

В6, ЛК) дозволяє значно підвищувати здатність НА перетворюватись у відповідні коферменти.

4. Ефективність вітамінних комплексів зростає у міру збільшення кількості компонентів у них, але у 5–6-компонентних уже досягає межі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Терруан Т. Взаимодействие витаминов / Т. Терруан. — М. : Мир, 1969. — 245 с.

2. Карпов Л. М. Реалізація специфічної активності функціонально зв'язаних вітамінів групи В, їх похідних і комплексів за різних станів організму : дис. ... д-ра біол. наук : 14.00.25 / Карпов Леонід Михайлович. — Одеса, 1994. — 505 с.

3. Островский Ю. М. Общие подходы к изучению межвитаминных взаимоотношений / Ю. М. Островский // Межвитаминные взаимоотношения : материалы 3-го Гродненского симпозиума, 1975 г. : тезисы докл. — Гродно, 1975. — С. 121-122.

4. Дія вітамінного комплексу на показники енергетики в тканинах щурів різного віку / Н. В. Полтавцева, Т. В. Васильєва, Л. М. Карпов [та ін.] // Віс-

ник Одеського державного університету ім. І. І. Мечникова. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 30-34.

5. Анісімов В. Ю. Вміст загальних макроергічних фосфатів у тканинах щурів після введення вітамінної суміші та антибіотиків / В. Ю. Анісімов // Там же. — 2004. — Т. 9, № 5. — С. 7-10.

6. Розанов А. Я. Биохимическое обоснование комплексного применения витаминов, коферментных дегидрогеназ α -кетокислот / А. Я. Розанов, Л. М. Карпов // Метаболические эффекты недостаточности функционально связанных В-витаминов ; под ред. Ю. М. Островского. — Минск, 1987. — Гл. 5. — С. 248-255.

7. Оптимальные соотношения некоторых витаминов группы В при их введении в организм животных / Л. М. Карпов, Л. Г. Савлущинская, В. Г. Савчук [и др.] // Клиническая витаминология : Всесоюз. конф., 18–20 июля 1991 г. : тезисы докл. — М., 1991. — С. 286-287.

8. Влияние витаминно-антиоксидантных комплексов на содержание некоторых витаминов в различных органах крыс, подвергшихся рентгеновскому облучению / А. К. Будняк, А. В. Сорокин, Л. М. Карпов [и др.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 1999. — № 4. — С. 36-38.

9. К 20-летию Чернобыльской аварии. Изучение витаминного статуса и обеспеченности микро- и макроэлементами отдельных групп людей в различные периоды времени после аварии на ЧАЭС / В. Б. Спиричев, Г. В. Донченко, Н. В. Блажевич [и др.] // Український біохімічний журнал. — 2006. — Т. 78, № 2. — С. 5-26.

10. Определение N_1 -метилникотинамида и никотиновых коферментов в биологических средах флуоресцентным методом / О. А. Коденцова, А. А. Вражинская, Т. Г. Сокольников [и др.] // Вопросы питания. — 1992. — Т. 51, № 2. — С. 62-67.

11. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон ; пер. с англ. Ю. Данилова. — М. : Практика, 1999. — 459 с.

12. Карпов Л. М. Взаимодействие липоевой кислоты и тиамин при всасывании в тонком кишечнике собак / Л. М. Карпов, А. Я. Розанов, Р. О. Файтельберг // Физиологический журнал. — 1985. — Т. 31, № 6. — С. 750-753.

13. Карпов Л. М. Роль Na^+ , K^+ -АТФазы во взаимоотношениях тиамин и липоевой кислоты при всасывании, происходящем в желудочно-кишечном тракте / Л. М. Карпов // Там же. — 1989. — Т. 35, № 2. — С. 51-57.

