



УДК 615.212-092.9:167.7

О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОВЕДІНКИ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛГЕТИКІВ І СЕЛЕГІЛІНУ В УМОВАХ «ДОФАМІНОВОЇ ПАТОЛОГІЇ»

Дніпропетровська державна медична академія

У сучасній нейрофармакології однією з актуальних проблем є з'ясування механізмів дії лікарських засобів різних фармакологічних груп та їх впливу на стан організму в умовах експериментальної патології. Відомо, що однією з найрозповсюдженіших неврологічних патологій людей похилого віку є хвороба Паркінсона (ХП) — хронічне прогресуюче захворювання головного мозку, пов'язане з дегенерацією дофамінергічних нейронів чорної субстанції, яке проявляється поєднанням гіпокінезії, ригідності та тремором спокою [1]. Важливу патогенетичну роль у процесі дегенерації відіграють порушення функціонування мітохондрій і надмірне утворення активних форм кисню (окиснювальний стрес), збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію внаслідок впливу великої кількості збуджувальних амінокислот (феномен ексайтотоксичності) та запальної реакції глії.

Сьогодні спектр фармакологічних засобів для лікування паркінсонізму включає багато препаратів, серед яких селективні інгібітори моноаміноксидази типу В (селегілін, юмекс) [2]. Відомо, що дана моноаміноксидаза сприяє розпаду дофаміну на дегідроксифенілацетат і пе-

рекис водню. Останній може брати участь в окиснювальному порушенні дофамінергічних нейронів. Блокада моноаміноксидази типу В збільшує концентрацію дофаміну у синаптичному просторі та за рахунок гальмування окиснювального стресу може виявити нейропротекторну дію. Тому при моделюванні екстрапірамідних порушень, які відповідають паркінсонічному синдрому, засобом базової терапії обрано селегілін — інгібітор MAO-B. Також важливо зазначити, що на фоні антипаркінсонічної терапії за деякими показаннями людина може використовувати препарати інших фармакологічних груп, наприклад, антигіпертензивні, антиангінальні, заспокійливі та знеболювальні засоби. З другого боку, серед засобів знеболювальної терапії наявний дуже широкий вибір безрецептурних препаратів відпуску групи ненаркотичних аналгетиків, а саме нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які використовують для зменшення та усунення болю різного генезу, але далеко не всі вони є безпечними [3]. Тому вибір оптимального знеболювального засобу на фоні антипаркінсонічної терапії є, на наш погляд, дуже важливим і актуальним.

Таким чином, метою нашого дослідження було встановлення впливу ненаркотичних аналгетиків на стан тварин в умовах експериментальної патології, а саме паркінсонічного синдрому, за умов отримання селегіліну.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 60 білих безпородних щурах масою 280–320 г, утримуваних у стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії [4]. Тварин вибірково розділили на 6 дослідних груп, у яких моделювали «дофамінову патологію» — експериментальний паркінсонічний синдром: I група — контроль (чиста «дофамінова патологія»); II група отримувала селегілін дозою 2 мг/кг; III група — селегілін 2 мг/кг + диклофенак натрію 10 мг/кг; IV група — селегілін 2 мг/кг + німесулід 40 мг/кг; V група — селегілін 2 мг/кг + парацетамол 300 мг/кг; VI група — селегілін 2 мг/кг + целекоксиб 50 мг/кг [5; 6].

«Дофамінову патологію» формували введенням внутрішньочеревинно галоперидолу (Гедеон Ріхтер) дозою 0,5 мг/кг протягом 30 днів; останні 10 днів вводили дослідні комбінації се-



легіліну (Polpharma) та ННА [7]. Зміни поведінки тварин вивчали в тесті трохи піднятого «хрестоподібного» лабіринту, рівень рухливої активності характеризували за кількістю заходів у закритий і відкритий рукави лабіринту та перетинання центра. Зміни дослідно-емоційного стану оцінювали за кількістю зазирань і вертикальних стійок, актів грумінгу та болюсів [8]. Також визначали м'язовий тонус у тесті «міорелаксація». Після завершення дослідів тварин виводили з експерименту (з обов'язковим виконанням усіх існуючих методичних прийомів) [4]. Для біохімічних досліджень використовували гомогенати утворень мозку — стовбура, мозочка та кори великих півкуль, де визначали активність ферменту супероксиддисмутази (СОД) та показників продуктів перекисного окиснення ліпідів, а саме рівень малонового діальдегіду [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом 20–30 хв після введення галоперидолу щури проявляли загальне занепокоєння, потім заспокоювалися та завмирили у відповідних позах. Відмічались скутість рухів і ригідність м'язів (рис. 1). У вихідно-

