уақыт өту жағдайлардың 80% байқалды және

уақыттың орташа мәні 980 секундты құрады, алалдын-ала танысумен тәжірибелік топта бұл мән 193 секундты құрады.

Қорытынды: Жаңадәрілік формаларды зерттеу үшін тышқандардағы ми патологиясын бағалау әдістері жетілдірілді. Толмен лабиринті тышқандардағы мидың танымдық функцияларының бұзылу деңгейін бағалауға және оны жеңу уақытын негізгі критерий ретінде қарастыруға мүмкінді беретіні анықталды. Тышқандардың денесалмағы лабиринт арқылы өту уақытына әсерететіні көрсетілген ($p=0,008$).

Түйінді сөздер: Толмен лабиринті, эксперименталды тышқандар, бас- ми патологиясы, мукоадгезивті дәрілік заттар.

Библиографическая ссылка:

Талғатқызы А., Хайбуллин Т.Н., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С. Лабиринт Толмена для разработки экспериментальной модели патологии головного мозга у мышей при изучении полимерных мукоадгезивных лекарственных форм // Наука и Здоровоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 141-148. doi 10.34689/SH.2022.24.5.018

Talgatkyzy A., Khaybullin T.N., Ozhmukhametova E.K., Kazymov M.S. Tolmen's labyrinth for the development of an experimental model of brain pathology in mice in the study of polymer mucoadhesive dosage forms // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp.141-148. doi 10.34689/SH.2022.24.5.018

Талғатқызы А., Хайбуллин Т.Н., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С. Мидың эксперименталды моделдеуінде қолданылатын полимерлі мукоадгезивті дәрілік заттарды зерттеу үшін арналған Толмен лабиринті // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5(Т.24). Б. 141-148. doi 10.34689/SH.2022.24.5.018

Введение

Одной из важных концепций лечения всех типов инсультов в мире является определение этиологии возникновения нарушений мозгового кровообращения и расстановка приоритетов в лечении у каждого пациента в индивидуальном порядке [2,11,10]. Все имеющиеся лекарственные средства на фармацевтическом рынке Казахстана и других государств Евразийского экономического союза (ЕАЭС) являются недостаточно эффективными из-за низкой биодоступности лекарственных препаратов. [5,11]. В мире существует множество клинических рекомендаций по улучшению цереброваскулярного здоровья людей.

Наиболее распространенными лекарственными формами для лечения цереброваскулярных событий являются растворы для парентерального введения, при необходимости интратекально и лекарственные препараты для энтерального применения (капсулы, гранулы, таблетки, сиропы и т.д.) [15,16,20,14]. Однако не интратекальное введение, ни парентеральное не обеспечивают высокой биодоступности в виду присутствия многочисленных факторов. Самым распространенным является наличие фоновых заболеваний у таких пациентов, так называемых предшественников подобного рода расстройств, влекущим за собой применение одновременно 5 и более лекарств [17,22]. Вторым и не менее важным является лекарственное взаимодействие при лечении цереброваскулярных расстройств и фоновых заболеваний одновременно. Фармакология развивается каждый день и создает множество лекарственных средств, но данных по мировому фармаконадзору еще недостаточно, чтобы предотвращать риски лекарственных взаимодействий.

В последние десятилетия ученые в области фармацевтики совместно с широким кругом специалистов в области медицины, стали использовать водорастворимые полимеры, которые обладают необходимыми физико-химическими свойствами для таргетной доставки лекарств [3, 8]. При цереброваскулярных расстройствах все лекарственные средства должны проходить через

гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что не снижает актуальности в изучении биодоступности с различных лекарственных форм [18,4,13].

Перспективным направлением для улучшения биодоступности в тканях мозга является использование водорастворимых полимеров для интраназального применения [10]. Благодаря прямому сообщению через решетчатую кость носовой полости с мозгом, возникла необходимость в изучении водорастворимых полимеров на слизистой носовой полости [21]. Полимеры неионной природы имеют высокую молекулярную массу и медленно растворяются, что удерживает ее на поверхности слизистой носовой полости [18]. Соответственно, растворы подобных полимеров в силу повышенной вязкости замедляют процесс смывания.

Цель: данная научная работа направлена на разработку модели патологии головного мозга у экспериментальных животных для исследования удерживаемости полимерных лекарственных форм в носовой полости.

Материалы и методы.

Экспериментальная часть.

