

Т. М. Криворучко

Оцінка спектра антипаркінсонічної дії гліцину сумісно з амантадином у щурів за умов екстрапірамідних порушень

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

Ключові слова: амантадин, гліцин, паркінсонічний синдром, поведінка, м'язовий тонус, орієнтовно-дослідницька активність

Відомо, що екстрапірамідними порушеннями традиційно називають рухові розлади, котрі зумовлені ураженням базальних гангліїв чи структур, пов'язаних з ними, які входять до складу екстрапірамідної системи. Класифікація екстрапірамідних розладів включає як екстрапірамідні синдроми, так і екстрапірамідні захворювання. До останніх відносять хвороби, які вибірково уражають базальні ганглії та переважно проявляються екстрапірамідними синдромами (наприклад, хвороба Паркінсона (ХП), або есенціальний тремор). ХП, перш за все, характеризується акінезією (гіпокінезією) чи ригідністю (акінетико-ригідний синдром), до яких часто додаються тремор спокою та постуральна нестійкість. Близько 80 % випадків паркінсонізму становить власне ХП, яка клінічно характеризується однобічними чи асиметричними симптомами на початку захворювання, вираженою реакцією на засоби леводопи, наявністю тремору спокою (по типу «скатування пілюль») та патоморфологічними змінами – дегенерацією нейронів чорної субстанції з формуванням у неуражених нейронах внутрішньоклітинних включень – тілець Леві [1, 2].

Одним з лікарських засобів, з яких починають лікування паркінсонізму, є амантадин. Цей засіб сприяє утворенню дофаміна, зменшуючи його зворотний захват. За цих умов спостерігається захист нейронів чорної субстанції за рахунок блокади глутаматних рецепторів. Тому для корекції модельованих

екстрапірамідних порушень, що відповідають паркінсонічному синдрому, як засіб базової терапії вважали за доцільне застосувати амантадин. Важливо зазначити, що паркінсонічний синдром це не тільки порушення екстрапірамідної системи. Так, у 70–80 % випадків у хворих спостерігаються нейротропні розлади, а саме, порушення сну, депресія, когнітивний дефіцит та ін. Близько половини хворих на ХП без деменції мають легкі когнітивні розлади навіть на ранніх стадіях захворювання, а інколи навіть мнестичний дефіцит. Це, зокрема, порушення виконавчих (планування та оперативної пам'яті), візуально-просторових та мовних функцій [3]. Існує широкий вибір препаратів ноотропної дії, які використовують для зменшення та усунення когнітивного дефіциту, але далеко не всі вони є безпечними [4]. Гліцин проявляє м'який психостимулюючий вплив, поліпшує кровообіг мозку, внаслідок нормалізації рівня ГАМК має протисудомні та антигіпоксичні властивості, показаний у разі зниження пам'яті після травми, інсульту, на фоні хронічних захворювань тощо. Тому вибір оптимального засобу для зменшення проявів когнітивного дефіциту на фоні антипаркінсонічної терапії є, на наш погляд, дуже важливим та актуальним. Раніше нами було показано антипаркінсонічну дію гліцину сумісно з амантадином на прояви катаlepsії в щурів і тремору в мишей [5], але залишається невизначеною можливість корекції поведінкових реакцій та сили м'язового тонусу в щурів за формування екстрапірамідних порушень, а саме, «дофамінової патології».

Мета дослідження – вивчити вплив гліцину сумісно з амантадином на прояви орієнтовно-дослідницької активності

в тесті «відкрите поле» та м'язову силу в щурів за умов екстрапірамідних порушень, викликаних введенням галоперидолу.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на 60 білих безпородних щурах, масою 270–310 г, яких утримували за стандартних умов віварію Дніпропетровської медичної академії МОЗ України [6]. Тварин розділили на 6 дослідних груп (по 10 тварин у кожній групі), у яких моделювали «дофамінову патологію» – експериментальний паркінсонічний синдром: I група – контроль (чиста «дофамінова патологія» (ДП); II група отримувала амантадин

(А) у дозі 50 мг/кг; III група – гліцин у дозі 100 мг/кг (Г100); IV група – гліцин у дозі 200 мг/кг (Г200); V група – А + Г100; VI – А + Г200.

