

ВЛИЯНИЕ ПИРАЦЕТАМА НА СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ*О.Г.Кметь, Н.Д.Филипец, Т.И.Кметь*

Резюме. В экспериментах на половозрелых крысах-самцах изучено влияние пирацетама на прооксидантно-антиоксидантную систему печени в условиях острой гипоксии. Показано, что введение животным пирацетама в условиях острой гипобарической гипоксии снижает количество продуктов перекисного окисления липидов и повышает активность каталазы, глутатионпероксидазы.

Ключевые слова: пирацетам, острая гипоксия, прооксидантно-антиоксидантное равновесие, печень.

THE EFFECT OF PIRACETAM ON THE CONDITION OF ENZYMES OF THE LIVER ANTIOXIDANT DEFENCE UNDER CONDITIONS OF ACUTE HYPOXIA*О.Н.Кметь, N.D.Philipets', T.I.Kmet'*

Abstract. The effect of piracetam on the prooxidant-antioxidant system of the liver under conditions of acute hypoxia has been studied in experiments on sexually mature male rats. It has been shown that the administration of Piracetam to animals under conditions of acute hypobaric hypoxia reduces the content of lipid peroxidation products and elevates the catalase activity and that of glutathione peroxidase.

Key words: Piracetam, acute hypoxia, prooxidant-antioxidant balance, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є.Поговий

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P.70-72

Надійшла до редакції 11.06.2008 року

УДК 616.858:615.214.22:159.946.2:612.821.3-092.9

*О.В.Макаренко***ОЦІНКА ЗМІН РУХОВО-ЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ТРАМАДОЛУ НА ФОНІ АНТИПАРКІНСОНІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРКІНСОНІЧНОГО СИНДРОМУ**Кафедра фармакології та технології ліків (зав. – проф. В.Й.Мамчур)
Дніпропетровської державної медичної академії

Резюме. Проблема нейровікових захворювань та їх фармакотерапія є однією з основних проблем сучасної геріатрії. Так, у хворих на симптоматичний паркінсонізм, які знаходяться на постійному лікуванні антипаркінсонічними засобами, складаються такі клінічні ситуації, коли необхідно використовувати знеболювальний препарат на фоні замісної терапії. У цій роботі нами встановлено, що разове використання трамадолу

на фоні антипаркінсонічної терапії за показниками поведінки, м'язового тону та нейрохімічних змін вільно-радикальних процесів у структурах мозку є найбільш безпечним на фоні постійного застосування селегеліну та бромкриптину.

Ключові слова: паркінсонічний синдром, трамадол, антипаркінсонічні засоби, поведінка.

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне прогресуюче захворювання головного мозку з дегенерацією нігровіарних нейронів та порушенням функції базальних гангліїв. Хвороба Паркінсона характеризується класичною тріадою симптомів: акінезія, ригідність, тремор, до якого можуть приєднуватись екстрапірамідні порушення, вегетативні розлади (гіперсалівація, гіпергідроз) та порушення з боку психічної сфери (брадифренія, депресія, деменція) [7].

У патогенезі ХП провідну роль відіграють порушення нейромедіаторних процесів в екстрапірамідній системі внаслідок прогресуючої дегенерації дофамінергічних нейронів. Як показали експериментальні та патоморфологічні дослідження, розвиток ХП розглядається як результат спільної дії числен-

ної генної мутації та екзогенних токсичних чинників. При цьому ведучими патогенетичними процесами, які призводять до загибелі меланінвмістних нігральних нейронів, є оксидативний стрес та мітохондріальні порушення. Компенсація загиблих нігровіарних нейронів може здійснюватися за рахунок перебудови дофамінергічного метаболізму з посиленням активності нейронів, що залишилися в стимульованні синтезу дофаміну, регуляторних впливів, котрі гальмують активність нігровіарних нейронів [9]. Клінічно-патоморфологічні порівняння показують, що перші симптоми хвороби проявляються, коли чисельність нейронів компактної частини чорної субстанції знижується більш ніж на 50 %, а вміст дофаміну в стріатумі падає більше, ніж на 80 % [3].