Эксперимент проводился на базе лаборатории Медицинского университета Семей согласно протоколу исследования. Одобрено Этическим комитетом (протокол №2 от 28.10 2020 года).

Экспериментальные исследования проведены на 35 белых половозрелых мышах линии AF весом 28-40грамм. Наблюдение, уход, эксперимент в условиях лаборатории с применением лабиринта Толмена проводился согласно Хельсинской декларации об использовании животных в экспериментальных условиях [6].

После выведения из эксперимента, трупы мышей помещали в полиэтиленовом пакете в морозильную камеру при температуре минус 20 градусов по Цельсию. Утилизация проводится в условиях специализированного крематория. Трупы животных вывозят на специализированных машинах по договору НАО МУС с крематорием.

Существует несколько видов лабиринтов для изучения когнитивных функций мозга экспериментальных животных, которые являются надежным инструментом оценки поведения, памяти при различных заболеваниях мозга.

В оригинальной версии лабиринт был из 6 коридоров с перегородками и служил методом оценки

изменений пространственной памяти у крыс и мышей [1]. Со временем лабиринт претерпел несколько изменений и по данным научных исследований при изучении новых лекарственных форм подходит версия, взятая в основу данной PhD диссертационной работы (рисунок 1).

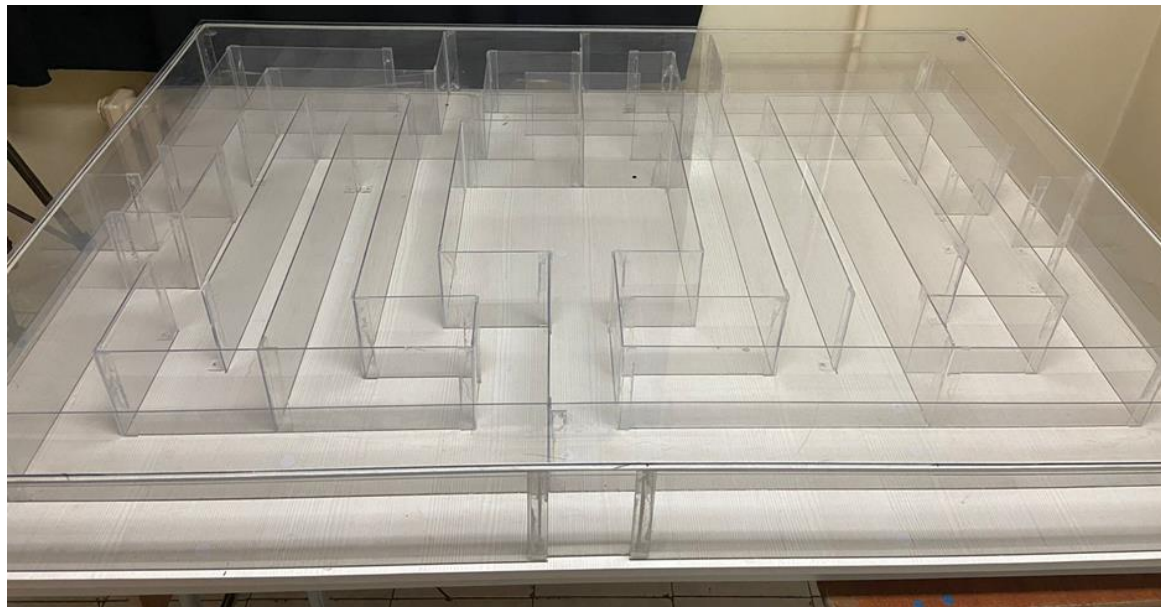


Рисунок 1. Лабиринт Толмена для изучения когнитивных функций мозга у экспериментальных мышей.
(Figure 1. Tolman's Labyrinth for studying cognitive brain functions in experimental mice).

Площадь лабиринта составляет 279 тыс см². Высота стенки по всему периметру одинаковая 15,5 см, расстояние от входа до выхода составляет 10066 см и коридоры содержат 4 перегородки.

Тестирование проводилось в течение 6 дней, измерялось время прохождения через лабиринт. При проведении эксперимента возникла необходимость в разработке оптимального протокола, позволяющий получать достоверные результаты. Так, согласно нашему протоколу, все мыши проходили через лабиринт в одно и тоже время каждые 24 часа. В первый день проводили тренировку мышей для ознакомления с лабиринтом. Сам тест заключался во времени прохождения с регистрацией в каждый последующий день. Считается, что время прохождения мышами с каждым днем должно сокращаться.

