

О. О. Нефьодов

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

ЗМІНИ РУХОВО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ПОВЕДІНКИ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ АНТИДЕПРЕСАНТІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕКВІВАЛЕНТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Розсіяний склероз є найпоширенішим демієлінізуючим захворюванням, яке вражає переважно осіб молодого працездатного віку (16-45 років) і швидко призводить до інвалідизації. Когнітивні і емоційно-афективні порушення у більшості хворих проявляються пригніченням найважливіших психічних функцій (уваги, пам'яті) та емоційного фону. Введення тритікко та пароксетину на тлі базової курсової терапії метилпреднізолоном сприяє посиленню рухової та нормалізації дослідницької активності. Флуоксетин та пароксетин, але не амітриптилін за даних умов експерименту забезпечують зміцнення м'язового тону, пролонгуючи час «зависання» щурів на стрижні в середньому на 75% ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками активного контролю (ЕАЕ).

Таким чином, флуоксетин та тритікко є перспективними засобами в якості препаратів ад'ювантної терапії при наявності больового синдрому на тлі депресивних порушень у хворих на РС.

Ключові слова: орієнтовно-дослідницька активність, розсіяний склероз, антидепресанти.

Робота є фрагментом НДР «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (ДР № 0114U000935).

Відомо, що у хворих на розсіяний склероз (РС) спостерігається надзвичайний поліморфізм психічних порушень з широким спектром психопатологічних явищ – від невротичних розладів до психотичних станів депресивного характеру [1, 2]. Депресія – психічний розлад, що характеризується пригніченим настроєм з негативною, песимістичною оцінкою себе та свого становища в сьогоденні, минулому і майбутньому. Депресивним пацієнтам характерна психічна гіпералгезія (душевний біль), який на фоні хронічного захворювання може трансформуватись в хронічний алгічний синдром, що потребує медикаментозної корекції [9].

Хворі на РС зазвичай знаходяться на коморбідному виді лікування, котре включає базову гормональну терапію (наприклад, метилпреднізолоном) та корекцію супутніх проблем, зокрема, нейрогенного больового синдрому, що потребує призначення знеболюючих засобів та засобів ад'ювантної терапії [3]. Ад'ювантні засоби, а саме – антидепресанти в процесі терапії больового синдрому можуть застосовуватися в якості знеболюючих засобів, а також з метою корекції небажаних симптомів, які супроводжують основне захворювання.

Метою роботи була експериментальна оцінка впливу антидепресантів (амітриптилін, флуоксетин, тритікко, пароксетин) на орієнтовно-дослідницьку активність щурів у тесті «відкрите поле» на фоні моделювання експериментального еквіваленту РС (ЕЕРС) на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведенні на 40 білих нелінійних щурах масою 200-240 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [5]. Тварин вибірково розділили на 5 дослідних груп ($n=8$), котрим одноразово вводили антидепресивні засоби в за умов сформованого ЕЕРС (всі вони отримували протягом 5 днів метилпреднізолон (3,4 мг/кг): I група - контроль (ЕЕРС); II група – амітриптилін (10 мг/кг), III група – флуоксетин (25 мг/кг), IV група – тритікко (40 мг/кг) та V група – пароксетин (8 мг/кг).

Для відтворення ЕЕРС використаний метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, в ділянки грудини чи спинки тварин, а також в основу хвоста щурів [8].

Зміни поведінки тварин вивчали в тесті «відкрите поле»: рівень рухової активності характеризували за кількістю перетнутих квадратів (горизонтальна активність) та стійок (вертикальна активність). Дослідницько-емоційну поведінку оцінювали за кількістю заглядань в «нірки», активу грумінгу та болюсів [7]. Показники орієнтовно-дослідницької та емоційної активності реєстрували у вихідному стані, на піку захворювання (12 доба) та на 17 добу після 5-денної терапії метилпреднізолоном та разового введення антидепресанту у вище зазначених групах. У цьому ж режимі проводили оцінку стану м'язового тону щурів на фоні введення досліджуваних засобів за умов модельованої патології [4].

Всі отримані дані оброблено загально прийнятими в медико - біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$).

Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей по значеннях показника порогу больового реагування проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test), критерію Манна-Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними при рівні $p \leq 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [6].

Результати дослідження та їх обговорення. У вихідному стані тварини всіх дослідних груп були досить активними: показники моторно-дослідницької та емоційної активності коливалися в межах фізіологічної норми для гризунів відповідної вікової групи.