В останні роки експериментальні та клінічні дослідження пройшли декілька десятків засобів, котрі потенційно здатні впливати на різні стадії нейродегенеративного каскаду: окиснювальний стрес, мітохондріальна дисфункція, токсична дія глутамату, порушення гомеостазу кальцію, запалення, агрегація білків, апоптоз (антиоксиданти, антагоністи глутамату, блокатори кальцієвих каналів, протизапальні засоби, трофічні чинники та ін.), однак натепер їх ефективність довести не вдалось [2]. Тому на сьогодні лікування ХП проводять орієнтуючись, головним чином, на симптоматичний ефект препаратів. До числа антипаркінсонічних засобів відносять такі основні 6 груп лікарських засобів:

- 1) засоби, котрі вміщують леводопу;
- 2) агоністи дофамінових рецепторів;
- 3) інгібітори моноамінооксидази типу В (МАО-В);
- 4) препарати амантадину;
- 5) інгібітори катехол-О-метилтрансферази (КОМТ);
- 6) холінолітики (антихолінергічні засоби).

Важливо зазначити, що, як правило, на початкових стадіях ХП використовують леводопу, селегелін, агоністи дофамінових рецепторів (бромкриптин) та амантадин. При цьому можливі різні клінічні ситуації, коли необхідно використати знеболювальний засіб (зокрема, трамадол) на фоні загальної антипаркінсонічної терапії.

Мета дослідження. Експериментально та теоретично обґрунтувати зміни безумовно-рефлекторної активності тварин під впливом трамадолу за умов експериментальної патології (паркінсонічного синдрому) та на фоні антипаркінсонічної терапії.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на 60 білих безпородних щурах, масою 270-320 г, які утримувались у стандартних умовах виварію Дніпропетровської державної медичної академії [6]. Тварин методом випадкової вибірки розділили на шість дослідних груп (10 тварин у кожній групі), у котрих моделювали «дофамінову патологію» – експериментальний паркінсонічний синдром: I група - контроль (чиста «дофамінова патологія»); II група, котра отримувала трамадол (20 мг/кг); III група – леводопа 50 мг/кг + трамадол 20 мг/кг; IV група – селегелін 0,8 мг/кг + трамадол 20 мг/кг; V група – бромкриптин 5,0 мг/кг + трамадол 20 мг/кг; VI група – амантадин 50 мг/кг + трамадол 20 мг/кг (ці дослідні комбінації вводилися за допомогою зонда внутрішньошлунково та трамадол – внутрішньоочеревинно).

«Дофамінову патологію» формували внутрішньоочеревинним введенням галоперидолу (Г) (*Геден Ріхтер*) у дозі 0,5 мг/кг протягом 30 днів; останні 10 днів вводили антипаркінсонічні засоби та разово трамадол [4]. Зміни поведінки тварин вивчали в тесті «відкрите поле». Рівень рухливої активності характеризували за кількістю перетнутих квадратів (горизонтальна активність) та кількістю стійок (вертикальна активність). Змі-

ни дослідно-емоційного стану оцінювали за кількістю заглядань у «нірки» та кількості актів грумінгу та болюсів [1]. Крім того, оцінювали стан м'язового тону в тесті «міорелаксація». По завершенні досліду тварин виводили з експерименту (з обов'язковим виконанням всіх існуючих методичних прийомів) [10]. Для біохімічних досліджень використовували гомогенати головного мозка: стовбура, мозочка та кори великих півкуль, де визначали активність ферменту супероксиддисмутази (СОД) та показників продуктів переокисного окиснення ліпідів, зокрема, рівень малонового альдегіду (МА) [8]. Дані експериментальних досліджень оброблялися з використанням комп'ютерної техніки (Intel Pentium IV) з розрахунком середніх та сигмальних відхилень та *t*-критерію Стьюдента [5].

Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами зазначено, що на початку досліду щури були досить активними: горизонтальна активність характеризувалася кількістю перетнутих квадратів від 22,00±1,42 (гр. IV) до 38,50±3,89 (гр. II), кількість вертикальних стійок знаходилася у межах від 5,00±0,51 (гр. IV) до 15,33±1,85 (гр. III). Дослідно-емоційний стан характеризувався як спокійний: кількість заглядань у «нірки» коливалася від 4,16±0,47 (гр. VI) до 7,83±0,79 (гр. II); кількість актів грумінгу в середньому складала близько 2,03 та болюсів до 1,5 (рис. 1).

Протягом 20-денного уведення галоперидолу (0,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно) поведінка тварин змінилась: кількість активних рухів знизилася на 78,0 % ($p<0,05$) (гр. IV), кількість заглядань у нірки на 65,5 % ($p<0,05$) (гр. III). Крім того, зменшилася кількість вертикальних стійок на 72,5 % ($p<0,05$) (гр. II), а в групі селегелін + трамадол тварини зовсім не підіймалися на задні лапки. Також на фоні 20-денного уведення Г нами зазначені зміни м'язового тону: він збільшився на 49,3 % ($p<0,05$) (гр. II) та на 137,1 % ($p<0,05$) (гр. III) порівняно з показниками вихідного стану (рис. 2).