На втором этапе эксперимента, использовали средство для ингаляционного наркоза Изофлуран, после чего засекали время прохождения для сравнения с данными на первом этапе. Раствор Изофлурана (Изотрой 100 мл, Индия) в количестве 8 капель наносили на ватный тампон и помещали в стеклянный сосуд до засыпания мышей и далее переносили их ко входу в лабиринт. Каждый эксперимент повторялся на 10 разных мышах и время прохождения на обоих этапах фиксировалось на камеру с постоянной видеорегистрацией с последующим занесением данных в программу Excel.

Видеорегистрация мышей проводилась вебкамерой Logitech (C270 PB HDWebcam, Китай) всех

этапов эксперимента на протяжении всего времени пребывания в условиях лабиринта.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSSStatistics 21. Время пробуждения после использования раствора Изофлурана подлежали нормальному распределению и поэтому представлены в виде среднеарифметической со стандартным отклонением. Данные времени прохождения через лабиринт и масса экспериментальных мышей не подлежали нормальному распределению, соответственно подлежали обработке при помощи непараметрических критериев.

Результаты.

Наблюдая в первый день за животными в лабиринте, стоит отметить, что все мыши находились без движения в промежутке 3600-4500 секунд в 100% случаев после входа. Через указанный промежуток времени мыши начали ходить по лабиринту и наиболее длительным временем прохождения составило 2060 секунд, тогда как наименьшим зафиксирован результат 358 секунды, что в 6 раз меньше (таблица 1). Разница в весе на момент входа и выхода из лабиринта у мышей составляет в диапазоне 0,03-0,05 грамм без статистической значимости ($p=0,123$). Однако разница в весе между животными статистически влияет на время прохождения через лабиринт ($p=0,008$). Так, для 6-ой мыши с самым большим весом 36,30 грамм, время прохождения составило 1580 секунд. При этом, стоит отметить, что ширина коридоров позволяет проходить животным с размерами, превышающими более чем в 10 раз

экспериментальных мышей. Среднее время секунд, тогда как средний вес был на уровне 32,80 грамм. прохождения мышами в 1-ый день составило 1149,6

Таблица 1. Время прохождения мышами через лабиринт 1-ый день.

(Table 1. The time of passage of mice through the maze is the 1st day).

№ мыши	Время прохождения, сек	Вес до прохождения, гр	Вес после прохождения, гр	Время движения с момента входа в лабиринт, сек
1 мышь	583	28,23	28,18	3635
2 мышь	695	32,70	32,68	3680
3 мышь	1234	34,20	34,19	3700
4 мышь	1036	31,80	31,78	3690
5 мышь	1601	35,00	34,90	4500
6 мышь	2060	32,00	31,93	4100
7 мышь	1580	36,30	36,25	3890
8 мышь	664	32,84	32,83	3615
9 мышь	1685	33,70	33,64	3655
10 мышь	358	31,25	31,23	4012

На 2-ой день эксперимента все животные подлежали повторному прохождению через тот же лабиринт без изменений в коридорном доступе. На рисунке 2 показано, как приспособленные животные находятся в процессе поиска путей для выхода из

лабиринта. Стоит отметить, что все 10 мышей начали сразу движения по коридорам без предварительной адаптации. Таблица 2 отражает данные в полном объеме, где указаны время преодоления лабиринта.

Таблица 2. Время прохождения мышами через лабиринт 2-ой день.

(Table 2. The time of passage of mice through the maze is the 2nd day).

№ мыши	Время прохождения, сек	Вес до прохождения, гр	Вес после прохождения, гр
1 мышь	261	28,18	28,06
2 мышь	198	32,69	32,04
3 мышь	324	34,22	34,00
4 мышь	275	31,73	31,03
5 мышь	401	35,10	34,62
6 мышь	442	32,30	31,16
7 мышь	315	36,61	36,55
8 мышь	170	32,11	32,31
9 мышь	443	33,23	33,60
10 мышь	95	31,28	31,23

Наблюдая процесс прохождения по лабиринту, необходимо отметить, что мыши очень быстро приспосабливаются к окружающему и способны сохранить в памяти, что в последующем послужит критерием оценки для статистического анализа научного исследования. Все последующие с 3-го по 6-ой

дни эксперимента время сокращалось в математической прогрессии и к 6-му дню составила в среднем 45 секунд (таблица 3). Наибольшее время на 6-ые сутки отмечается у 5-ой мыши 197 секунды, а наименьшее 45секунд у 10-ой мыши

Таблица 3. Время прохождения мышами через лабиринт в период с 3-го по 6-ой дни

(Table 3 The time of passage of mice through the maze in the period from the 3rd to the 6th days).

