

separately or together with TCM (2 ml/kg). The animals were taken out of the experiment in 3, 6 and 48 hours after the administration of the nanotubes and TCM. In serum and liver the total activity of NO synthase, level of NOx and oxidative-modified proteins were measured.

Results. It has been shown that only multi-walled carbon nanotubes changed significantly the studied parameters. The administration of tetrachloromethane to rats caused significant changes of all indices. Maximal changes of all parameters were registered in the group of animals that were co-administered with carbon nanotubes and tetrachloromethane. In this case, a number of the studied parameters in blood and liver significantly changed compared to the similar indicators in the group of animals, which were administered with the chemical toxicant only.

Conclusion. Carbon nanotubes increase the capability of the chemical toxicant tetrachloromethane to cause nitrooxidative stress and increase the oxidative modification of proteins in liver and serum.

Key words: carbon nanotubes, tetrachloromethane, nitrooxidative and oxidative stress.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Стаття надійшла 22.01.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-144-147

УДК 616.858

Макаренко О. В., Криворучко Т. М.

ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИЙ ПРОФІЛЬ АМАНТАДИНУ З ГЛІЦИНОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МФТП-ПАРКІНСОНІЗМА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

olgamakarenko977@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» на тему: «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засоби медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (ДР № 0114U000935).

Вступ. Хвороба Паркінсона, яку також визначають як тремтливий параліч, являє собою тривалий прогресуючий стан, що супроводжується порушенням рухових функцій та нейропсихологічного стану хворого. Відомо, що хвороба Паркінсона, симптоми якої з плином часу поступово посилюються, розвивається унаслідок нейродегенерації в головному мозку дофамінових рецепторів, що відповідають за контроль над чинними рухами. Захворювання підлягає певним коригуванням симптоматики, може тривати протягом багатьох років і є невиліковним [7]. Так, на початкових стадіях хвороби одним з засобів вибору антипаркінсонічної терапії є інгібітор NMDA-рецепторів – амантадин, який завдяки блокаді глутаматної передачі знижує надмірний стимулюючий вплив кортикальних глутаматних нейронів на неостриатум, що розвивається на фоні недостатності дофаміну. Крім того, амантадин пригнічує NMDA – рецептори нейронів чорної субстанції, тим самим зменшуючи внутрішньоклітинний вхід до них Ca^{2+} , завдяки чому знижується можливість деструкції вказаних нейронів [4].

Проте, окрім традиційно відомих рухових порушень, клінічна картина ХП включає різноманітні нерухові розлади – сенсорні, диссомнічні, нервово-психічні (когнітивні, емоційно-афективні, поведінкові) та вегетативно-вісцеральні зміни [8]. Серед зазначених змін в клінічній картині паркінсонізму за-

слуговує уваги когнітивний дефіцит та депресія, які спостерігаються майже у 70-90% хворих на паркінсонізм [9].

У попередніх роботах нами проаналізовані можливості використання гліцину за умов експериментального паркінсонізму (стани каталепсії та тремору) з урахуванням базової антипаркінсонічної терапії амантадином [6], де було встановлено що оптимальним співвідношенням в дозовому режимі амантадину та гліцину була комбінація Амантадин 50 + Гліцин 200 мг/кг, що і стало в подальшому об'єктом нашого дослідження.

Метою ж даної роботи було провести оцінку протипаркінсонічної дії, а саме, проявів каталепсії, ригідності та тремору, при вн/шлунковому введенні гліцину та гліцину сумісно з амантадином за умов експериментальної змішаної форми паркінсонізму, викликаного нейротоксином МФТП (N-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин).

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведено на 32 білих щурах-самцях масою 280-320 г, котрі утримувались в стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [2]. Всім тваринам моделювали МФТП – індукований паркінсонізм шляхом вн/очеревинного введення нейротоксину 30 мг/кг одноразово. Проте, до моделювання паркінсонізму тварини вибірково були поділені на 4 дослідних групи по 8 тварин в кожній, котрим на протязі 5 днів вн/шлунково вводились: I гр. – фіз. розчин (група контролю), II гр. – амантадин 50 мг/кг (А), III гр. – гліцин 200 мг/кг (Г200) та IV гр. – А + Г200.