Показано, що у 100% тварин усіх дослідних груп зміни рухово-дослідницької активності в тесті «відкрите поле» на 12 добу моделювання ЕЕРС мали однакову спрямованість: кількість перетнутих квадратів знизилась у 2,9 разів для групи III (флуоксетин) та у 5,6 разів для групи I (контроль); кількість заглядань у «нірки» зменшилась у 2 рази для групи IV (третікко) та у 5,5 разів для групи VI (амітриптилін) порівняно з показниками вихідного стану. Кількість вертикальних підйомів за даних умов експерименту зменшувалась у 5,4 разів для гр. III (флуоксетин) та у 2,6 разів для гр. VI (амітриптилін) порівняно з показниками вихідного стану. Емоційний стан тварин на 12 добу експерименту оцінювався як тривожний з ознаками седатції: кількість актів грумінгу та болюсів була значно меншою у всіх дослідних групах порівняно з показниками вихідного стану (табл. 1).

Таблиця 1

Показники поведінки щурів тесті «відкритого поля» за умов моделювання розсіяного склерозу та введення антидепресантів

Експериментальна група	Критерії оцінки в тесті «відкрите поле»	Показники (M±m)		
		У вихідному стан	через 12 діб	через 17 діб
ЕЕРС	квадрати	25,17±1,75	4,50±0,71	12,33±1,52
	нірки	8,33±1,08	2,50±0,22	2,50±0,67
	стійки	7,00±0,73	1,00±0,36	1,66*±0,49
	грумінг	1,50±0,22	0,66±0,21	0,83±0,16
	болюси	0,83±0,30	0,50±0,22	1,16±0,16
ЕЕРС+М+ Амітриптилін	квадрати	22,0±1,42	4,83*±0,70	12,33*±1,52
	нірки	6,0±0,36	1,33*±0,42	2,50*±0,67
	стійки	5,0±0,51	0	1,66*±0,49
	грумінг	1,16±0,47	0,83±0,16	0,83±0,16
	болюси	1,0±0,25	0,83±0,16	1,16±0,16
ЕЕРС+М+ Флуоксетин	квадрати	31,83±5,26	11,0*±1,4	15,50*±1,11
	нірки	9,16±0,98	3,16±0,60	4,16*±0,83
	стійки	15,33±1,85	2,83*±0,30	1,50*±0,56
	грумінг	1,0±0,36	1,0±0,36	2,16*±0,30
	болюси	0,83±0,40	1,66±0,33	1,16±0,30
ЕЕРС+М+ Тритікко	квадрати	30,83±5,04	5,83*±0,60	15,0*±1,89
	нірки	7,33±1,14	3,66*±0,55	4,16*±0,54
	стійки	7,16±0,54	1,16*±0,30	4,0*±0,85
	грумінг	2,16±0,60	1,16±0,30	3,0±0,36
	болюси	0,66±0,21	1,0±0,25	0,83±0,30
ЕЕРС+ Пароксетин	квадрати	26,16±2,9	9,50*±1,25	11,5*±1,54
	нірки	7,83±1,19	3,33*±0,61	3,50*±0,67
	стійки	7,83±1,07	1,33*±0,61	2,83*±0,30
	грумінг	2,0±0,36	1,0±0,36	1,50±0,42
	болюси	1,5±0,56	1,33±0,42	1,50±0,50

Примітка: * - $p \leq 0,05$ по відношенню показників вихідного стану.

Слід зазначити, що за умов 5-денного введення метилпредізолону сумісно з антидепресантами більшість показників поведінкової активності рееструвались на рівні, який був зафіксований на 12 день експерименту: стан тварин характеризувався гіподинамією та відсутністю дослідницької активності.

Показано, що введення третікко та пароксетину на тлі базової курсової терапії метилпредізолоном сприяло посиленню рухової активності у порівнянні з показниками 12 доби досліді. Крім того, в зазначених експериментальних групах спостерігалася позитивна динаміка дослідницької активності: так, кількість вертикальних стійок збільшилася майже у 3,4 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками 12 доби експерименту для групи третікко. Подібна динаміка

zareєстрована також щодо числа заглядань у «нірки»: для групи тритікко – збільшення у 1,1 рази ($p \geq 0,05$) та для групи амітриптиліну – у 1,3 рази ($p \geq 0,05$).

За умов введення флуоксетину нормалізувався емоційний стан тварин: кількість актів грумінгу та болюсів збільшилася майже у 2 рази (порівняно з показниками вихідного стану); тварини були спокійними, ознак тривоги не спостерігалось.