ДП формували введенням внутрішньоочеревинно галоперидолу (Gedeon Richter) у дозі 0,5 мг/кг протягом 30 днів; останні 10 днів вводили амантадин, гліцин та їхні комбінації. Зміни поведінки та м'язового тонусу оцінювали у вихідному стані (BC), на 20 добу (максимальні прояви гіпокінезії, зменшення емоційних проявів, зниження м'язової сили тощо) та через 10 днів введення дослідних лікарських засобів та їх комбінацій на фоні пролонгації

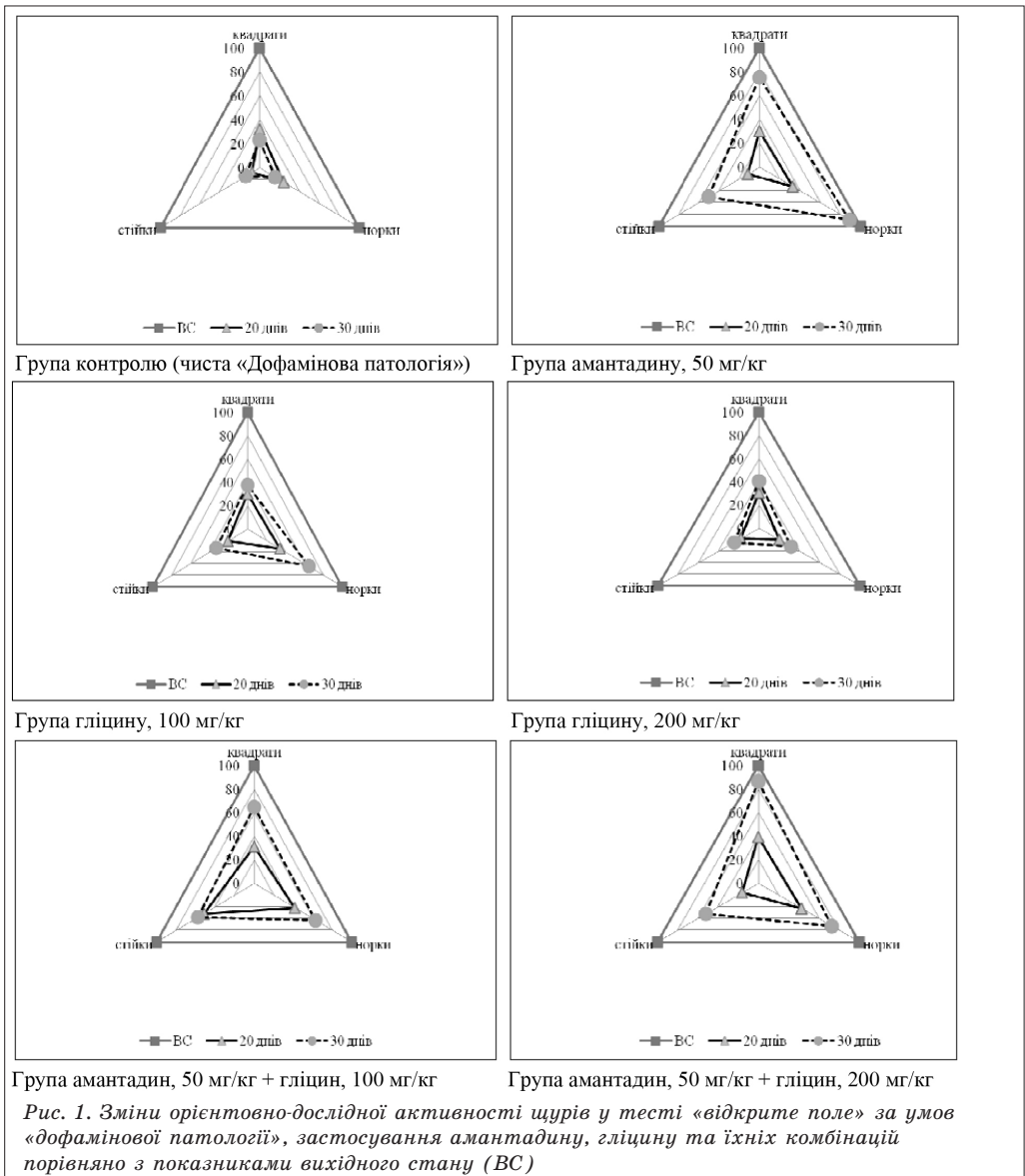


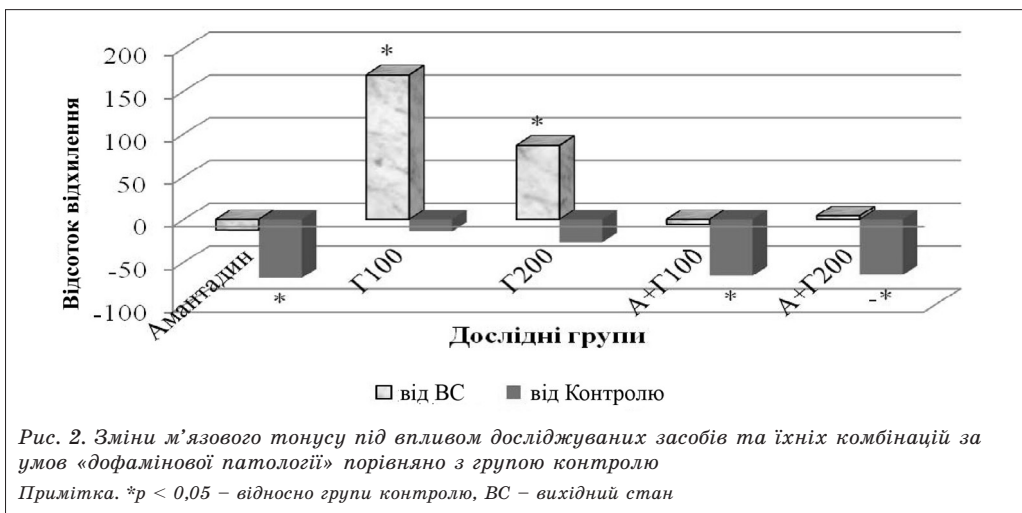
Рис. 1. Зміни орієнтовно-дослідної активності щурів у тесті «відкрите поле» за умов «дофамінової патології», застосування амантадину, гліцину та їхніх комбінацій порівняно з показниками вихідного стану (BC)

галоперидолом змін екстрапірамідної системи [7]. Поведінку тварин вивчали в тесті «відкрите поле», рівень рухової активності характеризували за кількістю перетнутих квадратів, дослідницької – за кількістю заглядань і вертикальних стійок, емоційний стан оцінювали за кількістю актів грумінгу та болюсів. Також оцінювали стан м'язового тону в тесті «міорелаксація» [8]. Дані експериментального дослідження обробляли за допомогою комп'ютера (Intel Pentium IV, програма Excel 2000) з розрахунком середніх значень, сигнальних відхилень та t-критерію Стьюдента [9].

Результати та їх обговорення. У тесті «відкрите поле» у вихідному стані поведінка тварин характеризувалась як дуже активна: кількість перетнутих квадратів коливалась від $(28,80 \pm 1,80)$ (група I) до $(33,40 \pm 3,03)$ (група III); кількість стійок – від $(6,38 \pm 1,72)$ (група I) до $(10,0 \pm 2,63)$ (група VI). Дослідницька активність (кількість заглядань у нірки) знаходилась у межах від $(6,88 \pm 0,91)$ (група II) до $(8,38 \pm 1,38)$ (група V). Показано, що на фоні 20-денного отримання галоперидолу