



УДК 615.217.34:547.419.5:579.167.28

О. І. Варбанець¹, В. В. Годован¹, О. А. Кащенко¹,
І. Й. Сейфулліна², О. Е. Марцинко²

ВПЛИВ НОВИХ КСИЛАРАТНИХ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ (IV) НА ПРОЯВИ СИНДРОМУ СТЕРЕОТИПНОЇ ПОВЕДІНКИ У ЩУРІВ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Широка розповсюдженість захворювань, пов'язаних із патологією психоемоційної сфери, обумовлює важливість проблеми психічних розладів як для клінічної практики, так і теоретичної медицини [1]. Так, за даними ВООЗ, загальна кількість психічних захворювань за останні роки збільшилась майже вдвічі [2]. Тому пошук нових нейротропних засобів залишається актуальним завданням, спрямованим, перш за все, на розробку препаратів, які поряд із високою ефективністю мають менш виражені небажані ефекти [3]. Один з таких підходів базується на дослідженні нейромодуляторів природного походження внаслідок їх високої біодоступності та відносно низької токсичності.

Відомо, що германієорганічні сполуки характеризуються широким спектром біологічної активності: нейротропна, анагезуюча, гіпотензивна, протівірусна, антималярійна, антирадіаційна, антиоксидантна, протизапальна [4; 5]. Водночас доведено, що введення в організм біометалів у вигляді координаційних сполук (екзогенних комплексів), тобто у формі, найбільш наближеній до форми існування металів у біологічних системах, призводить до виконання такими

сполуками функцій біокоординаційних речовин природного походження (ендогенних комплексів). Такі екзогенні комплекси металів завжди менш токсичні, ніж неорганічні й органічні сполуки. Саме тому найбільш перспективним напрямом при створенні лікарських препаратів, що містять біометал, є синтез його координаційних сполук з біологічно активними лігандами, такими як гідроксикарбонові кислоти [6; 7]. До таких сполук належать і нові біологічно активні речовини (БАР) — біс(μ-ксиларато)дигідроксидигерманати (IV) літію, натрію та калію: $M_4[Ge_2(\mu-Xylar)_2 \times (OH)_2] \cdot 4H_2O$, $M = Li, Na, K$; H_5Xylar — ксиларова кислота (далі, відповідно, ксигерм-1, ксигерм-2 і ксигерм-3), — які було розроблено та синтезовано співробітниками кафедри загальної хімії і полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

Синдром стереотипної поведінки у тварин розглядається як еквівалентна за низкою патогенетичних механізмів модель параноїчної форми шизофренії [8]. Ця обставина дозволяє використовувати даний синдром як експериментальну модель для дослідження ефектів наявних психофармаколо-

гічних препаратів і скринінгу нових сполук, які мають антипсихотичну активність [9].

Мета нашої роботи — оцінка антипсихотичної активності нових комплексів ксигерм-1, ксигерм-2 і ксигерм-3 на моделях стереотипної поведінки, сформованої у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися відповідно до біотичних умов на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г (розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету) за звичайних умов їх утримання і вільного доступу до води та їжі. Використовували дві моделі синдрому стереотипної поведінки (контрольні групи): амфетамінову та шляхом формування генераторів патологічного збудження (ГПЗ) у розтральній частині головки обох хвостатих ядер. Для відтворення першої моделі вводили амфетаміну сульфат («Фармсинтез», Росія) дозою 10,0 мг/кг внутрішньоочеревино (в/о), ГПЗ формували шляхом введення пікротоксину (GmbH, Німеччина) білатерально за допомогою заздалегідь імплантованих мікроканюль. Канюлі вживляли під гексеналовим



наркозом дозою 80 мг/кг за координатами стереотаксичного атласу (AP 2,0–2,2; L 2,5–2,8; H 3,8–4,5) [10]. Після введення амфетаміну сульфату і конвульсанта тварин розміщали в індивідуальній клітці. Стереотипію оцінювали візуально. Інтенсивність стереотипної поведінки виражали в балах за прийнятою шкалою [11]: 0 — відсутність поведінкових і локомоторних проявів, 1 — локомоторні компоненти поведінки, 2 — довготривалі жувальні рухи, 3 — пошукові рухи морди, 4 — пошукові рухи, які супроводжувались інтенсивним обнюхуванням простору клітки, 5 — облизування та гризіння полу та стінок клітки. Вираженість ефектів досліджуваних речовин оцінювали, розраховуючи індекс ефективності (IE) за формулою

$$IE = (C_1 - C_2) \cdot T,$$

де C_1 — вихідна виразність стереотипної поведінки; C_2 — інтенсивність стереотипії після введення БАР; T — час (у хвилинах), протягом якого спостерігалася C_2 [12].