У тварин з модельованою патологією також реєстрували зміни м'язового тону у вихідному стані, на 12 та 17 добу формування процесів демієлінізації. У вихідному стані час, протягом якого щури «зависали» на спеціальному стрижні (показник м'язової сили), становив від $10,6 \pm 1,5$ с (гр. V) до $13,62 \pm 1,71$ с (гр. I). При цьому вже до 12 добу формування демієлінізації спостерігалось зменшення м'язового тону в середньому в 1,5 – 2,5 рази для всіх досліджуваних груп (табл. 2).

Встановлено, що на фоні 5 денного отримання метилпреднізолону разове введення амітриптиліну не викликало змін сили м'язів: тварини були неспроможними вхопитись за стрижень. Більш виражена динаміка зміцнення м'язового тону була zareєстрована на фоні введення флуоксетину та пароксетину: збільшення часу, протягом якого щури висіли на стрижні, склало 78,4% ($p \leq 0,05$) та 74,21% ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками 12 доби експерименту.

Таблиця 2

М'язовий тонус у щурів за умов моделювання розсіяного склерозу та застосування знеболюючих засобів

Дослідні групи	М'язовий тонус ($M \pm m$)		
	Вихідний стан (BC)	Через 12 днів	Через 17 днів
ЕЕРС	12,0 \pm 2,2	4,5* \pm 1,4	0,6* \pm 0,7
ЕЕРС + М + Амітриптилін	10,6 \pm 1,5	3,4* \pm 0,8	2,2* \pm 0,7
ЕЕРС + М + Флуоксетин	13,62 \pm 1,71	2,87 \pm 0,93	5,12 \pm 1,65
ЕЕРС + М + Тритікко	10,87 \pm 1,40	2,75 \pm 0,56	4,62 \pm 1,37
ЕЕРС + М + Пароксетин	11,5 \pm 2,25	2,87 \pm 0,90	5,0 \pm 0,75

Примітка: * - $p \leq 0,05$ по відношенню показників вихідного стану. Zareєстрована позитивна динаміка змін показників заглядань у «нірки»: на фоні отримання флуоксетину та тритікко цей показник збільшувався у 1,66 рази ($p \leq 0,05$) на 17 добу експерименту.

Висновки

1. За умов 12-добового формування ЕЕРС спостерігається пригнічення орієнтовно-дослідницької та емоційної активності щурів в тесті «відкрите поле» та ослаблення м'язового тону.
2. Введення флуоксетину та тритікко на фоні 5-денного призначення метилпреднізолону сприяє нормалізації рухово - емоційної активності тварин у тесті «відкрите поле» та покращенню стану м'язової сили умов ЕЕРС.
3. Флуоксетин та тритікко є перспективними засобами в якості препаратів ад'ювантної терапії при наявності больового синдрому на тлі депресивних порушень у хворих на РС.

Перспективи подальших досліджень. В рамках даного дослідження надалі представляється доцільним оцінити характер впливу антидепресантів на формування ноцицептивної відповіді, тривалість сну та прояви депресії у тварин з модельованим еквівалентом розсіяного склерозу.

Список літератури

1. Виноградов А. А. Оценка уровня стресса по шкале Ридера у женщин с рассеянным склерозом / А. А. Виноградов // - Рязань, - 1995. - С.11-12.
2. Вейн А. М. Течение рассеянного склероза у мужчин и женщин / А.М. Вейн // Журн. невропатол. и психиатр. - 1995. - № 4 - С. 43-44.
3. Вікторов О. П. Алгоритми клінічного використання болегамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синдромі. Методичні рекомендації / О.П. Вікторов, О.В. Макаренко, В.Й. Мамчур [и др.] // Київ, ДЕЦ України, - 2011. – 56 с.
4. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А.В. Калуев // – Киев, - 1998. – 95 с.
5. Кожем'якін Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко [та ін.] // – К., - 2002. – 155 с.
6. 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.
7. Мельников А.В. Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А.В. Мельников, М.А. Куликов, М.Р. Новикова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2004. – Т. 54., №5. – С. 712 – 717.
8. Нефьодов О. О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур, Ю. В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – вип. 4, Т. 2 (114). – С. 205 -208.
9. Сергеев В. В. Психические расстройства у больных с демиелинизирующими заболеваниями Н.С. / В.В. Сергеев, З.А. Скударнова // Неврозоподобные состояния: сб. научн. трудов. - Смоленск., - 1988. - С.43-46.

Реферати

ИЗМЕНЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Нефедов А. А.