Експериментальні дослідження було проведено з дотримання вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвен-

цію про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Оцінку антипаркінсонічної активності проводили згідно комплексу загально прийнятих методик, а саме, показники ригідності та тремору – за бальною школою [5], зміни дослідно-орієнтовної функції реєстрували в тесті «відкрите поле» [1]. Статистичну обробку результатів проводили за методом ANOVA [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що на протязі 5 днів тваринам вводили зазначені лікарські засоби (А, Г200, та А+Г200), за цей час поведінка тварин характеризувалась як активна з виразним дослідно-емоційним станом. Так, горизонтальна активність (кількість перетнутих квадратів) коливалась в межах від $31,3 \pm 2,31$ (гр. II) до $32,5 \pm 3,01$ (гр. I), кількість вертикальних стійок від $8,88 \pm 1,38$ (гр. III) до $10,4 \pm 1,88$ (гр. IV), щодо дослідної функції: кількість заглядань у нірки колива-

лась від $6,88 \pm 0,91$ (гр. I) до $7,5 \pm 1,5$ (гр. II). Емоційний стан щурів по показникам активу грумінгу та кількості болюсів характеризувався як спокійний.

Показано, що за умов вн/очередивного введення нейротоксину МФТП (30 мг/кг) в гр. I та гр. III спостерігалися зміни рухової активності по типу гіпокінезії для (рис. 1). Введення амантадину та амантадину сумісно з гліцином сприяло відновленню кількості перетнутих квадратів практично до показників вихідного стану; однак емоційно-дослідницька активність в цих групах залишалася ослабленою: так, кількість заглядань у нірки реєструвалася у 1,9 ($p \leq 0,05$) та у 1,96 ($p \leq 0,05$) разів меншою у порівнянні з показниками вихідного стану. В групі 5-денного призначення гліцину показники горизонтальної активності реєструвались зниженими на 77,8% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану, дослідницько-емоційна діяльність була дещо загальмована та не зафіксовано жодного вертикального підйому.