УДК 616.8-009.15/.009.3:615.015.2

О. В. Макаренко

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ БРОМОКРИПТИНУ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА УМОВ КАТАЛЕПСІЇ ТА ТРЕМОРУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія

Сьогодні до найпоширеніших хвороб в Україні належать неврологічні захворювання, розповсюдженість яких в останні роки, на жаль, значно зростає. Хвороба Паркінсона (ХП) і синдром паркінсонізму є чи не найпоширенішою формою рухової патології людини, що уражає більше 1 % популяції людей віком від 60 років [1]. Нами проаналізовані основні напрямки фармакотерапії ХП залежно від клінічних форм, а саме —

акінетико-ригідної, змішаної та паркінсонічного тремору [2]. На основі проведеного аналізу встановлено, що на початкових стадіях ХП провідна роль як засобам монотерапії належить агоністам дофамінових рецепторів (наприклад бромокриптину), яким притаманна здатність стимулювати дофамінові рецептори у головному мозку, виявляючи при цьому вибірково дію на їхні різні підтипи. Фармакологічний ефект цих засобів

реалізується «в обхід» дегенерованих нігостріальних нейронів і не пов'язаний з перетворенням леводопи на дофамін [3].

Відомо, що клінічна картина ХП складається, в основному, з рухових, вегетативних сенсорних і психічних розладів. На наш погляд, у лікаря-невролога труднощі можуть виникнути при яскраво виражених сенсорних порушеннях (больовому синдромі) на фоні різних клі-



нічних форм у хворого на паркінсонізм, тому вибір знеболювального засобу — безпечного й ефективного — є, на наш погляд, досить актуальним завданням [4].

Таким чином, **метою** дослідження було встановлення антиноцицептивної активності сумісного використання бромокриптину й анагетиків при порушенні нейросинаптичної передачі за типом каталепсії та тремору, що відповідає деяким клінічним формам паркінсонізму (акінетико-ригідній і тремору).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 72 білих безпородних щурах-самцях масою 200–220 г і 72 білих мишах масою 21–23 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДДМА [5]. Методом випадкової вибірки тварини були поділені на 9 груп (n = 8): група контролю (0,9%-й розчин NaCl) (гр. I) і 8 дослідних. Нами досліджені зміни больової перцепції за умов каталепсії (пригнічення дофамінергічної передачі, що відповідає стану гіпокінезії та ригідності) та тремору (активація ацетилхолінергічної передачі, що відповідає паркінсонічному тремору) за умов отримання бромокриптину (Б) — 5 мг/кг (гр. II) та сумісного застосування Б із нестероїдними протизапальними засобами: Б + диклофенак натрію (10 мг/кг) (гр. III); Б + німесулід (40,0 мг/кг) (гр. IV); Б + мелоксикам (10 мг/кг) (гр. V); Б + целекоксиб (50 мг/кг) (гр. VI); Б + парекоксиб (0,8 мг/кг) (гр. VII); Б + парацетамол (150 мг/кг) (гр. VIII) і Б + кеторолак (5 мг/кг) (гр. IX).

Оцінку антиноцицептивної активності засобів за умов каталепсії проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Вплив досліджуваних комбінацій на центральний компонент болю за умов тремору вивчали на моделі термічного («гаряча пластина») подразнення кінцівок мишей: як подраз-

ник використовували укріплену в ультратермостаті металеву пластину з $t = 54,6\text{ }^{\circ}\text{C}$. При цьому реєстрували час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, сплигування, писк) [6].

Оцінювали антикаталептичну дію за шкалою Morgurgo, анти-треморну дію досліджуваних комбінацій — за бальною шкалою. Каталепсію у щурів спричинювали введенням трифтазину дозою 2 мг/кг, тремор у мишей — підшкірним ін'єктуванням ареколіну дозою 25 мг/кг [7]. Усі отримані результати обробляли загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Показники больового порога у щурів у вихідному стані коливалися в межах від $(1,73 \pm 0,15)$ В (гр. II) до $(2,38 \pm 0,22)$ В (гр. III). На фоні введення більшої доз дослідних комбінацій розвиток знеболювальної дії спостерігався на 90-й хвилині: однак при використанні Б + парекоксиб анагетичний потенціал

становив 169,23 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану вже на 30-й хвилині до сліду (рис. 1).

Встановлено, що максимум заспокійливої дії композицій Б + мелоксикам, Б + парацетамол і Б + кеторолак реєструвався на 90-й хвилині, що відповідало збільшенню порога перцепції у 2,14 разу ($P < 0,05$) для гр. V і гр. VIII та у 2,55 разу ($P < 0,05$) для гр. IX порівняно з показниками групи контролю.

Також показано, що на фоні отримання Б + німесулід спостерігався більш тривалий знеболювальний ефект: так, на 90–120-й хвилині ноцицептивну відповідь фіксували в межах 105,94–92,43 % ($P < 0,05$) відповідно порівняно з показниками вихідного стану.