За умов сформованої «дофамінової патології» протягом 10 днів щури отримували антипаркінсонічні засоби (леводопу, селегелін, бромкриптин та амантадин) та на останній день експерименту разово трамадол, після чого реєстрували безумовно-рефлекторну активність (рис. 1). На фоні разового уведення трамадолу в групі, котра не отримувала антипаркінсонічних засобів, рухова активність (кількість перетнутих квадратів) знизилася до 16,35±2,29 (-57,5% ($p<0,05$)) порівняно з показниками вихідного стану, а на фоні 20-денного уведення галоперидолу зниження кількості перетнутих квадратів складало 19,16±1,70 ($p<0,05$). Активність, зокрема кількість вертикальних стійок та заглядань у «нірки», також знизилася на 76,6 % ($p<0,05$) та 82,3 % ($p<0,05$) відпо-

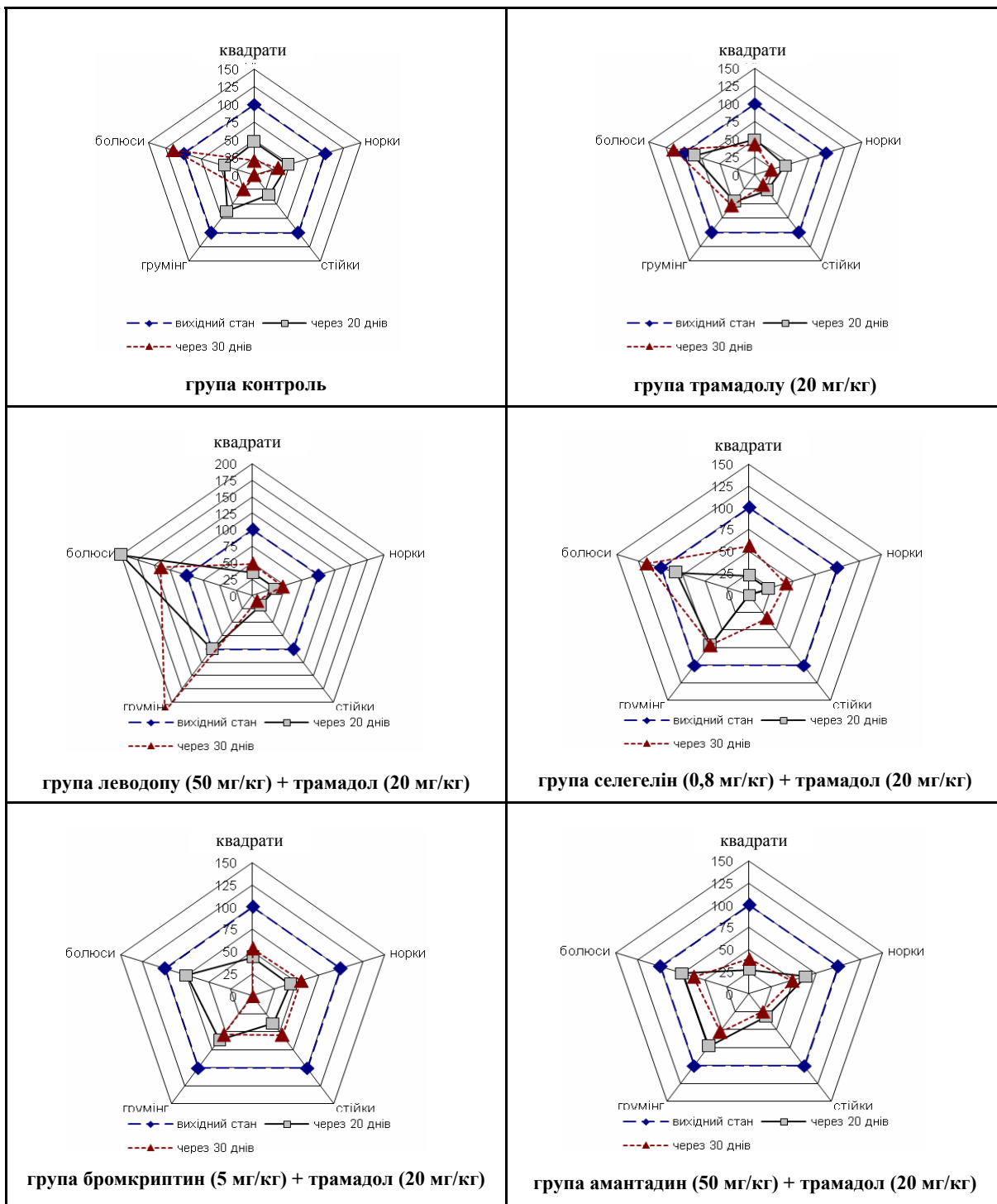


Рис. 1. Зміни орієнтовно-дослідної функції щурів під впливом засобів за умов експериментального паркінсонічного синдрому в тесті «відкрите поле»