Усі сполуки вводили об'ємом 0,25 мл 0,9 % розчину натрію хлориду («БіоФарма», Україна). Як референс-препарати використовували нормотимік літію хлорид («Хімреактив», Україна) та антипсихотик галоперидол («Ratiopharm», Німеччина), які вводили в/о дозами 100–500 і 0,2–1,0 мг/кг відповідно. Виводили тварин із досліді шляхом передозування гексеналу дозою 150 мг/кг («Дарниця», Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою загальноприйнятих статистичних засобів обробки медико-біологічної інформації із застосуванням критеріїв ANOVA, який супроводжувався, у разі вірогідності, критеріями Ньюмана — Кулза і Крушала — Валіса. За критерій вірогідності брали показник $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Ефекти амфетаміну сульфату. Через 5–7 хв після введення амфетаміну сульфату (10 мг/кг, в/о) у тварин спосте-

рігались елементи підвищеної локомоторної активності, які протягом наступних 10–15 хв переходили у симптоми виразної амфетамінової стереотипії довготривалістю 1,5–2 год. На фоні проявів стереотипії у більшості тварин відмічались інтенсивні судомні реакції (міоклонічні тремтіння м'язів морди, голови, здригання та ін.)

Ефекти літію хлориду. Літію хлорид, який вводили в/о у вигляді 10 % розчину дози від 100 до 500 мг/кг, проявив виражену депримуєчу дію на амфетамінову стереотипну поведінку тварин, ступінь якої був дозозалежним (рис. 1). Так, під час введення дози 100 мг/кг спостерігалася часткове пригнічення стереотипної поведінки та зменшення її інтенсивності. Дозою 300 мг/кг літію хлорид повністю пригнічував стереотипні рухи голови (обнюхування, лизання, жувальні та пошукові рухи) і меншою мірою впливав на локомоторні прояви стереотипії (перебіжки, проходи, переступання передніми лапами). Такий ефект зберігався

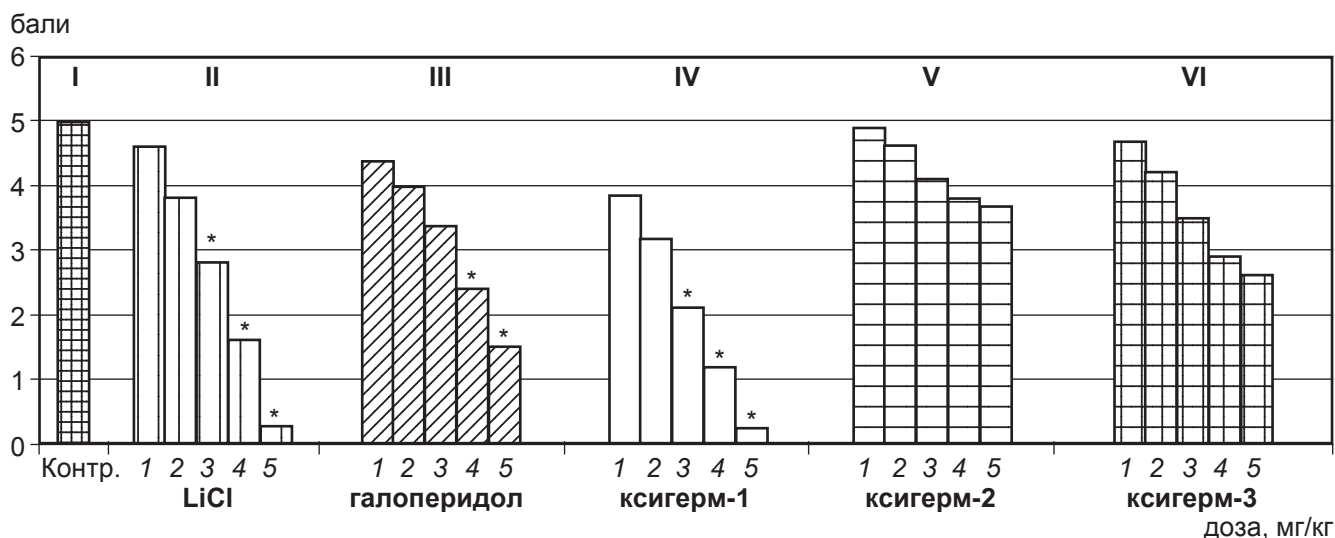


Рис. 1. Ефекти досліджуваних сполук на амфетаміновій моделі синдрому стереотипної поведінки у щурів