Заслужують уваги зміни щодо проявів ригідності та стану каталепсії під впливом досліджуваних комбінацій (таблиця). Так, на фоні отримання Б і Б сумісно з диклофенаком, мелоксикамом, целекоксибом, парекоксибом прояви каталепсії через 30 хв не реєструвалися взагалі, а через 120 хв спостерігались у 62,5–75 % тварин цих

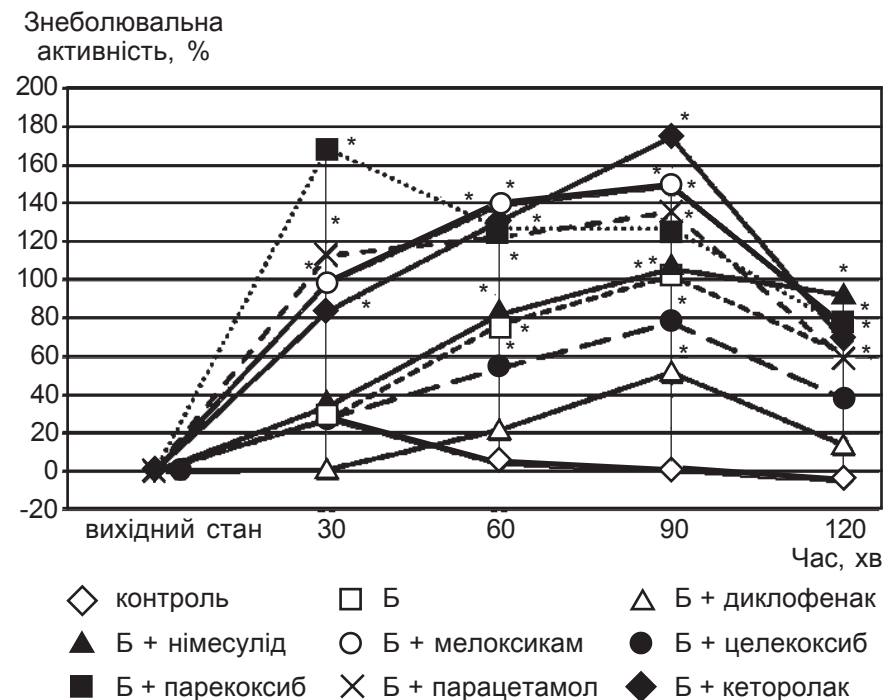


Рис. 1. Динаміка знеболювального потенціалу на фоні отримання бромокриптину й анагетиків за умов пригнічення дофамінергічної передачі. На рис. 1–3: * — $P < 0,05$ порівняно з показниками вихідного стану



Таблиця

Показники каталептогенного стану під впливом дослідних комбінацій

Дослідні комбінації	Час, хв			
	30	60	90	120
Контроль, % тварин з каталепсією бали	50 3,0	100 3,25	100 5,25	100 5,5
Б, % тварин з каталепсією бали	— —	50 1,5	62,5 1,4	62,5 2,2
Б + диклофенак, % тварин з каталепсією бали	50 2,25	50 2,75	62,5 1,8	75 1,33
Б + німесулід, % тварин з каталепсією бали	87,5 3,28	87,5 4,0	87,5 3,85	87,5 2,57
Б + мелоксикам, % тварин з каталепсією бали	— —	50 1,5	62,5 2,0	62,5 1,6
Б + цефексоксиб, % тварин з каталепсією бали	— —	25 1,5	75 1,33	62,5 1,4
Б + парекоксиб, % тварин з каталепсією бали	— —	37,5 1,0	50 1,25	62,5 1,6
Б + парацетамол, % тварин з каталепсією бали	— —	— —	50 1,0	75 1,33
Б + кеторолак, % тварин з каталепсією бали	50 1,5	62,5 3,2	75 3,0	75 2,33

дослідних груп, причому характеризувалися низькою оцінкою (від 1,33 до 2,57 бала при максимально можливих 6 балах).