му стані термін, протягом якого щури висіли на спеціальному пруті, завдяки якому вимірювалася м'язова сила, дорівнював від $(7,66 \pm 1,08)$ с (група селегіліну) до $(16,50 \pm 3,11)$ с (група селегілін + парацетамол). Наприкінці 20-го дня експерименту, коли необхідно було починати вводити дослідні комбінації, м'язовий тонус збільшився у середньому на 51,66 % ($P < 0,05$) для всіх дослідних груп. На фоні 10-денного отримання дослідних комбінацій відмічено зниження м'язової сили на $-57,83$ % ($P < 0,05$) — група селегілін + парацетамол — і $-77,84$ % ($P < 0,05$) — група селегілін + німесулід — порівняно з показниками групи контролю. Інші групи показали проміжні дані. Так, у контрольній групі м'язовий тонус на 30-й день введення галоперидолу збільшився у 2,07 рази порівняно з показниками вихідного стану.

У тесті з трохи піднятим «хрестоподібним» лабіринтом на 20-й день експерименту у щурів відмічено зниження рухової активності, що проявлялося зменшенням кількості заходів у закритий і відкритий рукави лабіринту та перетинання центра, емоційний стан характеризувався як седативний, заспокійливий (рис. 2). У групі тварин,

що отримували селегілін протягом 10 днів, відзначено позитивну динаміку в поведінці, кількість заходів у закритий і відкритий рукави лабіринту підвищена на 140,00 % ($P < 0,05$) і 251,51 % ($P > 0,05$) відповідно, кількість зазирань і стійок на 210,84 % ($P < 0,05$) і 354,54 % ($P < 0,05$) відповідно порівняно з показниками групи контролю. У групі тварин, які отримували селегілін + диклофенак натрію (група III) та селегілін + парацетамол (група V), відмічена також позитивна динаміка у змінах поведінки, яка проявилася у збільшенні кількості заходів у закритий і відкритий рукави лабіринту (група III: $+140,96$ % ($P < 0,05$), $+51,51$ % ($P > 0,05$); група V: $+220,48$ % ($P < 0,05$), $+203,03$ % ($P < 0,05$) відповідно) порівняно з показниками групи контролю. Кількість зазирань і стійок до 30-го дня експерименту для групи III практично не змінилась порівняно з показниками вихідного стану, для групи V кількість стійок ще залишалася зниженою на $-86,80$ % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану.

Цікаві результати отримані при дослідженні змін поведінки у групі IV (селегілін + німесулід) і групі VI (селегілін + цефексоксиб). Кількість заходів у закритий і відкритий рукави порівняно з показниками контролю збільшилася на 321,68 та 203,03 % відповідно для групи IV та на 261,44 і 251,51 % відповідно для групи VI. Дослідницька активність (кількість зазирань і стійок) ще залишалася зниженою порівняно з показниками вихідного стану на 35,46 і 20,12 % для групи IV і на 29,41 і 21,67 % для групи VI. Емоційний стан характеризувався як заспокійливий, більш позитивна динаміка спостерігалась у групах, які отримували селегілін і селегілін у комбінації з німесулідом і цефексоксибом.

Відомо, що антиоксидантна система протидіє пошкодуючому ефекту вільних радикалів, які утворюються при нейроде-

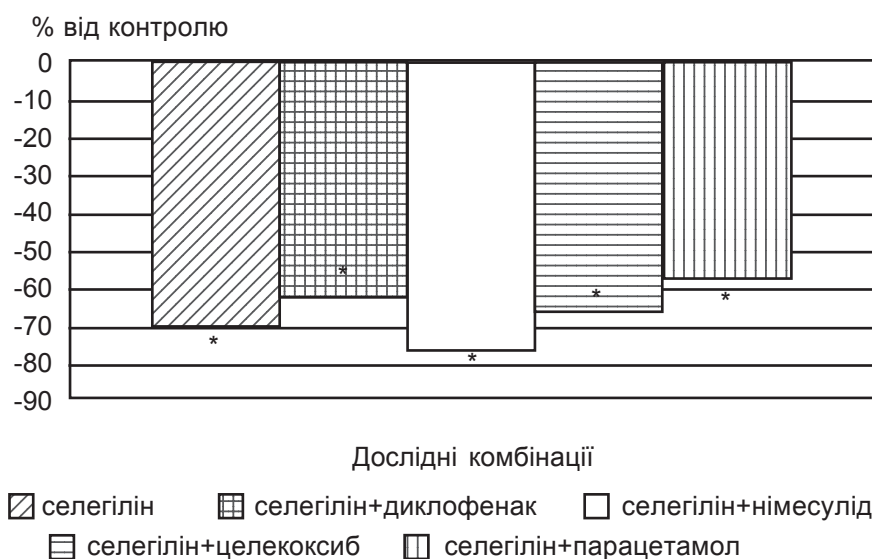


Рис. 1. Зміни м'язового тонусу під впливом дослідних комбінацій в умовах «дофамінової» патології порівняно з групою контролю
Примітка. * $P < 0,05$ — по відношенню до групи контролю.