кількість перетнутих квадратів знизилась на 60,1 % ($p < 0,05$) у групі А + Г200 та на 70,1 % ($p < 0,05$) у групі Г100 порівняно з показниками вихідного стану. Кількість стійок коливалась у межах від $(0,50 \pm 0,63)$ (група I) до $(4,0 \pm 0,50)$ (група V), що порівняно з показниками вихідного стану відповідало зниженню на 92,16 % ($p < 0,05$)

та на 48,4 % ($p < 0,05$) відповідно. У цілому, тварини характеризувалися загальною загальмованістю: їм було важко пересуватися на просторі тестової установки «відкрите поле».

Після 10-денного застосування амантадину, гліцину в різних дозах (100 та 200 мг/кг) та їхніх комбінацій відмічено, що в деяких групах збільшилася рухова активність: так, кількість перетнутих квадратів складала від $(11,80 \pm 2,06)$ (група III) до $(25,80 \pm 2,25)$ (група VI), що порівняно з показниками вихідного стану складало зниження на 62,3 % ($p \leq 0,05$) та на 35,6 % ($p < 0,05$) відповідно (рис. 2). Вертикальна активність також збільшилася порівняно з показниками 20-денного отримання галоперидолу. Кількість стійок залишалась зниженою на 66,6 % ($p < 0,05$) та 75,35 % ($p \leq 0,05$) у тварин групи III та групи IV відповідно порівняно з вихідним станом. Проте на фоні застосування амантадину та А + Г200 показники вертикальної активності порівняно з показниками 20-денного терміну експерименту збільшилися в 4,3 ($p \leq 0,05$) та 3,2 ($p \leq 0,05$) рази відповідно. Слід зазначити, що на 30 день експерименту поведінка тварин групи контролю залишалась більш пригніченою порівняно з показниками 20-го дня експерименту та показниками вихідного стану (рис. 1). Відбулося зниження рухової активності (кількість перетнутих квадратів) у 4,6 рази ($p \leq 0,05$) та вертикальних підйомів у 7,25 ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану. Залишалися