Найцікавіші зміни за умов пригнічення дофамінергічної передачі спостерігалися на фоні отримання Б + парацетамол: знеболювальний потенціал на 90-й хвилині був на 135,71 % ($P < 0,05$) вищим порівняно з показниками вихідного стану, а показники каталепсії у 50 % тварин цієї групи з середньою оцінкою 1,0 бал. При цьому в групі контролю стан каталепсії на 90–120-й хвилині оцінювався у 5,25–5,5 бала та спостерігався майже у 100 % тварин.

За умов активації ацетилхолінергічної передачі підшкірним введенням ареколіну (25 мг/кг) тремор реєструвався майже у 100 % усіх дослідних тварин, при цьому в групі контролю якість тремору оцінювали максимальною кількістю балів — 3 (рис. 2).

Усі досліджувані комбінації проявили антитреморну дію, проте найбільші прояви тремору спостерігалися на фоні отримання Б + диклофенак натрію (2 бали); інші композиції Б з анагетиками показали дещо нижчі показники. Найменші прояви тремору спостерігалися на фоні введення Б + парацетамол — 1,33 бала ($P < 0,05$); при цьому

тремор характеризувався коротшим часом тривалості — $(9,16 \pm 0,60)$ хв, що відповідало зниженню у 3,71 разу порівняно з показниками групи контролю.

За умов активації ацетилхолінергічної системи також реєструвалися показники больового порога в тесті «гаряча пластинка». У вихідному стані показники відповідної реакції у мишей фіксувались у середньому на $(15,16 \pm 1,66)$ -й секунді, вже з 30-ї хвилини для гр. III, IV, VII і IX знеболювальний потенціал оцінювався у 160,25 % ($P < 0,05$), 180,64 % ($P < 0,05$), 211,26 % ($P < 0,05$) та 191,85 % ($P < 0,05$) відповідно для вказаних досліджуваних композицій порівняно з показниками вихідного стану (рис. 3).

Показано, що анагетична активність на фоні отримання Б + мелоксикам, Б + цефексоксиб і Б + парацетамол реєструвалась у 1,95 разу ($P < 0,05$), 1,67 разу ($P < 0,05$) і 2,09 разу ($P < 0,05$) відповідно вищою порівняно з показниками групи контролю на 60-й хвилині досліді.

Аналізом та узагальненням отриманих результатів нами встановлено:

1) за умов пригнічення дофамінергічної передачі (стан каталепсії, що відповідає акінетико-ригідному синдрому паркінсонізму) найбільш ефективними є композиції бромокриптину з цефексоксибом, парекоксибом і парацетамолом: за цих умов зберігається значний знеболювальний потенціал комбінацій і спостерігається зменшення проявів каталепсії;

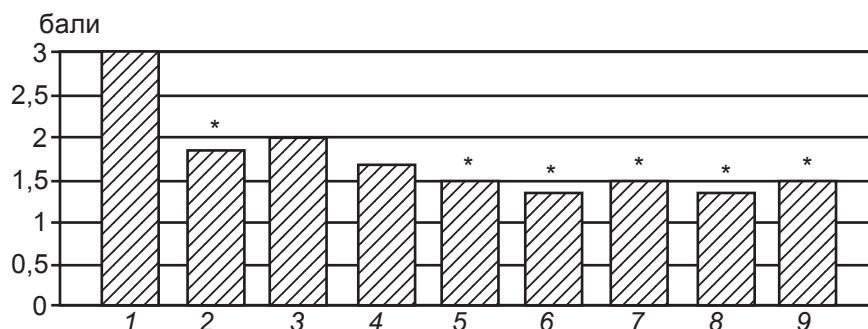


Рис. 2. Оцінка тремору у балах під впливом досліджуваних комбінацій: 1 — контроль; 2 — Б; 3 — Б + диклофенак; 4 — Б + німесулід; 5 — Б + мелоксикам; 6 — Б + цефексоксиб; 7 — Б + парекоксиб; 8 — Б + парацетамол; 9 — Б + кеторолак