№ мыши	Время прохождения 3 день, сек	Время прохождения 4 день, сек	Время прохождения 5 день, сек	Время прохождения 6 день, сек
1 мышь	242	207	191	128
2 мышь	176	144	128	104
3 мышь	269	203	156	111
4 мышь	223	176	122	96
5 мышь	342	305	267	197
6 мышь	356	298	247	188
7 мышь	285	241	213	174
8 мышь	143	129	103	83
9 мышь	402	342	299	147
10 мышь	88	76	63	45
Среднее время прохождения мышами	252,6	212,1	178,9	127,3



Рисунок 2. Фотографии экспериментальных мышей через 5 и 20 минут с момента входа в лабиринт.
(Figure 2. Photos of experimental mice 5 and 20 minutes after entering the maze).

На 2-ом этапе все мыши подверглись усыплению с применением раствора для ингаляционного наркоза Изофлурана. Согласно рекомендациям по использованию Изофлурана, животным необходимо 0,2 мл/кг веса. Поскольку водный раствор содержит 20 капель и мышей усыпляли в условиях стеклянного

сосуда объемом 5 литров без подачи кислорода, на 1 мышь необходимо минимум 4 капли для засыпания и наступления фармакологического эффекта. Как показали результаты, время засыпания напрямую зависит от дозы раствора Изофлурана (таблица 3).

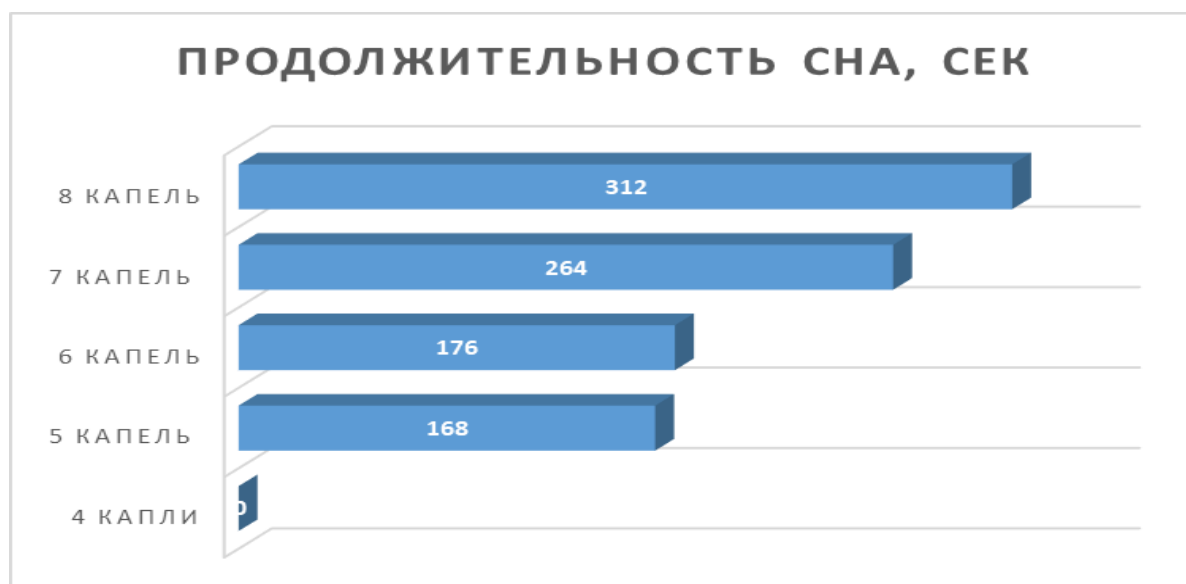


Рисунок 3. Фотографии экспериментальных мышей через 5 и 20 минут с момента входа в лабиринт.
(Figure 3. Duration of time and sleep of mice when using Isoflurane).

