

розглядати як прояв стресорної перебудови серцево-судинної системи.

Висновки

1. Ритмічна добова активність пінеальної залози є однією з необхідних умов, що забезпечують фізіологічне функціонування серцево-судинної системи.

2. Пригнічення утворення мелатоніну пінеальною залозою за допомогою використання світла в нічний час призводить до оксидативного стресу і, як наслідок, до прискореного ремоделювання судинної стінки, дистрофічних і склеротичних змін серцевого м'яза, інволютивних змін вегетативної нервової системи серця.

3. На фоні порушення світлового режиму розвивається комплекс біохімічних і морфологічних змін, які можна розглядати як фактори ризику розвитку атеросклерозу.

Перспектива подальших досліджень полягає у визначенні наявності механізму

взаємодії регуляторних систем коронарного гомеостазу, впливу змін у про- і антиоксидантних системах на патологічні процеси у серцево-судинній системі та розробці на основі отриманих результатів профілактично-лікувальних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pharmacology and physiology of melatonin's in the reduction of oxidative stress in vivo* / R. J. Reiter, D. X. Tan, Qi W. et al. // *Biol. Signals Recept.* — 2000. — Vol. 9 (3-4). — P. 160-171.

2. *Vanecek J. Mechanisms of melatonin action* // *Physiol. Res.* — 1998. — Vol. 40, N 1. — P. 11-24.

3. *Сомова Е. В., Колодуб Ф. А., Бондаренко Л. А. Хронобиологические аспекты антиоксидантного действия мелатонина у старых крыс* // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 2001. — Т. 132, № 9. — С. 320-323.

4. *Okatani Y., Wakatsuki A., Watanabe K. Melatonin inhibits vaso-spastic action of oxidized low-density lipoprotein in human umbilical arteries* // *J. Pineal Res.* — 2000. — Vol. 2, N 29. — P. 74-80.

5. *Urata Y., Honma S., Goto S. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human endothelial cells* // *Free Radic Biol Med.* — 1999. — Vol. 7-8, N 27. — P. 838-847.

6. *Shaikh A. Y., Xu J., Hscu C. Y. Melatonin protects bovine cerebral endothelial cells from hyperoxia-induced DNA damage and death* // *Neurosci Lett.* — 1997. — Vol. 229, N 3. — P. 193-197

7. *Geary G. G., Furman C., Fouquet S. A high concentration of melatonin inhibits in vitro LDL peroxidation but not oxidized LDL toxicity toward cultured endothelial cells* // *J. Cardiovasc Pharmacol.* — 1998. — Vol. 4, N 32. — P. 582-592.

8. *Mollering D., Mc Andrew J., Patel R. P. The induction of GSH synthesis by nanomolar concentrations of NO in endothelial cells: a role for γ -glutamyl-cysteine synthetase and γ -glutamyl transpeptidase* // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 448, N 2-3. — P. 292-296.

9. *Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats* / H. Gironard, C. Chulak, M. Lejossec et al. // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19 (8). — P. 1369-1377.

УДК 615.212.7:615.217.22:615.076.9:616.89-008

С. М. Дронов

ПОРІВНЯЛЬНИЙ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІЇ ПРОМЕДОЛУ І КЛОНІДИНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО «ПСИХОТИЧНОГО ЕКВІВАЛЕНТА»

Дніпропетровська державна медична академія

На сучасному етапі науково-технічного прогресу виникає низка серйозних медико-соціальних проблем щодо зростання рівня психоневрологічних порушень, у структурі яких значне місце посідають психічні розлади [1]. Тим часом розвиток психоневротичної патології часто супроводжується проявом алгічних синдромів різної інтенсивності та

тривалості [2; 3]. Головним способом усунення або полегшення болю є застосування знеболювальних засобів [4; 5].