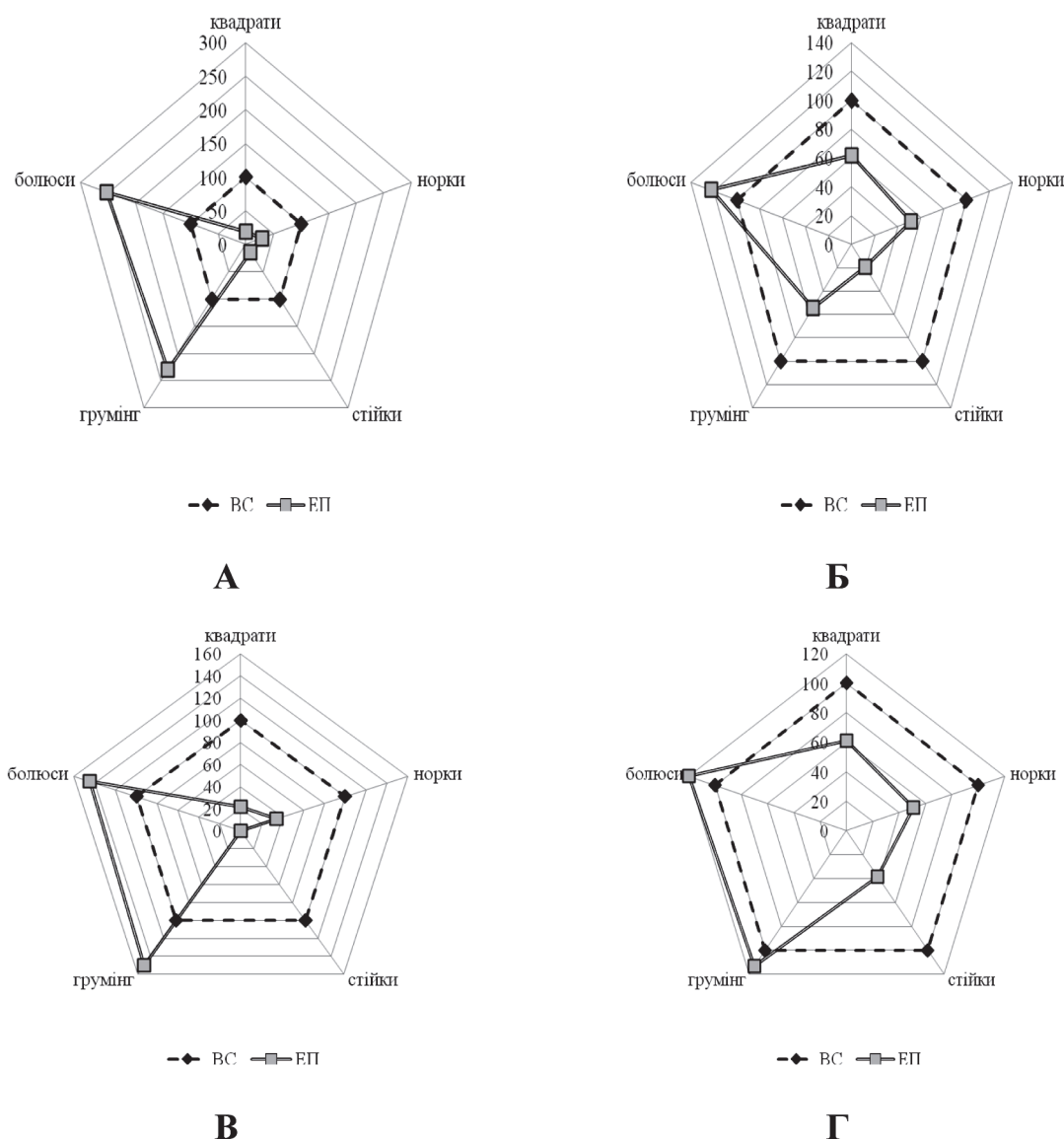


Рис. 1. Зміни дослідно-орієнтованої активності за умов МФТП-індукованого паркінсонізму на фоні отримання досліджуваних засобів та їх композиції (А – група контролю, Б – амантадин, В – гліцин 200, Г – А + Г200).

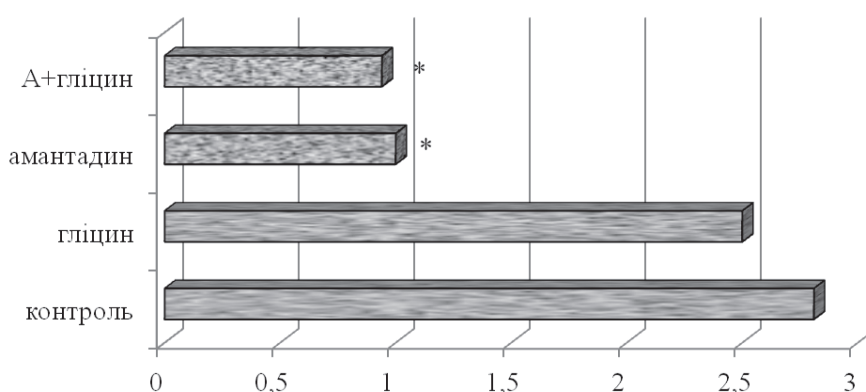


Рис. 2. Оцінка тремору в балах на фоні отримання досліджуваних композицій за умов експериментального паркінсонізму.

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні з показниками групи контролю.

Варто зазначити, що в групі контролю та групі гліцину у тварин зареєстровані тривожні часті рухи грумінгу та збільшена кількість актив болюсу, що свідчить про посилення тривожного стану тварин.

Показано, що в групі контролю ригідність (стан згорбленості) спостерігалась у 100% тварин з оцінкою у 1,89 бала (при максимально можливих – 2 бала). Однак за умов 5-денного введення амантадину та А сумісно з гліцином число гризунів у стані згорбленості скорочувалось: ригідність спостерігалась у 62,5% та 37,5% щурів вказаних груп з оцінкою у 0,5 бала та 0,31 бала відповідно. На тлі введення гліцину прояви ригідності спостерігались у 100%

тварин з оціночним критерієм у 1,95 балів.

Зареєстровано, що протягом першої години після введення МФТП у щурів всіх спостерігався тремор різного ступеню вираженості (**рис. 2**). Однак, на фоні базової антипаркінсонічної терапії амантадином та амантадином сумісно з гліцином прояви тремору реєструвались у 75% тварин в кожній групі, проте його інтенсивність за бальною шкалою оцінювалась у 2,8 рази ($p \leq 0,05$) та у 2,9 рази ($p \leq 0,05$) нижчою у порівнянні групою контролю (2,81±0,23 бали). На фоні введення гліцину прояви тремору оцінювались у 2,5±0,25 бали при наявності його у 100% тварин що майже відповідало показникам групи контролю, також у тварин спостерігались вегетативні порушення (птоз та салівація).