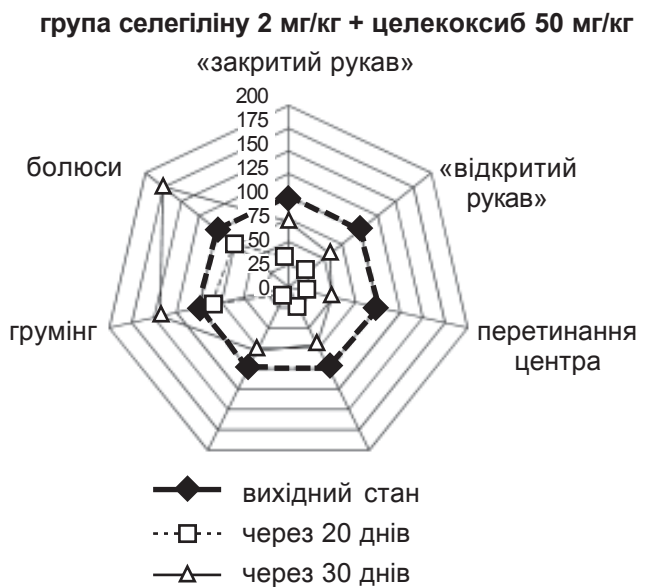
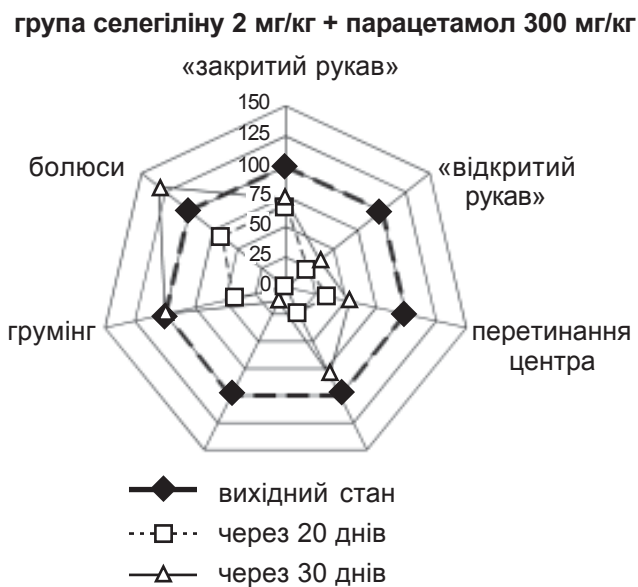
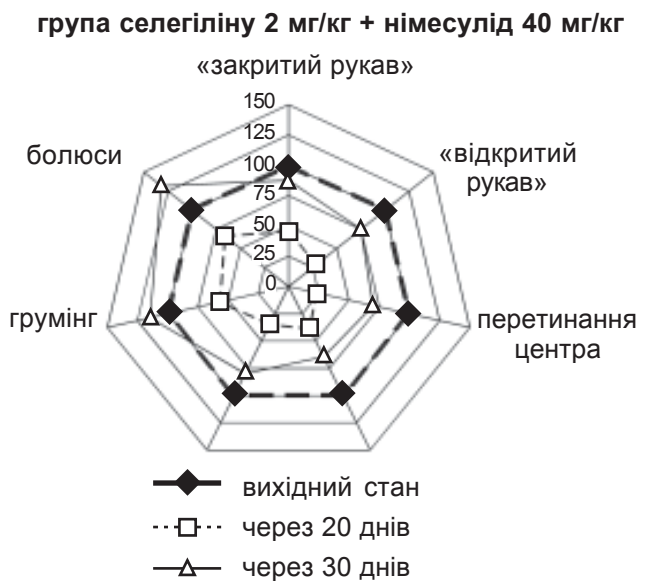
