

Д. Б. Волошенков, О. А. Кашенко, В. В. Годован, О. А. Шандра

ВПЛИВ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНАМІДОМ, НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА МАГНІЄМ НА РИГІДНІСТЬ М'ЯЗІВ, ТРЕМОР І САЛІВАЦІЮ У ЩУРІВ ТА МИШЕЙ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Підвищення м'язового тону (ригідність) і тремор є провідними симптомами рухових порушень при хворобі Паркінсона, що також можуть виникати як окремі симптоми за умов інших захворювань, наприклад, ревматоїдному артриті, есенціальному треморі тощо. Недостатня ефективність існуючої терапії хвороби Паркінсона обумовлена неясністю патогенезу її виникнення, а також складним характером дизрегуляторних порушень, які обумовлюють патогенез паркінсонічного синдрому.

Загальновідомими є уявлення про те, що ушкодження та загибель дофамінсинтезуючих нейронів у чорній речовині обумовлюють втрату дофамінергічного гальмівного контролю на холінергічних нейронах і викликають холінергічну гіперактивність нейронів стріатума [1–3]. Ці дані пояснюють ефективність застосування антихолінергічних препаратів у лікуванні моторних порушень за умов паркінсонічного синдрому. Тому актуальними залишаються пошук і розробка нових потенціальних антихолінергічних протипаркінсонічних препаратів. Оксотреморин — неселективний мускаринергічний агоніст, який викликає тремор у сполученні з посиленням парасимпатичних ефектів салівації, гіпотермії, діареї у гризунів, які легко об'єктивно визначаються. Ця модель широко застосовується

для скринінгу антихолінергічних препаратів [4; 5]. Ригідність, спричинена у щурів за допомогою резерпіну, є загальноприйнятною моделлю рухових порушень за умов паркінсонічного синдрому. Резерпін відносно високими дозами (5–40 мг/кг) системно чи перорально викликає ригідність м'язів, зміну пози та відповідні вегетативні порушення [4].

Метою роботи є дослідження ефективності нових координаційних сполук дифосфонату германію з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм (відповідно МІГУ-4, МІГУ-5, МІГУ-6), синтезованих в Одеському національному університеті ім. І. І. Мечнікова (І. Й. Сейфуліна) на вираженість тремору, салівації та ригідності у тварин.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на мишах лінії СВА середньою масою 20 г. Оксотреморин (*Sigma*) розчиняли у 0,9 % NaCl і вводили підшкірно об'ємом 0,2 мл, дозою 0,25 мг/кг. За тваринами стежили протягом 5 хв до введення оксотреморину. Інтенсивність салівації та тремору оцінювали в балах кожні 5 хв протягом 30 хв після введення оксотреморину. Відсутність тремору оцінювалась 0 балами, легкий періодичний тремор — 1 бал; середній — 2 бали; повторний виражений з періодами його відсутності — 4 бали; повтор-

ний виражений, безперервний — 6 балів. Нормальна салівація — 0 балів, легка салівація навколо зубів — 1 бал, видима салівація навколо рота — 2 бали, салівація на нижній щелепі — 4 бали; салівація на нижній щелепі з краплями слини з рота — 6 балів. Нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм розчиняли в 0,9% NaCl і вводили внутрішньочеревинно дозами: 0,5; 5,0; 50 мг/кг (МІГУ-4, МІГУ-5) і 0,45; 4,5; 45 мг/кг (МІГУ-6) за 30 хв до введення оксотреморину об'ємом 0,2 мл. Тваринам контрольної групи внутрішньочеревинно вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину.

Як препарати порівняння використовували антихолінергічні засоби — скополамін гідробромід (*Sigma*) і скополамін метилбромід, які вводили внутрішньочеревинно дозами 0,5; 5,0; 10,0 мг/кг і 0,005; 0,05; 0,5 мг/кг відповідно. Для кожної дози біологічно активних речовин (БАР) використовували 6–12 тварин. Вплив препаратів на м'язовий тонус досліджували на щурах лінії Вістар масою 200–250 г. Ригідність викликали шляхом внутрішньочеревинного введення резерпіну (Рауседил, Гедеон Ріхтер, Угорщина) дозою 2,0 мг/кг за 16 год до початку дослідження. Для реєстрації м'язового тону використовували механічні пристрої (ASTA Medica AG, Німеччина). Тварину розміщували в індивідуальній добре вентильованій пластиковій коробці,