В арсеналі болезаспокійливих засобів провідна роль як найбільш ефективним і специфічно діючим препаратом належить наркотичним анальгетикам [6]. Однак досить широке застосування лікарських

засобів цієї групи виявило низку серйозних проблем: розвиток психічної залежності, сприяння розвитку маскованих депресій, часті ускладнення функціонування життєво важливих центрів та ін., що потребує вивчення й використання знеболювальних засобів, які не проявляють зазначених негативних побічних ефектів, зокрема, неспецифічного анальгети-



ка клонідину, антиноцицептивна активність якого нарівні з α_2 -адреноміметичними властивостями визначається вивільненням ендogenous опіоїдів [7].

Метою цього дослідження було вивчення нейрофармакологічних механізмів особливостей дії промедолу та клонідину в умовах експериментального «психотичного еквівалента».

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на 60 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 170–210 г та 7 безпородних кролях масою 3–3,5 кг з хронічно імплантованими в умовах нейролептаналгезії біполярними ніхромовими електродами (діаметр 100 мк) в такі структури головного мозку: фронтальну зону кори великих півкуль (ФК: А-2,0; DS-2,0; Н-4,5); хвостате ядро (ХЯ: А-2,0; DS-4,0; Н-14,7); дорзомедіальну ділянку мигдалеподібного тіла (ДММ: А-1,0; DS-5,5; Н-14,5); дорзальну ділянку гіпокампа (ДГ: Р-4,5; DS-4,5; Н-7,5); ретикулярну формацію середнього мозку (РФ: Р-9,0; DS-2,0; Н-15,0).

Експерименти проводилися в умовах вільної поведінки тварин. Показником функціонального стану утворень мозку служив рівень їх збудливості [8]. Для стимуляції ДГ, ХЯ, ДММ і ФК (частота — 50 Гц; тривалість імпульсу — 1 мс; тривалість подразнення — 5 с; РФ відповідно 200 Гц; 0,5 мс; 5 с) використовували 2-канальний генератор прямокутних імпульсів ЕСТ-12. Амплітуду подразнювального струму поступово підвищували на 5–10 мкА до отримання необхідного ефекту. В момент стимуляції та в період прояву викликаної діяльності проводили реєстрацію біоелектричної активності структур головного мозку, які вивчалися, на 8-канальному електроенцефало-

графі «Bioscript BST 1» (Німеччина). Рівень збудливості утворень мозку визначали за співвідношенням компонентів поведінкових реакцій, які розвивалися при пороговій електростимуляції структур і супроводжувалися змінами (візуальний аналіз) біоелектричної активності. Для ДГ, ХЯ, ДММ і ФК критерієм збудливості була сила струму (мкА), яка викликала специфічні розряди післядії — типу пік-хвиля, для РФ середнього мозку — реакція активації з появою десинхронізації у ФК і переважно тета-ритму — в ДГ. При цьому порогова стимуляція структур мозку супроводжувалася характерними змінами поведінки: при подразненні ФК і РФ відмічалась орієнтовна реакція, ДГ — активно-оборонна, ДММ — пошукова, ХЯ — жування [9]. Показники викликаної біоелектричної активності мозку фіксували на 60-й хвилині після введення препаратів, що вивчалися. Вихідний стан приймався за 100 %.

Моделювання експериментального «психотичного еквівалента» здійснювали шляхом внутрішньочеревинного введення двічі на день протягом 14 днів апоморфіну гідрохлориду дозою 0,5 мг/кг для щурів і 1 мг/кг — для кролів [10]. Оцінку феноменологічних проявів експериментального «психозу» виконували за спеціально розробленими шкалами [11; 12].

Визначення порога больової чутливості у вольтах проводили за методикою електричної стимуляції кореня хвоста щурів [13]. Критерієм порога больової чутливості служила реакція вокалізації під час електричного подразнення. Ступінь аналгезії досліджували через 60 хв після введення препаратів.

Промедол (10 мг/кг), клонідин (200 мкг/кг) і фізіологічний розчин вводили внутрішньочеревинно щурам об'ємом 0,1 мл на 100 г маси тварин і внутрішньом'язово кролям.