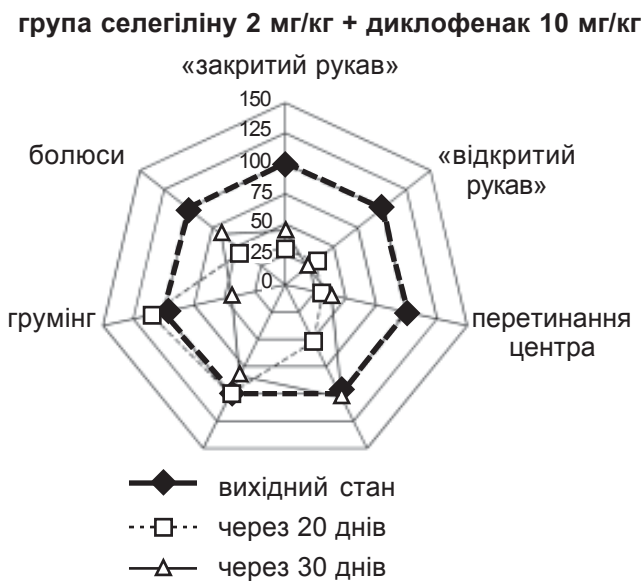
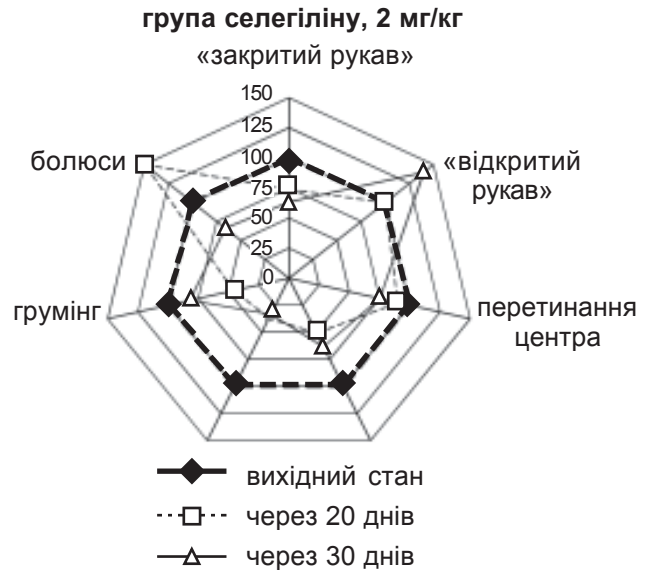
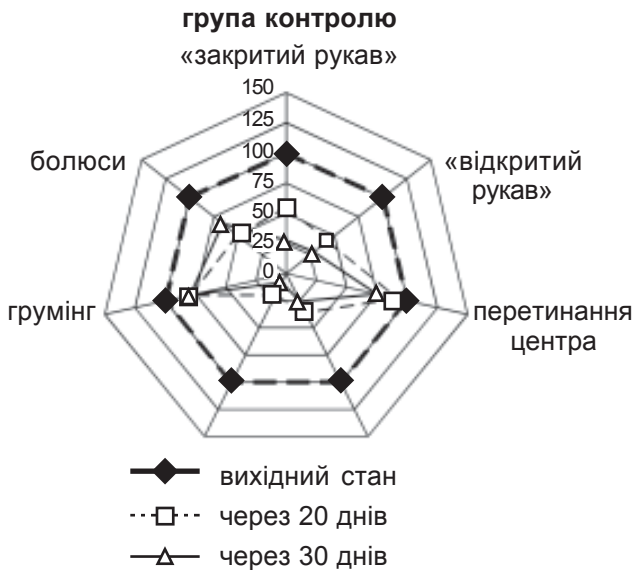