Для изучения активности головного мозга экспериментальных мышей, нами было зафиксировано среднее время сна при различных дозах Изофлурана. Стартовой дозой, рекомендованной для усыпления в литературных источниках, явилось 4 капли. Однако, ни одна из пяти мышей не среагировала на данную дозу, при

этом в лабиринте отмечалось снижение их двигательной активности. С каждым шагом увеличения дозы на 1 каплю установлено засыпание с прогрессивным увеличением продолжительности сна (рисунок 3). В рамках проводимого эксперимента, нами зафиксирована токсическая доза Изофлурана для мышей, которая соответствовала 17

каплям. При этом, мыши проснулись спустя 24 часа, признаки жизнедеятельности организма сохранялись в течение всего периода сна и все 5 мышей в этой группе остались живыми. Летальной дозой Изофлурана установлена 21 капля, все животные данной группы умерли спустя 15 минут.

В ходе эксперимента было установлено, что доза Изофлурана статистически влияет на время

прохождения через лабиринт после пробуждения (таблица 4). После применения 8 капель Изофлурана, все мыши подверглись более длительному восстановлению. Наибольшее время преодоления лабиринта зафиксировано при использовании 8 капель, тогда как наименьшее установлено на уровне 5 капель и составило 1522 ($p=0,018$) и 483 ($p=0,019$) секунды соответственно.

Таблица 4.

Время пробуждения после применения Изофлурана и прохождение через лабиринт.

(Table 4 The time of awakening after applying Isoflurane and passing through the maze).

№ мыши	1 группа, 4 капли		2 группа, 5 капель		3 группа, 6 капель		4 группа, 7 капель		5 группа, 8 капель	
	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек	Время сна,сек	Лабиринт, сек
1 мышь	0	419	210	620	125	595	600	852	580	1285
2 мышь	0	491	182	711	360	711	456	1200	640	1392
3 мышь	0	375	165	692	234	809	398	1123	496	1400
4 мышь	0	270	196	513	251	820	552	996	686	1522
5 мышь	0	476	181	483	230	796	410	1590	607	1501
p, значим		0,023		0,019		0,029		0,033		0,018
Сред. знач.		406		603		746		1152		1420

Полученные результаты указывают на возможности изучения новых мукоадгезивных лекарственных форм в условиях лабиринта Толмена на лабораторных мышах.

Обсуждение результатов

Вопросам о влиянии нарушений мозгового кровообращения на когнитивные функции мозга в эксперименте на животных, посвящено немало научных работ. Так, Абдрасулова И. с соавт. (2019) в результатах использовали Y-образный лабиринт и парадигму «что-где-когда», что отличает оценивающий критерий в нашем исследовании. Однако, ученые взяли другой модификации лабиринт для изучения также интраназального введения препаратов, что позволяет унифицировать данные эксперимента и взять в основу разработки новых полимерных интраназальных лекарственных форм. В другой публикации под авторством Шестаковой Е.А. и соавт. (2018) показана роль веса животных на изучение когнитивных функций ЦНС. Данная проблема очень актуальна и потому мы проводили тщательный замер веса в рамках одной экспериментальной группы. Таким образом, мыши с ожирением не могут участвовать в фармакологических экспериментах, делая результаты статистически недостоверными. Белозерцева И.В. и соавт. (2018) установили, что газы Галотана влияют на адаптивные свойства ЦНС после пробуждения и вызывают изменения в поведении. После использования раствора Изофлурана, нами не было отмечено подобного рода изменений в поведении мышей. Следовательно, полученные нами результаты могут быть использованы для оценки эффективности в последующем новых полимерных лекарственных форм с фармакологически активными веществами.

Заключение

В работе усовершенствованы методы оценки патологии головного мозга у мышей для исследования

новых лекарственных форм. Установлено, что лабиринт Толмена позволяет оценить уровень нарушений когнитивных функций головного мозга у мышей и время его преодоления послужить базовым критерием. Показано, что масса тела мышей оказывает существенное влияние на время прохождения через лабиринт ($p=0,008$). Раствор Изофлурана может быть использован в качестве снотворного средства, как для гуманного проведения исследования, так и выведения мышей из эксперимента.

Вклад авторов: Талғатқызы А., Ожмухаметова Э.К., Казымов М.С.- проведение эксперимента, фиксация и интерпретация первичных данных, написание статьи и статистическая обработка материала. Хайбуллин Т.Н.- научное руководство, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование: При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Ahterov A.V., Barbashova T.F., Belousov A.I., Bobik A.A. i dr. K voprosu o modelirovanii dvigatel'nogo povedenya krysa v mnogoal'ternativnom Zh-obraznom labirinte // Moskva. 2008. S.
2. Al-Shahi Salman R., Law Z.K., Bath P.M.W., Steiner T., Spriggin N. Haemostatic therapies for acute

spontaneous intracerebralhaemorrhage //Cochrane Database Syst. Rev. // 2018.№4: CD005951.