Висновок. Таким чином, за умов МФТП-індукованого паркінсонізму спостерігається достатня антипаркінсонічна дія комбінації амантадин + гліцин в дозі 200 мг/кг, що проявляється в зниженні проявів ригідності та тремору, також зареєстроване відновлення рухової активності тварин в тесті «відкрите поле».

Література

- Kaluev AV. Stress, trevobnost y povedenye. Aktualnie problemi modelirovaniya trevobnogo povedeniya u zhyvotnykh. Kyev; 1998. 95 s. [in Russian].
- Kozhemiakin YuM, Khromov OS, Filonenko MA, Sairetdynova HA. Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymanna laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy. K.; 2002. 155 s. [in Ukrainian].
- Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statystycheskye metody v medyko-biologicheskyykh yssledovaniyakh s yspolzovanyem EXCEL. K.: «Moryon»; 2001. 408 s. [in Russian].
- Makarenko OV. Khvoroba Parkinsona: osnovni napriamky farmakoterapii (pohliad farmakoloha). Visnyk psykhiatrii ta psykhofarmakoterapii. 2008;1(13):91-6. [in Ukrainian].
- Makarenko OV, Mamchur VI. Suchasnyi pohliad na doklinichne vyvchennia antyparkinsonichnykh zasobiv. Liky. 2007;3-4:3-11. [in Ukrainian].
- Mamchur VI, Kryvoruchko TM, Makarenko OV. Porivnialnyi analiz antyparkinsonichnoi dii litsynu sumisno z amantadynom za umov zmin neirosynaptychnoi peredachi. Medychni perspektyvy. 2017;XXII(3):11-6. [in Ukrainian].
- Protokol vedeniya bolnikh. Bolezn Parkynsona. M.: Yzdatelstvo NIuDYAMED; 2006. 184 s. [in Russian].
- Shtoka VN, Yvanovoi-Smolenskoii YA, Levyna OS, redaktory. Ekstrapiramydnie rasstroistva: rukovodstvo po dyahnostyke y lecheniyu. M.: MEDpress-ynform; 2002. 608 s. [in Russian].
- Sauerbier A, Cova I, Rosa-Grilo M, Taddei RN, Mischley LK, Chaudhuri KR. Treatment of Nonmotor symptoms in Parkinsons Disease. Int. Rev. Neurobiol. 2017;132:361-679.

ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИЙ ПРОФІЛЬ АМАНТАДИНУ З ГЛІЦИНОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МФТП-ПАРКІНСОНІЗМА

Макаренко О. В., Криворучко Т. М.

Резюме. Метою даної роботи було провести оцінку протипаркінсонічної дії: проявів каталепсії, ригідності та тремору, при вн/шлунковому введенні амантадину, гліцину та гліцину сумісно з амантадином за умов експериментальної змішаної форми паркінсонізму, викликаного нейротоксином МФТП (N-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин). Показано, що введення амантадину та амантадину сумісно з гліцином сприяло відновленню кількості перетнутих квадратів практично до показників вихідного стану в тесті «відкрите поле». При оцінці протипаркінсонічної феноменології зареєстровано, що за умов 5-денного введення амантадину та амантадину сумісно з гліцином число гризунів у стані згорбленості скорочувалось: ригідність спостерігалась у 62,5% та 37,5% щурів вказаних груп з оцінкою у 0,5 бала та 0,31 бала відповідно. Схожа картина

спостерігається при оцінці проявів тремору. Таким чином, за умов МФТП-індукованого паркінсонізму спостерігається достатня антипаркінсонічна дія комбінації амантадин + гліцин в дозі 200 мг/кг.

Ключові слова: гліцин, амантадин, протипаркінсонічна дія, МФТП-паркінсонізм.

ПРОТИВОПАРКИНСОНІЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АМАНТАДИНА С ГЛИЦИНОМ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МФТП-ПАРКИНСОНИЗМА

Макаренко О. В., Криворучко Т. Н.