Статистичну обробку даних здійснювали за методом ANOVA з розрахунком середніх та сигмальних відхилень та t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Одноразове введення апоморфіну сприяло розвитку гіпокінезії, яка супроводжувалася формуванням комплексу рухової стереотипії та значним збільшенням порога больової чутливості на 145,9 % ($P < 0,05$). При хронічному введенні це підвищення порога змінювалося поступовим його зниженням: в умовах сформованого «психотичного еквівалента» приріст зазначеного показника становив 24,9 % ($P < 0,05$) відносно контролю. Розвиток толерантності до антиноцицептивного ефекту апоморфіну корелював з виникненням агресивних реакцій у тварин, інтенсивність яких досягла максимуму на 7-й день (табл. 1).

Введення промедолу (10 мг/кг) тваринам, сенсibilізованим тривалим застосуванням апоморфіну, спричинило вірогідно значуще пригнічення агресивності на 91 % ($P < 0,05$), практично не впливаючи на інтенсивність стереотипії.

Двотижнева апоморфінізація різнонаправлено змінювала антиноцицептивний потенціал досліджуваних засобів. Зокрема, в умовах експериментального «психотичного еквівалента» наркотичний анагетик промедол (10 мг/кг) знижував анагетичну активність на 39,8 %. При застосуванні клонідину (200 мкг/кг) практично не спостерігалось змін знеболювального ефекту препарату порівняно з аналогічними показниками в інтактних тварин (табл. 2).

Дисперсія в характеристиці фармакологічної відповіді інтактних тварин і тварин з експериментальною патологією мозку на дію промедолу та клонідину позначалася на



функціональному стані утворень головного мозку.

Так, внутрішньочеревинне введення промедолу дозою 10 мг/кг інтактним тваринам спричинило вірогідно значуще зниження порога збудливості ДГ на 22,5 % ($P < 0,05$), сповільнення функціональної активності ФК на 20,2 % ($P < 0,05$) і РФ середнього мозку на 31,7 % ($P < 0,05$) при практично незмінній збудливості ХЯ та ДММ. Клонідин (200 мкг/кг) в умовах нормально функціонуючої ЦНС спричинював односпрямовані, але менш виражені порівняно з промедолом зміни показників функціональної активності мозкових утворень.

Введення промедолу (10 мг/кг) тваринам, сенсibiliзованим тривалим застосуванням апоморфіну, спричинило перебудову функціональної організації утворень лімбіко-ретикуло-неокортикальної системи: реєструвалися вірогідне зниження біоелектричної активності ДММ на 17,7 % ($P < 0,05$), мезенцефалічної РФ на 23,8 % ($P < 0,05$) та тенденція до зниження збудливості ХЯ і ФК. Клонідин (200 мкг/кг) у цих умовах практично не змінював, порівняно з інтактними тваринами, характеру та інтенсивності впливу на пороги збудливості утворень мозку, що вивчалися, за виключенням більш вираженої тенденції до активації ДММ (+8,4 %, $P > 0,05$) (табл. 3).

Отримані нами результати показують, що при моделюванні «психотичного еквівалента» до анагетичної дії апоморфіну спостерігається розвиток толерантності і паралельно зниженню порога больової чутливості розвивається гіперагресивність. Спричинені апоморфіном поведінкові ефекти та розвиток толерантності до його антиноцицептивної дії пов'язані з тривалою стимуляцією дофамінових рецепторів [14]. Гальмівний вплив промедолу на апоморфінову агресивність вказує на існування недофамінергічних механізмів дії апоморфіну. Цей

Таблиця 1
Динаміка поведінкових ефектів апоморфіну в умовах моделювання експериментального «психозу», $M \pm m$

Дні введення	Агресивність, інтенсивність, бали	Поріг ноцицепції, В
Контроль	0	2,09±0,10
1	0,36±0,11*	5,14±0,11*
7	3,44±0,20*	4,19±0,14*
14	3,32±0,14*	2,61±0,07*

Примітка. У табл. 1–3: * — вірогідні відмінності порівняно з показниками контролю ($P < 0,05$).