зниженими показники кількості актів грумінгу та дефекацій, проте для груп V та VI ці параметри співпадали з показниками вихідного стану.

Показано, що під впливом 20-денного застосування галоперидолу (0,5 мг/кг) значно збільшувався показник м'язового тону (рис. 2). У вихідному стані час, протягом якого щури «зависали» на спеціальному пруті, складав від (9,38 ± 2,20) с (група III) до (11,50 ± 2,25) с (група IV). Наприкінці 20-го дня експерименту, коли розпочинали введення амантадину та гліцину, цей показник збільшився майже в 1,9–2,1 разу для всіх дослідних груп. Проте після 10-денного застосування досліджуваних препаратів та їхніх комбінацій реєстрували зниження м'язового тону майже до показників вихідного стану, зокрема, у групах амантадину та

його комбінацій з гліцином А + Г100 та А + Г200. У контрольній групі м'язовий тонус на 30-й день введення галоперидолу залишався збільшеним у 2,77 разу порівняно з показниками вихідного стану.

Висновок

Отримані результати дослідження обґрунтовують рекомендацію щодо можливості використання гліцину як додаткового ноотропного засобу на фоні антипаркінсонічної терапії амантадином. У подальшому планується вивчити особливості механізму дії гліцину в комбінації з амантадином у щурів з паркінсонізмом, модельованим нейротоксином МФТП (N-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридином), та фармакокінетичну взаємодію гліцину та амантадину за сумісного застосування.

1. Голубев В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. – Москва : МЕДпресс, 1999. – 416 с.
2. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению; под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. – Москва : МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
3. Adler C. H. Nonmotor complications in Parkinson's disease / C. H. Adler // *Mov Disord.* – 2005. – V. 20, Suppl 11. – P. 23–29.
4. Correlations between plasma levels of amino acids and nonmotor symptoms in Parkinson's disease / Tong Q., Xu Q., Xia Q [et al.] // *J. Neural Transm (Vienna).* – 2015. – № 122 (3). – P. 411–417.
5. Макаренко О. В. Експериментальна оцінка нейротропних ефектів протипаркінсонічного засобу амантадину та гліцину у інтактних тварин / О. В. Макаренко, Т. М. Криворучко / Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.», Львів, 26-27 травня 2017 р. – Львів, 2017. – С. 97–100.
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. – Київ : ВД «Авіцена», 2002. – 155 с.
7. Алгоритм доклінічної оцінки (загальна фармакологія, специфічна активність) антипаркінсонічних засобів. Методичні рекомендації / В. Й. Мамчур, О. В. Макаренко, С. М. Дронов. – Київ, 2009. – 21 с.
8. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных) / А. В. Калуев. – Киев : Энигма, 1998. – 96 с.
9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2001. – 408 с.

Т. М. Криворучко

Оцінка спектра антипаркінсонічної дії гліцину сумісно з амантадином у щурів за умов екстрапірамідних порушень

Екстрапірамідні порушення часто є основними клінічними проявами деяких захворювань, у тому числі хвороби Паркінсона. Важливо відмітити, що паркінсонізм це не тільки рухові порушення, але й комплекс супутніх змін психічної діяльності, а саме: порушення уваги, пам'яті, когнітивний дефіцит, депресія, порушення сну та ін.

Мета дослідження – вивчити вплив гліцину сумісно з амантадином на прояви орієнтовно-дослідницької активності в тесті «відкрите поле» та м'язову силу в щурів за умов екстрапірамідних порушень, викликаних введенням галоперидолу. Вивчали дослідницьку та рухову активність тварин у тесті «відкрите поле» та зміни м'язової сили в динаміці експерименту на тлі використання амантадину (А, 50 мг/кг), гліцину в дозах 100 мг/кг (Г100) і 200 мг/кг (Г200) та їхніх комбінацій.