Резюме. Целью данной работы было провести оценку противопаркинсонического действия: проявлений катаlepsии, ригидности и тремора при вн/желудочном введении амантадина, глицина и глицина совместно с амантадином в условиях экспериментальной смешанной формы паркинсонизма, вызванной нейротоксином МФТП (N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). Показано, что введение амантадина и амантадина совместно с глицином способствовало восстановлению количества пересеченных квадратов практически до показателей исходного фона в тесте «открытое поле». При оценке противопаркинсонической феноменологии зарегистрировано, что на фоне 5-дневного введения амантадина и амантадина совместно с глицином число грызунов в состоянии сгорбленности сокращалось: ригидность наблюдалась у 62,5% и 37,5% крыс указанных групп с оценкой в 0,5 баллов и 0,31 балла соответственно. Похожая картина наблюдается при оценке проявлений тремора. Таким образом, в условиях МФТП-индуцируемого паркинсонизма наблюдается достаточная антипаркинсоническая активность амантадин + глицин в дозе 200 мг/кг.

Ключевые слова: глицин, амантадин, противопаркинсоническое действие, МФТП-паркинсонизм.

ANTIPARKINSONIAN PROFILE OF AMANTADINE AND GLYCINE IN RATS UNDER EXPERIMENTAL MPTP-PARKINSON'S DISEASE

Makarenko O. V., Kryvoruchko T. M.

Abstract. This work is a fragment of the research work of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" on the topic: "Systemic pharmacology of nonopioid analgesics and drugs for medical protection of the brain in conditions of pathological conditions" (SR № 0114U000935).

It is known that Parkinson's disease, which is also defined as tremulous paralysis, is a prolonged progressive condition that is accompanied by impaired motor function and neuropsychological state of the patient. At the initial stages of the Parkinson's disease the NMDA-receptor inhibitor Amantadine, due to blockade of glutamate transmission, reduces the over-stimulating effect of cortical glutamate neurons on neostriatum that develops against the backdrop of insufficiency of dopamine. However, in addition to traditionally known motor disorders, the clinical picture of the Parkinson's disease includes various non-muscular disorders – dysomnia, sensory, neuro-psychic (cognitive, emotional-affective, behavioral) and vegetative-visceral changes. In previous works, we analysed the possibilities of using Glycine in conditions of experimental Parkinsonism (catalepsy and tremor states), taking into account the basic amantadine therapy, where it was established that the optimal Amantadine and Glycine dose ratio was Amantadine 50 mg/kg + Glycine 200 mg/kg, which is became the further object of our study.

Therefore, the objective of this work was to evaluate the manifestations of catalepsy, rigidity and tremor in intra gastric administration of Glycine and Glycine in combination with Amantadine in the experimental mixed form of Parkinsonism caused by neurotoxin MPTP (N-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine). It was established that after 5-days administration indicated drugs (A, G200, and A + G200), the behaviour of animals in the «open field» test was characterized as active with a distinct experimental and emotional state. It was shown that under conditions of intraperitoneal administration of neurotoxin MPTP (30 mg/kg) there were changes of motor activity by type of hypokinesia. The administration of Amantadine and Amantadine in combination with Glycine contributed to the reduction of the number of crossed squares to almost the baseline. However, the emotional and research activity in these groups remained weakened: the number of visits to the mink was recorded at 1.9 ($p \leq 0.05$) and 1.96 ($p \leq 0.05$) times smaller than the baseline. In the evaluation of antiparkinsonological phenomenology, it has been found that in the control group rigidity (slouch state) was observed in 100% of animals with an estimate of 1.89 points (at the maximum possible – 2 points). However, with 5-day administration of Amantadine and Amantadine in combination with Glycine, the number of rats in the state of slouch was reduced: rigidity was observed in 62.5% and 37.5% of rats of these groups with a score of 0.5 and 0.31, respectively. A similar picture is observed in evaluating the manifestations of tremor: against the background of the basic antiparkinsonal therapy Amantadine and Amantadine in combination with Glycine, the manifestations of tremor were recorded in 75% of animals in each group, with a score of 2.8 times the intensity on the scale ($p \leq 0.05$) and at 2.9 times ($p \leq 0.05$) lower compared to control group (2.81 ± 0.23 points). Thus, in conditions of MPTP-induced parkinsonism, there is a sufficient anti-parkinsonian effect of Amantadine + Glycine in a dose of 200 mg/kg.

Key words: Glycine, Amantadine, antiparkinson action, MPTP-Parkinsonism.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.

Стаття надійшла 09.01.2018 року