відно порівняно з показниками вихідного стану. Емоційний стан залишався стабільним: кількість активів грумінгу коливалась від $0,33 \pm 0,21$ ($p > 0,05$) (гр. I) до $2,16 \pm 0,30$ ($p < 0,05$) (гр. III); кількість болюсів – від $0,83 \pm 0,30$ (гр. VI) до $1,33 \pm 0,21$ (гр. II).

Показники м'язового тонусу на 30-й день експерименту за даних умов досліду в гр. III та гр. VI практично повернулися до вихідного стану: зміни становили $+9,7\%$ ($p > 0,05$) та $-6,7\%$ ($p > 0,05$) відповідно (рис. 2), що характеризує позитивну динаміку. Проте порівняно з показниками групи контролю зазначено зменшення часу, протягом якого щур

тримається на пруті, на $69,7\%$ ($p < 0,05$) для гр. IV та гр. VI, на $72,9\%$ ($p < 0,05$) для гр. V, що також вважається позитивним чинником.

За умов моделювання експериментального паркінсонічного синдрому (модель «дофамінової патології») нами досліджені не тільки зміни в поведінці та стані м'язового тонусу в щурів, а й нейрохімічні показники вільно-радикального окиснення в структурах головного мозку (кора, стовбур та мозочок) на фоні антипаркінсонічної терапії та разового уведення трамадолу (табл.). Так, за даних умов експерименту, дуже низький

Таблиця

**Нейрохімічний аналіз змін в утвореннях головного мозку
під впливом дослідних комбінацій (M±m)**

Групи	Структури	СОД, акт. ум. од./мг білка	МА, нмоль/мг білка	Групи	Структури	СОД, акт. ум. од./мг білка	МА, нмоль/мг білка
I	кора	0,216±0,099	0,748±0,096	IV	кора	0,551±0,114	1,031±0,075*
	стовбур	0,213±0,056	0,939±0,239		стовбур	0,229±0,077	0,583±0,071
	мозочок	0,096±0,026	0,701±0,112		мозочок	0,411±0,085*	0,933±0,099
II	кора	0,295±0,060	0,385±0,111	V	кора	0,218±0,080	0,287±0,018*
	стовбур	0,157±0,038	0,541±0,097		стовбур	0,221±0,042	0,509±0,050
	мозочок	0,314±0,076*	0,272±0,041		мозочок	0,185±0,037	0,983±0,164
III	кора	0,407±0,117	0,662±0,113	VI	кора	0,040±0,013*	0,786±0,233
	стовбур	0,350±0,066	0,589±0,268		стовбур	0,244±0,064	1,012±0,193
	мозочок	0,370±0,087*	0,766±0,176		мозочок	0,220±0,049	0,906±0,112

Примітка. * $p < 0,05$ – по відношенню до групи контролю; СОД – активність супероксиддисмутази; МА – вміст малонового альдегіду

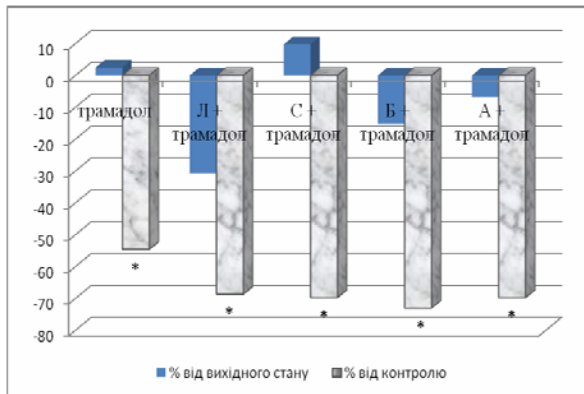


Рис. 2. Зміни м'язового тону під впливом дослідних комбінацій за умов експериментального паркінсонічного синдрому

Примітка. * $p < 0,05$ – по відношенню до групи контролю; Л – леводопу; С – селегелін; Б – бромкриптин; А – амантадин