Таблиця 2
Динаміка змін антиноцицептивної активності промедолу (10 мг/кг) і клонідину (200 мкг/кг) в умовах експериментального «психозу» та їх вплив на поведінкові ефекти апоморфіну, $M \pm m$

Препарат	Агресивність, інтенсивність, бали	Поріг ноцицепції, В	
		Інтактні	Експериментальний психоз
Контроль	3,32±0,14	1,89±0,06	2,63±0,12
Промедол	0,30±0,15*	5,91±0,02* (+212,8 %)	7,18±0,35* (+173,0 %)
Клонідин	3,70±0,40	3,12±0,09* (+65,1 %)	4,30±0,18* (+66,0 %)

вплив пов'язаний, очевидно, з пригніченням наркотичними анагетиками спричиненої апоморфіном гіперчутливості нейромедіаторних систем мозку [15]. Крім того, на нейрофізіологічному рівні антиагресивна дія промедолу може бути обґрунтована встановленим нами вірогідним зниженням підвищеної в умовах психотичної патології активності ДММ, ХЯ та РФ [16].

Попередні дослідження науковців [17; 18] свідчать, що апоморфін є блокаторм опіо-

Таблиця 3
Вплив промедолу (10 мг/кг) і клонідину (200 мкг/кг) на рівень збудливості утворень головного мозку в інтактних тварин і в умовах експериментального «психотичного еквівалента», $M \pm m$

Умови експерименту		Величина порога збудливості, мкА				
		ФК	ДГ	ДММ	РФ	ХЯ
Контроль	Інт	198,8±6,8	72,6±3,4	182,7±8,6	60,2±4,2	242,4±9,8
	ЕПЕ	201,4±6,8	69,3±3,6	218,2±8,8	65,7±4,4	295,2±10,4
Промедол	Інт	158,6±6,2*	88,9±3,6*	185,6±8,6	41,1±3,8*	248,7±9,8
	ЕПЕ	181,7±6,8	70,9±3,6	179,6±8,4*	50,1±4,2*	269,5±10,2
Клонідин	Інт	167,6±6,4*	81,6±3,4	187,2±8,6	49,4±4,2	259,8±9,8
	ЕПЕ	174,4±6,6*	76,4±3,6	236,5±9,0	52,4±4,2	313,2±10,6

Примітка. Інт — інтактні тварини; ЕПЕ — експериментальний «психотичний еквівалент».



їдних рецепторів. Очевидно, розвиток зниження чутливості цих рецепторів як до дії ендогенних лігандів, так і впливу наркотичних анагетиків пояснює ослаблення знеболювальної ефективності промедолу. Нейрофізіологічним доказом встановленого нами зниження антиноцицептивного потенціалу препарату при експериментальній патології є зменшення його гальмівної дії на збудливість РФ і відсутність впливу на біоелектричну активність ДГ порівняно зі змінами функціональної активності цих утворень мозку, спричинених анагетиком, за умов нормально функціонуючої ЦНС.

Схожість характеру впливу клонідину в інтактних й експериментальних тварин на рівень збудливості утворень лімбіко-ретикуло-неокортикальної системи, що безпосередньо беруть участь у процесах первинного сприйняття та сенсорної дискримінації болю [16, 19], певно, може бути доказом виявленої відсутності змін анагетичної активності цього препарату в умовах експериментальної патології.

Результати нашого дослідження, насамперед, є підтвердженням літературних даних про механізми розвитку поведінкових реакцій апоморфіну й антиагресивну дію наркотичних анагетиків [10, 17, 18], а також можуть доповнювати їх щодо особливостей дії цих препаратів і представника нового класу неопіоїдних анагетиків — клонідину — за умов психічної патології.