конструкція якої припускала можливість зручного горизонтального розташування кінцівок відповідно до їх фізіологічного положення. Задня кінцівка, яка проходила крізь нижню частину коробки, була закріплена у відповідному пристрої. Вимірювання м'язової ригідності проводилося за допомогою послідовної реєстрації опору флексорів і екстензорів до вимушеного розгинання та згинання в гомілковому суглобі. Конструкція установки дозволяла стабілізувати розташування кінцівки і таким чином уможлиблювала вимірювання окремо відповіді тільки флексорів або екстензорів. Тим часом електронна контрольна система, з'єднана з системою передачі, контролювала час, необхідний для розгинання кінцівки. Після цього, використовуючи описаний пристрій, оцінювали ступінь екстензії м'язів задньої кінцівки у стані резерпін-індукованої ри-

гідності м'язів. Використовуючи комп'ютерну програму обробки даних, розраховували середні показники, які виражали в абсолютних величинах (г) середнє значення \pm помилка м'язових скорочень впродовж 30 хв періоду запису (після вилучення артефактів самовільних рухів кінцівки). Для того щоб значно зменшити рівень частоти артефактів руху, щурів поміщали у пластикові коробки за 30 хв до початку дослідження. Більш детально методика описана Nickel B. et al. [4]. Досліджувані БАР вводили внутрішньочеревинно дозами 9; 17; 34 мг/кг — МІГУ-4, 6; 12; 25 мг/кг — МІГУ-5, 12; 23; 45 мг/кг — МІГУ-6; об'ємом 0,5 мл за 30 хв до визначення тону м'язів. Як препарати порівняння використовували катадолон (AWD, Німеччина) та L-DOPA (Sigma, Німеччина), які вводили внутрішньочеревинно дозами 5; 10 мг/кг і 8; 16 мг/кг відповідно.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Дослідження на мишах

Введення оксотреморину викликало тремор і салівацію, інтенсивність яких у тварин контрольної групи варіювала від 19 до 22 балів. Нікотинамід проявляв антихолінергічну дію, пригнічуючи як тремор, так і салівацію. За цих умов МІГУ-5 чинив більш виражений вплив на ЦНС-опосередкований тремор, ніж на периферично обумовлену салівацію. Нікотинова кислота і магній також зменшували інтенсивність тремору і суттєво не впливали на салівацію. Скополамін гідробромід дозозалежно впливав на оксотреморин-викликані тремор та салівацію. Скополамін метилбромід пригнічував салівацію залежно від дози і зменшував тремор тільки у відносно великій дозі (табл. 1).

2. Дослідження на щурах

Результати дослідження впливу БАР на викликану резерпіном м'язову ригідність подані в табл. 2. Вихідний тонус м'язів задніх кінцівок в інтактних щурів становив для екстензорів і флексорів відповідно 26 і 16 г. Введення резерпіну (2,0 мг/кг) викликало значне підвищення тону м'язів. Ці дані відповідають результатам досліджень інших авторів [4]. Резерпін зазначеною дозою не викликав зміни пози чи порушень вегетативних функцій. МІГУ-4–МІГУ-6 дозозалежно зменшували викликану резерпіном ригідність м'язів. Найбільш значну дію чинив МІГУ-6, який дозою 45 мг/кг викликав зниження тону екстензорів і флексорів відповідно на 34,62 і 12,5 %. L-DOPA та катадолон також зменшували дозозалежно викликану резерпіном ригідність м'язів (див. табл. 2).

Таким чином, проведені дослідження виявили, що МІГУ-4–МІГУ-6 зменшували вираженість викликаного ок-

Таблиця 1

Вплив МІГУ-4, МІГУ-5 і МІГУ-6 на оксотреморин-викликану салівацію і тремор у мишей

Умови дослідження	Доза, мг/кг	Тремор, бали	Салівація, бали	Тремор, % зниження	Салівація, % зниження
Контроль		22,20 \pm 0,80	21,40 \pm 0,87		
МІГУ-6	0,45	19,40 \pm 1,72	20,20 \pm 0,80	13	6
	4,5	18,40 \pm 1,21	19,20 \pm 1,39	17	10
	45	14,80 \pm 0,66	17,70 \pm 1,46	17	33
Контроль		19,20 \pm 3,40	21,20 \pm 3,50		
МІГУ-5	0,5	17,80 \pm 2,80	21,0 \pm 3,40	7	—
	5,0	12,70 \pm 2,30	17,30 \pm 3,10	36	18
	50,0	7,70 \pm 1,74	12,70 \pm 3,90	60	40
Контроль		22,50 \pm 1,82	21,83 \pm 1,76		
МІГУ-4	0,5	20,83 \pm 0,91	22,17 \pm 1,08	7	—
	5,0	17,33 \pm 0,49	21,67 \pm 0,67	23	—
	50,0	13,17 \pm 1,60	19,50 \pm 1,28	41	11
Контроль		19,60 \pm 0,70	19,80 \pm 1,40		
Скополамін гідробромід	0,5	13,00 \pm 1,30	2,70 \pm 1,10	34	95
	5,0	12,40 \pm 0,80	0,90 \pm 0,30	63	86
	10,0	7,00 \pm 1,20	0,8 \pm 0,33	64	99
Контроль		19,30 \pm 1,3	18,9 \pm 1,1		
Скополамін метилбромід	0,005	18,0 \pm 0,90	7,30 \pm 0,80	—	61
	0,05	16,00 \pm 3,00	6,7 \pm 1,00	—	65
	0,5	13,80 \pm 1,60	0,60 \pm 0,40	29	79