Рис. 2. Зміни поведінки тварин у тесті «хрестоподібний лабіринт» в умовах «дофамінової» патології у порівнянні з вихідним станом



генеративних змінах у центральній нервовій системі. Дія ферментів антиоксидантного захисту, а саме СОД, спрямована на зниження концентрації оксидантів у тканинах до рівня, необхідного для забезпечення нормального протікання біохімічних процесів у клітині. Активація процесів перекисного окиснення ліпідів призводить до нагромадження токсичних продуктів (наприклад, малонового діальдегіду — МДА), які шкідливо впливають на клітинні мембрани. При аналізі нейрохімічних змін у структурах мозку, а саме — рівня активності СОД і рівня МДА, зазначено такі зміни (таблиця). Так, визначено, що дуже низький рівень СОД у структурах мозку (кора, стовбур, мозочок) спостерігається у групі контролю, але під впливом селегіліну у комбінації з парацетамолом у корі та стовбурі відмічається ще нижчий рівень СОД:

на $-27,96\%$ ($P>0,05$) і $-18,77\%$ ($P>0,05$) відповідно. Інші комбінації селегіліну та НПЗП показали підвищений рівень активності СОД порівняно з показниками групи контролю. Найбільші показники антиоксидантного захисту для кори великих півкуль відзначені у групі II ($0,627\pm 0,054$) ум. од./мг білка), для стовбура в групі IV та групі VI — ($0,468\pm 0,039$) ум. од./мг білка і ($0,586\pm 0,246$) ум. од./мг білка відповідно, а для мозочка у групі VI — ($0,388\pm 0,032$) ум. од./мг білка. При аналізі показників МДА відмічено, що більш високими вони є у групі контролю, а для стовбура і мозочка — у групі селегілін із парацетамолом. Найменший рівень МДА відзначаємо для групи IV — у 1,67 разу для кори, у 1,62 разу для стовбура та у 1,37 разу для мозочка порівняно з показниками контролю. Також у групі VI у стовбурі та мозочку рівень МДА

менший на $-62,40\%$ ($P<0,05$) та на $-70,47\%$ ($P<0,05$) порівняно з показниками групи контролю.

Таким чином, нами досліджено вплив сумісного введення селегіліну та НПЗП (диклофенак натрію, німесулід, парацетамол і целекоксиб) на стан тварин в умовах експериментального паркінсонічного синдрому. Зазначено, що за змінами м'язового тону та поведінки тварин у тесті «хрестоподібний» лабіринт більш безпечні НПЗП — німесулід і целекоксиб, що підтверджується при аналізі нейрохімічних показників у структурах мозку (кора, стовбур, мозочок).

ЛІТЕРАТУРА

1. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: Медпресс, 1999. — 416 с.
2. Карабань И. Н., Карабань Н. В., Маньковский Н. Б. Патогенетические аспекты лекарственной терапии и клинического течения болезни Паркинсона // Междунар. невролог. журнал. — 2006. — № 5 (9). — С. 13-18.
3. Нестероидні протизапальні препарати у XXI сторіччі: користь / ризик / О. П. Вікторов, Т. Ю. Дмитрієва, О. Є. Базика, С. І. Деяк // Укр. ревматол. журнал. — 2005. — № 2 (20). — С. 3-7.
4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якин, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. — К., 2002. — 155 с.
5. Эффекты карнозина и селегилина при паркинсонизме, вызванном введением МРTP мышам линии SAM (Senescence Accelerated Mice) / Е. В. Сорокина, Н. А. Бастрикова, С. Л. Стволинский, Т. Н. Федорова // Нейрохимия. — 2003. — Т. 20, № 2. — С. 133-138.
6. Макаренко О. В., Мамчур В. Й. Вплив нових вітчизняних анагетиків на вміст серомукоїдів і сіалових кислот в умовах «ад'ювантного» артриту // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 2 (94). — С. 17-19.
7. Морфологические перестройки в коре больших полушарий мозга крыс и особенности поведения животных, вызванные синтетическим ГАМК-производным в условиях «дофаминовой патологии» / Л. М. Герштейн, Е. Л. Доведова, Н. С. Попова и др. // Нейрохимия. — 2001. — Т. 18, № 4. — С. 304-309.
8. Калувев А. В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных. — К., 1998. — 95 с.
9. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л. А. Даниловой. — СПб.: Питер, 2003. — 736 с.

Таблиця

Нейрохімічний аналіз змін в утвореннях головного мозку під впливом дослідних комбінацій

Структури мозку	СОД, акт. ум. од./мг білка	МДА, нмоль/мг
Група I		
кора	0,261±0,099	0,748±0,096
стовбур	0,213±0,056	0,939±0,239
мозочок	0,096±0,026	0,701±0,112
Група II		
кора	0,627*±0,054	0,362*±0,099
стовбур	0,256±0,011	0,540±0,094
мозочок	0,136±0,045	0,526±0,228
Група III		
кора	0,320±0,081	0,345*±0,077
стовбур	0,144±0,043	0,538±0,165
мозочок	0,138±0,043	0,727±0,115
Група IV		
кора	0,316±0,148	0,446*±0,117
стовбур	0,468*±0,039	0,579*±0,054
мозочок	0,242*±0,094	0,508*±0,112
Група V		
кора	0,188±0,056	0,297*±0,041
стовбур	0,173±0,055	0,731±0,075
мозочок	0,349*±0,088	0,787±0,208
Група VI		
кора	0,392*±0,101	0,606±0,062
стовбур	0,586*±0,246	0,353*±0,062
мозочок	0,388*±0,032	0,207*±0,034

Примітка. * — $P<0,05$ по відношенню до групи контролю.