рівень активності супероксиддисмутази (СОД) майже у всіх структурах мозку спостерігається в гр. I. Низький рівень антиоксидантного захисту також відмічається в гр. V у корі та стовбурі. Найбільш виражені показники антиоксидантного захисту для кори великих півкуль зазначені в гр. III та гр. IV, що на 88,4 % ($p < 0,05$) та 155,0 % ($p < 0,05$) є відповідно вищим порівняно з показниками групи контролю. Привертають увагу виражені показники антиоксидантного захисту в гр. IV, особливо в мозочку, де збільшення складає 4,28 раза порівняно з групою контролю. Крім того, реєструвався низькі величини накопичення продукту перекисного окиснення ліпідів – малонового альдегіду (МА) під впливом вказаної досліджуваної групи в стовбурі: порівняно з показниками групи контролю зменшення складало 1,68 раза. При аналізі змін рівня МА у структурах мозку найбільшої уваги заслуговують зміни, викликані впливом однократного уведення трамадолу, у

корі великих півкуль, стовбурі та мозочку: – 48,5 % ($p > 0,05$), – 42,3 % ($p > 0,05$) та – 61,1 % ($p > 0,05$) відповідно порівняно з групою контролю. Однак ці зміни не були вірогідні та лише мали характер тенденції.

Висновок

Аналізом змін поведінкових реакцій, м'язового тону та показників вільнорадикальних процесів у структурах мозку (кора, стовбур та мозочок), за умов експериментального паркінсонізму, нами встановлена позитивна динаміка перебігу патології при разовому застосуванні трамадолу на фоні базової терапії інгібітором MAO-B – селегеліном, а також агоністом дофамінових рецепторів – бромкриптином.

Перспективи подальших досліджень. У подальших наших дослідженнях ми плануємо визначити зміни больової перцепції за умов експериментального паркінсонічного синдрому під впливом трамадолу та антипаркінсонічних засобів.

Література

1. Калув А.В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных) / А.В.Калув. – Киев, 1998. – 95 с.
2. Карабань И.Н. Патогенетические аспекты терапии и клинического течения болезни Паркинсона / И.Н.Карабань, Н.В.Карабань, Н.Б.Маньковский // Междунар. неврол. ж. – 2006. – № 5. – С. 13-18.
3. Болезнь Паркинсона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / [Г.Н.Крыжановский, И.Н.Карабань, С.В.Магаева и др.]. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.
4. 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.

5. 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.
6. 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.: Авиценна, 2002. – 155 с.
7. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. – М.: Издательство НЬЮДИАМЕД, 2006. – 184 с.
8. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А.Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
9. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
10. II національний конгрес України з біоетики (Київ, 29 вересня – 2 жовтня 2004 р.) // Ж. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 827-829.

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРАМАДОЛА НА ФОНЕ АНТИПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

О.В.Макаренко

Резюме. Проблема невровозрастных заболеваний и их фармакотерапия является одной из основных проблем современной гериатрии. Так, у больных с симптоматическим паркинсонизмом, которые находятся на постоянном лечении антипаркинсоническими средствами, возникают такие клинические ситуации, когда необходимо использовать болеутоляющий препарат на фоне заместительной терапии. Нами в эксперименте установлено, что однократное использование трамадола на фоне антипаркинсонической терапии по параметрам поведения, мышечного тонуса и нейрохимических изменений свободно-радикальных процессов в структурах мозга, является наиболее безопасным на фоне постоянного использования селегелина и бромкриптина.

Ключевые слова: паркинсонический синдром, трамадол, антипаркинсонические средства, поведение.

EVALUATION OF CHANGES OF THE MOTIONAL-EMOTIONAL CONDITION OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF TRAMADOL AGAINST A BACKGROUND OF ANTI-PARKINSONIAN THERAPY UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PARKINSON'S SYNDROME

О.В.Макаренко

Abstract. The problem of neuro age-related diseases and their pharmacotherapy is one of the principal problems of modern geriatrics. Thus, there arise such clinical situations in patients with symptomatic parkinsonism, undergoing permanently a course of treatment with antiparkinsonian drugs when it is necessary to use an analgetic against a background of replacement therapy. It has been established in this research that a single-use of Tramadol against a background of antiparkinsonian therapy is the safest one with a permanent simultaneous use of selegeline and bromocriptin based on the indices of behaviour, muscular tonus and neurochemical changes of free radical processes in the cerebral structures.

Key words: Parkinson's syndrome, Tramadol, antiparkinsonian remedies, behaviour.

State Medical Academy (Dnipropetrovs'k)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P.72-76

Надійшла до редакції 12.04.2008 року