3. Aulton M.E., Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh 2020.

4. Barnes G., Piazza G., Chao Tze-Fan, Zimmerman L. Barriers to stroke prevention in Atrial Fibrillation: Insights from the global anticoagulation Roundtable // Inter Jour Clin Heart & Vasculture. 2022. №2. Vol.45. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101096.

5. Belenichev I.F., Buhtijarova N.V., Pavlov S.V., Ryzhenko V.P. Farmakokineticheski monitoring lekarstvennyh sredstv // Uchebnoe posobie dlya magistrrov, Zaporozh'e. – 2018. 175p.

6. Eticheskie problemy, svjazannye s provedeniem eksperimentov na zhivotnyh. «Hel'sinskaya deklaracya» Vsemirnyaya medicinskaya asociaciya -1964. Uchebnoe posobie.

7. Feigin V.I., Lawes C.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.I., Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systemic review//Lancet Neurol 2009.№8. P. 355-69.

8. Florence A.T., Attwood D., Physicochemical Principles of Pharmacy, 3rd edition, Palgrave, Basingstoke. - 2018. 210 p.

9. Gal'perin P.Ja., Zhdan L.I. Kognitivnye karty u krysi u cheloveka. Izdatel'stvo Moskva. 2019. S.160-82.

10. Inoue D., Yamashita A., To H. Formulation and in vitro characterization of a vacuum-dried drug-polymer thin film for intranasal application // Journ Polymers. №14. P.2954. DOI: 10.3390/polym14142954

11. Krzyszczyk A., Dybowski P., Michal, Kończak M., Czech B. Low bioavailability of derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons in biochar obtained from different feedstock // Environmental Research. 2022. Vol.214(Pt 1). DOI: 10.1016/j.envres.2022.113787

12. Lattanzi S., Cagnetti C., Provinciali L., Silvestrini M. How should we lower blood pressure after cerebral hemorrhage? A systematic review and meta-analysis //CerebrovascularDis. 2017. Vol.43. P. 207–13.

13. Livesay S. Sarah., Casper C., Graves A., Wilson S. et al. Abstract WP396: Barriers to Stroke Coordinator Practice // Stroke ISSN: 1524-4628. 2017. №48. Supply1. DOI: 10.1161/str.48.suppl_1. wp396.

14. Luo Y., Wang Y., Fu J. Nanomaterials in cerebrovascular disease diagnose and treatment // Particle and particle systems characterization. 2021. №5. Vol.38.p.317-19. DOI: 10.1002/ppsc.202000311

15. Manzoor Ahmad Mir Natural medicine in cerebrovascular diseases // Dilpreet Publishers. 2019. New Delhi. India. ISBN-978-93-85497-940. Vol. 1. P.1-102.

16. Miyawaki S., Imai Hideaki., Saito Nobuhito: Precision Medicine for Ischemic Cerebrovascular Diseases // Japanese Journal of Neurosurgery. 2018.- №27(7). P.528-38.

17. Nacional'naya asociaciya o bor'be s insul'tom. Ishemicheski insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii I63/G45/G46. 2020. S.70-74.

18. Panwar A., Veeramalla M., Vallupadas C., Muriki R. Barriers to stroke thrombolysis// Journal of Clinical and Diagnostic Researc. 2017. №12. Vol.11. pp. 101-05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/31815.10919.

19. Porfiryeva N.N., Semina I.I., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V.V. Intranasal Administration as a Route to Deliver Drugs to the Brain (Review) // Drug Development &Registration. 2021.№4. Vol.10. P.117-27.

20. Tabeeva G. R. Headache and cerebrovascular diseases // Journal Neurology and Psychiatry named after Korsakov S.S. 2021. №2. Vol.121. P.114. DOI: 10.17116/jnevro2021121021114.

21. Valuev I.L., Gorshkova M., Vanchugova L.V., Valuev L.I. Mucoadhesive Polymer Carriers of Intranasal Medicines // Journ Polymer Science Series A. 2019. №3 (63). P. 287-91.

22. Venkat P., Choop M. Exosome treatment for stroke with diabetic comorbidity // Journal Neural Regeneration Research. 2022. №2. Vol. 17. P. 315.

Контактная информация:

Талғатқызы Алтынай – PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

E-mail: zakirova_altynai91@mail.ru

Телефон: +7 771 3695265