Рассеянный склероз является наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием, которое поражает преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста (16-45 лет) и быстро приводит к инвалидизации. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения у большинства больных проявляются снижением темпа и равномерности важнейших психических функций (внимания, памяти) и эмоционального фона. ЭАЭ как экспериментальный эквивалент РС вызывает угнетение ориентировочно-исследовательской и эмоциональной активности крыс в тесте «открытое поле» и ослабления мышечного тонуса. Введение триптико и пароксетина на фоне базовой курсовой терапии метилпреднизолоном способствует усилению двигательной и нормализации исследовательской активности. Флуоксетин и пароксетин, но не amitриптилин в данных условиях эксперимента обеспечивают укрепление мышечного тонуса, пролонгируя время «зависания» крыс на стержне в среднем на 75% ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями активного контроля (ЭАЭ). Таким образом, флуоксетин и триптико являются перспективными средствами в качестве препаратов адъювантной терапии при наличии болевого синдрома на фоне депрессивных нарушений у больных РС.

Ключевые слова: ориентировочно-исследовательская активность, рассеянный склероз, антидепрессанты.

Стаття надійшла 6.00.2015 р.

CHANGES MOTOR-RESEARCH ANIMAL BEHAVIOR UNDER THE INFLUENCE OF ANTIDEPRESSANTS UNDER THE EXPERIMENTAL EQUIVALENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Nefedov A. A.

Multiple sclerosis is the most common demyelinating disease that affects mainly young people of working age (16-45 years) and quickly leads to disability. Cognitive and emotional-affective disorders, most patients appear slowdown and the uniformity of the most important mental functions (attention, memory) and emotional background. It is shown that the introduction of additional trytikko and paroxetine increases motor activity indicators compared with those 12 days of the experiment, but remained lower than in the original condition. In addition, these treatment groups was observed positive dynamics research activity. It is shown that under conditions of administration of fluoxetine emotional animal improved: the number of acts and grooming bolus increased almost 2 times (compared with those initial state), the animals were calm anxiety was observed. Also the conditions EERS in animals with simulated pathology recorded changes in muscle tone in the initial state, and the 12 and 17 day formation process of demyelination. It has up to 12 days demyelination formation decreased muscle tone average of 1.5 - 2.5 times for all investigated groups. It is shown that more pronounced dynamics to strengthen muscle tone was registered against the backdrop of the introduction of fluoxetine and paroxetine. So investigated antidepressants (fluoxetine and trytikko) are promising for use as an adjuvant in the presence of pain is compatible with depressive disorders in patients with MS.

Key words: research-oriented behavior, multiple sclerosis, antidepressants.

Рецензент Бобирьов В.М.

УДК 612.72 – 002: 612.453

Г. В. Погребняк

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

СТАН АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ І ЯСЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У САМИЦЬ ЩУРІВ ЗА УМОВ НЕСБАЛАНСОВАНИХ РАЦІОНІВ ГОДУВАННЯ

В роботі представлені результати дослідження стану альвеолярної кістки і ясеневі тканини у самиць щурів, яких утримували на незбалансованих раціонах годування за показниками вмісту тригліцеридів в тканинах і резорбції альвеолярної кістки. Рівень вмісту тригліцеридів в тканинах пародонту у експериментальних тварин залежить від раціонів годування. Несбалансованість раціону годування тварин за вмістом легкозасвоюваних вуглеводів призводить до підвищення рівню тригліцеридів, як ознаки інсулінорезистентності, в альвеолярній кістці і ясеневі тканині. Резорбція альвеолярної кістки оцінювалась від середньої інтенсивності до інтенсивної. При утриманні тварин на несбалансованому за вмістом жирів рослинного походження раціоні годування прояви ознак інсулінорезистентності в тканинах пародонта і резорбція альвеолярної кістки значно посилюються. Раціон годування, несбалансований за вмістом жиру тваринного походження не впливає на дослідні тканини.

Ключові слова: Раціони годування, вуглеводи, жири, самиці щурів, альвеолярна кістка, ясенева тканина, резорбція, тригліцериди, інсулінорезистентність.

Робота є фрагментом НДР «Патогенетичне обґрунтування нових підходів до профілактики та лікування генералізованих захворювань тканин пародонта та супутньої їм патології твердих тканин зубів». Номер держреєстрації № 0111U002802.

В сучасній науковій медичній літературі досить значна увага приділяється загальнопатологічним станам, які супроводжуються метаболічними змінами в тканинах організму, внаслідок особливостей харчування населення, зловживання алкоголем, цукрового діабету [2, 7, 8]. Такі стани щільно пов'язані із розвитком метаболічного синдрому і як його складові відомі