Висновки

1. В умовах експериментального «психотичного еквівалента» спостерігається гіпоалгезія, яка супроводжується формуванням комплексу рухової стереотипії та агресивних реакцій.

2. Наркотичний анагетик промедол (10 мг/кг) пригнічує спричинену апоморфіном агресію, але знижує свій антиноцицептивний потенціал.

3. Клонідин, застосований в анагетичній дозі (200 мкг/кг), практично не змінює знеболювальної активності в умовах експериментальної психічної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Принципы и практика психотерапии* / Ф. Дж. Яничак, Дж. М. Дэвис, Ш. Х. Прескорн, Ф. Дж. Айд мл. — К.: Ника-Центр, 1999. — С. 115-121.

2. *Кукушкин М. Л.* Неврогенные болевые синдромы // *Боль*. — 2003. — №1. — С. 69-72.

3. *Овечкин А. М., Гнездилов А. В.* Боль в Европе (Обзор материалов II конгр. Европ. ассоциации по изучению боли) // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1998. — № 5. — С. 64-71.

4. *Кукес В. Г., Сычев Д. А.* Клиническая фармакология ненаркотических анагетиков // *Клин. фармакол. терапия*. — 2002. — № 5. — С. 73-78.

5. *Чурюканов В. В.* Болеутоляющие средства: сравнительная характеристика, механизмы действия, перспективы // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1998. — № 5. — С. 4-11.

6. *Осипова Н. А.* Опиоидные анагетики // *Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств*. — М., 2000. — Вып. 1. — С. 599-606.

7. *Asano T., Dohi S., Ohta S.* Antinociception by epidural and systemic alpha(2)-adrenoreceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain // *Anaest. Analg.* — 2000. — Vol. 90 (2). — P. 400-407.

8. *Бородкин Ю. С., Крауз В. А.* Фармакология краткосрочной памяти. — М.: Медицина, 1978. — 206 с.

9. *Волошин М. Я.* Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте. — К.: Наук. думка, 1987. — 192 с.

10. *Васар Э. Э., Жарковский А. М.* Анализ механизмов поведенческих эффектов апоморфина // *Тезисы сов. по акт. проблемам психофармакологии*. — Тарту, 1980. — С. 117-119.

11. *Allikmets L. H., Stanley M., Gershon S.* The effects of lithium on

chronic haloperidol enhanced apomorphine aggression in rats // *Life Sci.* — 1979. — Vol. 25. — P. 165-170.

12. *Costall B., Naylor R. I.* Stereotyped and circling behavior induced by dopaminergic agonist after lesions of the midbrain raphe nucleid // *Eur. J. Pharmacol.* — 1974. — Vol. 29. — P. 206-222.

13. *Carrol M. N., Lim R. K.* Observations on the neuropharmacology of morphine and morphine-like analgetics. // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1960. — Vol. 125. — P. 383-403.

14. *Magnusson J. E., Fisher K.* The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 855. — P. 260-266.

15. *Kang Y. M., Hu W. M., Qiao J. T.* Endogenous opioids and ATP-sensitive potassium channels are involved in the mediation of apomorphine-induced antinociception at the spinal level: a behavioral study in rats // *Brain Res. Bull.* — 1998. — Vol. 46. — P. 225-228.

16. *Крыжановский Г. Н.* Центральные механизмы патологической боли // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1999. — Т. 99, № 12. — С. 4-7.

17. *Verma A., Kulkarni S. K.* Role of D1/D2 dopamine and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in morphine tolerance and dependence in mice // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1995. — Vol. 5. — P. 81-87.

18. *Влияние апоморфина на опиатные рецепторы головного мозга крыс* / Г. В. Морозов, Л. Ф. Панченко, И. П. Анохина и др. // *Бюл. экпер. биол. и мед.* — 1980. — Т. 90. — С. 566-568.

19. *Решетняк В. К., Кукушкин М. Л.* Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // *Актуальные проблемы патофизиологии (избр. лекции)* / Под ред. Б. Б. Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 354-387.