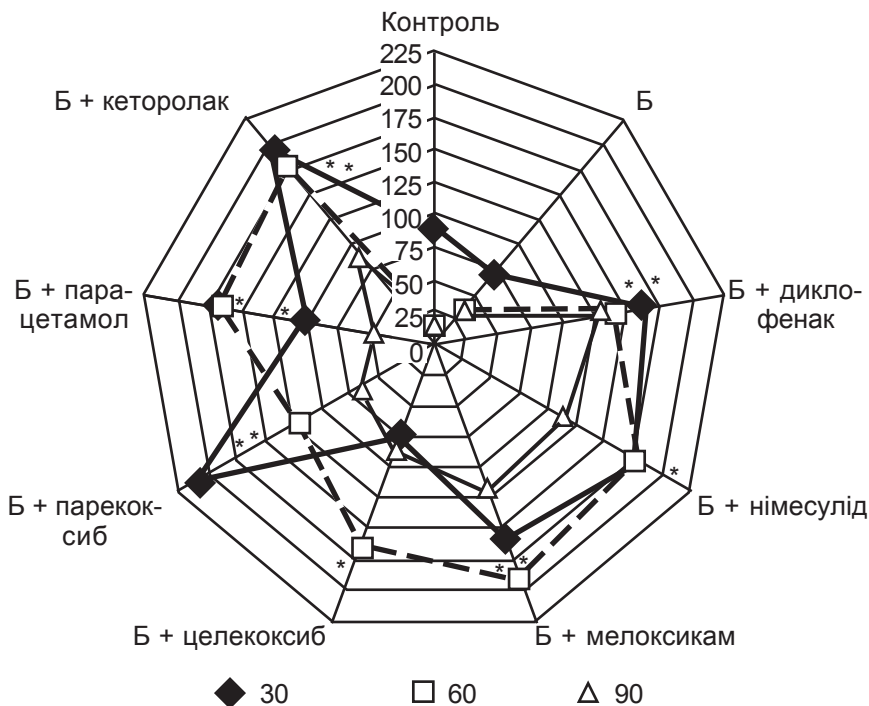


Рис. 3. Динаміка знеболювального потенціалу на фоні отримання бромокриптину й анальгетиків за умов активації ацетилхолінергічної передачі

2) за умов активації ацетилхолінергічної передачі (стан, що відповідає тремору паркінсонічного синдрому) найбільш доцільними виявилися комбінації бромокриптину з целекоксибом і парацетамолом: анальгетична дія та зменшення проявів тремору від вказаних комбінацій значно перевищували ті ж самі показники за умов монотерапії бромокриптином.

Висновки

Аналіз та узагальнення результатів змін показників антиноцицептивної відповіді й оцінки проявів паркінсонічного синдрому (показників каталепсії та тремору) дозволяють, на наш погляд, визначити найбільш безпечні й ефективні анальгетики — целекоксиб і парацетамол за умов сумісного використання з

антипаркінсонічним засобом бромокриптином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міщенко Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // *Нейро-News*. — 2008. — № 3 (07). — С. 76-77.
2. Макаренко О. В. Хвороба Паркінсона: основні напрямки фармакоterapiї (погляд фармаколога) / О. В. Макаренко // *Вісник психіатрії та психофармакоterapiї*. — 2008. — № 1 (13). — С. 91-96.
3. Федорова Н. В. Агонисти дофамінових рецепторів в ліченні болізни Паркінсона / Н. В. Федорова, І. П. Чигирь // *Здоров'я України*. — 2006. — № 17 (150). — С. 30-31.
4. Викторов А. П. Принципиальные подходы к оценке соотношения риск/польза при выборе лекарственного средства / А. П. Викторов, Е. В. Матвеева, В. И. Мальцев // *Рациональная фармакотерапия*. — 2007. — № 3 (04). — С. 60-66.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. — К., 2002. — 155 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 300-301.
7. Макаренко О. В. Сучасний погляд на доклінічне вивчення антипаркінсонічних засобів / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур // *Ліки*. — 2007. — № 3-4. — С. 3-11.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2001. — 408 с.

УДК 616.61-008-64:616-001.8

С. П. Пасевич, І. І. Заморський, І. Л. Куковська

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ВИДІЛЬНУ Й ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Захворювання нирок залишаються серйозною й актуальною проблемою системи охорони здоров'я [1], адже відмі-

чається не лише суттєве зростання частоти гострої ниркової патології, а й хронічних захворювань нирок, у патогенезі яких важливу роль відіграє гіпоксія [2-4]. Кисневий гомеостаз яв-

ляє собою важливий механізм у життєдіяльності еукаріот, він реалізується за рахунок компенсаторних і адаптивних реакцій, що здійснюються на органічному та клітинно-молекулярно-