Встановлено, що найефективнішою комбінацією є А + Г200, позитивну динаміку спостерігали за показниками рухово-дослідної активності та м'язової сили. Так, у тесті «відкрите поле» показники рухової активності повернулися до вихідних значень, а дослідницька активність залишалась незнач-

но зниженою. М'язовий тонус повернувся до показників вихідного стану в усіх групах, яким застосовували амантадин.

Отримані експериментальні результати є обґрунтуванням для подальшого вивчення можливості використання гліцину сумісно з амантадином за умов експериментального еквіваленту паркінсонізму на моделі змішаної форми хвороби Паркінсона, викликаній нейротоксином МФТП у щурів.

Ключові слова: амантадин, гліцин, паркінсонічний синдром, поведінка, м'язовий тонус, орієнтовно-дослідницька активність

Т. Н. Криворучко

Оценка спектра антипаркинсонического действия глицина совместно с амантадином у крыс в условиях экстрапирамидных нарушений

Экстрапирамидные нарушения часто являются основными клиническими проявлениями некоторых заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Важно отметить, что паркинсонизм это не только двигательные нарушения, но и комплекс сопутствующих изменений психической деятельности, а именно: нарушение внимания, памяти, когнитивный дефицит, депрессия, нарушения сна и т. д.

Цель исследования – изучить влияние глицина совместно с амантадином на проявление ориентировочно-исследовательской активности в тесте «открытое поле» и мышечную силу у крыс в условиях экстрапирамидных нарушений, вызванных введением галоперидола. Изучены исследовательская и двигательная активность у животных в тесте «открытое поле» и изменения мышечного тонуса в динамике эксперимента на фоне применения амантадина (А, 50 мг/кг), глицина в дозе 100 мг/кг (Г100) и 200 мг/кг (Г200) и их комбинаций. Установлено, что наиболее эффективной комбинацией является А + Г200, при этом положительную динамику наблюдали по показателям двигательной-исследовательской активности и мышечного тонуса. Так, в тесте «открытое поле» показатели двигательной активности вернулись к исходным значениям, а исследовательская активность оставалась незначительно сниженной. Мышечный тонус вернулся к показателям исходного состояния у всех групп, которым применяли амантадин.

Полученные экспериментальные данные являются обоснованием для дальнейшего изучения возможности использования глицина совместно с амантадином в условиях экспериментального эквивалента паркинсонизма на модели смешанной формы болезни Паркинсона, вызванной нейротоксином МФТП у крыс.

Ключевые слова: амантадин, глицин, паркинсонический синдром, поведение, мышечный тонус, ориентировочно-исследовательская активность

Т. М. Kryvoruchko

Evaluation of the antiparkinson's effects of glycine compatible with amantadine in rats under extrapyramidal disorders

Extrapyramidal disorders are the main clinical manifestations of Parkinson's disease. It is important to note that Parkinson's disease is also manifested as a complex of accompanying changes in mental activity – impaired attention and memory, cognitive deficits, depression, sleep disorders, etc.

The aim of the research – to study the influence of glycine and combinations of glycine with amantadine on the phenomenological manifestations of Parkinson's disease in animals on the model of «dopamine pathology», induced by haloperidol.

We studied the exploratory and motor activity of rats in the «open field» test, the changes in muscle tone in the dynamics of the experiment, using amantadine (50 mg/kg) and glycine at doses of 100 mg/kg and 200 mg/kg and their combinations.

It was found that the most effective is amantadine and glycine combination at dose 200 mg/kg for a long course of therapy due to positive dynamics in the parameters of motor-exploratory activity and the changes in muscle tone. The indices of motor activity in the «open field» test returned to the initial background. The indices of exploratory activity remained slightly reduced. Muscle tone returned to the baseline in all groups where Amantadine was used.

The experimental data obtained are the basis for further study of the use of glycine together with amantadine under the experimental equivalent of Parkinson's under the mixed-form model of Parkinson's disease caused by the MPTP neurotoxin in rats.

Key words: amantadine, glycine, parkinsonian syndrome, behavior, muscle tone, exploratory and motor activity

Надійшла: 29 серпня 2017 р.

Контакти: Криворучко Т. М., кафедра фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», буд. 9, вул. Володимир Вернадського, м. Дніпро, 49044. Тел.: + 38 056 713 52 57.