**Вплив координаційних сполук германію
на резерпін-викликану ригідність м'язів у щурів**

БАР, мг/кг		Кількість тварин	Тонус м'язів	
			Екстензори, г	Флексори, г
Вихідні показники		24	26,0±3,5	16,0±2,9
Резерпін 2		24	45,7±4,9	30,3±6,2
МІГУ-4	9	6	41,7±5,8	27,6±7,8
	17	6	22,0±3,4	21,2±4,7
	34	6	18,2±4,6	14,3±7,3
Резерпін 2		10	52,7±8,0	40,2±6,7
МІГУ-5	6	6	48,4±5,7	38,4±5,0
	12	6	42,7±6,1	34,3±4,5
	25	6	38,1±4,3	29,4±7,2
Резерпін 2		10	49,0±5,4	38,0±6,2
МІГУ-6	12	6	34,0±6,7	29,0±5,1
	23	6	21,0±3,8	17,0±4,9
	45	6	17,0±4,7	14,0±3,9
L-DOPA	8	6	29,0±3,6	21,0±4,9
	16	6	16,0±3,7	14,0±5,2
Катадолон	5	6	26,0±4,2	20,3±3,8
	10	6	17,2±4,1	13,8±5,1

Висновки

1. Проведені дослідження виявили нейротропну активність нових координаційних сполук германію з біолігандами.

2. Нові БАР спричинюють антихолінергічну дію та дозозалежно зменшують вираженість тремору і ригідності м'язів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кучеряну В. Г. Дизрегуляционные нейрохимические механизмы повреждения и смерти nigrostriарных дофаминэргических нейронов при паркинсонизме. Дизрегуляционная патология / Под ред. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2000. — С. 515-526.

2. Tarsy D. Dopamine-acetylcholine interaction in the basal ganglia // FieldsWS, editor. Neurotransmitter function: basic and clinical aspects. — N. Y., 1977. — P. 213-246.

3. Lehmann J., Langer S. Z. The striatal cholinergic interneuron: synaptic target of dopaminergic terminals? // Neuroscience. — 1983. — N 10. — P. 1105-1112.

4. Nickel B., Kolasiewicz W., Szeleenyi I. Quantification of rigidity and Tremor activity in rats by using a new

device and its validation by different classes of drugs. Atzneinforsch // Drug Reserch. — 1997. — N 47 (11). — P. 1081-1086.

5. Everett G. M. Tremor produced by drugs Nature. — 1956. — P. 177-1238.

6. Ringdahl B., Jenden D. J. Pharmacological properties of oxotremorine effects and its analogs // Life Sci. — 1983. — N 32. — P. 2401-2413.

7. Sanehez C., Meier E. Central and peripheral mediation of hypothermia, tremor and salivation induced by muscarinic agonists // J. Physiol. — 1999. — Vol. 516. — P. 657-678.

8. Connor J. D., Rossi G. V., Baker W. W. Characteristics of tremor in cats following injections of carbachol in the caudate nucleus // Exp. Neurol. — 1966. — N 14. — P. 371-382.

9. Korezyn A. D., Eshel Y. Abolition of oxotremorine effects by L-DOPA pretreatment // Neuropharmacology. — 1979. — N 18. — P. 60-63.

10. Nicotinic acetylcholine receptor α -5 subunits modulate oxotremorine-induced salivation and tremor // N. Wang, A. Orr-Urtreger, J. Chapman et al. // J. Neurological Sci. — 2004. — Vol. 222. — P. 7-91.

11. Ляшенко В. П. Роль кальцію в структурно-функціональних змінах тканин за умов гіперхолестеринемії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2005. — 40 с.