На рис. 1, 2: за віссю ординат — інтенсивність розвитку синдрому стереотипної поведінки (бали); * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності показників щодо контрольної групи: I — контроль (амфетаміну сульфат + 0,9 % розчин NaCl); II — амфетаміну сульфат + LiCl (1 — 100 мг/кг, 2 — 200 мг/кг, 3 — 300 мг/кг, 4 — 400 мг/кг, 5 — 500 мг/кг); III — амфетаміну сульфат + галоперидол (1 — 0,2 мг/кг, 2 — 0,4 мг/кг, 3 — 0,6 мг/кг, 4 — 0,8 мг/кг, 5 — 1,0 мг/кг); IV — амфетаміну сульфат + ксигерм-1 (1 — 1000 мг/кг, 2 — 1100 мг/кг, 3 — 1200 мг/кг, 4 — 1300 мг/кг, 5 — 1400 мг/кг); V — амфетаміну сульфат + ксигерм-2 (1 — 1200 мг/кг, 2 — 1300 мг/кг, 3 — 1400 мг/кг, 4 — 1500 мг/кг, 5 — 1600 мг/кг); VI — амфетаміну сульфат + ксигерм-3 (1 — 1100 мг/кг, 2 — 1200 мг/кг, 3 — 1300 мг/кг, 4 — 1400 мг/кг, 5 — 1500 мг/кг)

протягом 45–60 хв, а потім прояви амфетамінової стереотипії відновлювалися. Дозою 500 мг/кг літію хлорид викликав повне інгібування стереотипної поведінки і локомоторної активності, причому цей ефект виникав уже через 2–5 хв після його введення. Відновлення проявів синдрому амфетамінової стереотипії за цих умов не спостерігалось.

Ефекти галоперидолу. Внутрішньоочеревинне введення галоперидолу дозами 0,2–0,8 мг/кг викликало зменшення частоти й інтенсивності проявів стереотипних комплексів, спричинених введенням амфетаміну сульфату (див. рис. 1). При дозі 1,0 мг/кг фіксувалося повне пригнічення синдрому амфетамінової стереотипної поведінки.

Ефекти нових комплексів ксигерм-1, ксигерм-2, ксигерм-3. Сполуки ксигерм-2, ксигерм-3 дозами 1200–1600 і 1100–1500 мг/кг відповідно вірогідно не впливали на виразність амфетамінової стереотипної поведінки у тварин, хоча зі збільшенням дози відмічалось її пригнічення (див. рис. 1). Сполука ксигерм-1 дозами 1000–1300 мг/кг викликала зменшення частоти виникнення й інтенсивності проявів стереотипних комплексів, а дозою 1400 мг/кг — повне гальмування синдрому амфетамінової стереотипної поведінки щурів. Причому за виразністю ефекту ксигерм-1 не поступався референс-препаратом.

Ефекти пікротоксину. Білатеральне введення в ростральну частину хвостатих ядер конвульсанта викликало формування характерного синдрому стереотипії. Перші симптоми стереотипії проявлялися практично відразу ж після введення пікротоксину у хвостаті ядра. Вони спостерігались у вигляді повторюваних пароксизмів стереотипної поведінки, які включали регулярні перебіжки до суміжних кутів камери з поверненням до вихідного місця,

а також у посиленні пошукових рухів голови, обнюхуванні стінок камери, гризінні сітки або постійних жувальних рухах нижньої щелепи, лизанні, гризінні полу, стінки, переступанні передніми лапами. У деяких тварин фіксували набір рухів, що регулярно повторюються за певним напрямком, в інших — гіперболізований грумінг морди, а інколи й тулуба. Тривалість пароксизмів коливалася від 5–7 до 15–20 хв і залежала від дози конвульсантів. Під час введення невеликих доз пікротоксину стереотипні комплекси у тварин спостерігались протягом 45–60 хв. Більші дози призводили до виникнення синдрому, що тривав протягом 1,5–2,5 год після введення. За цих умов стереотипні рухи проявлялись у різних комбінаціях (рис. 2).

Ефекти хлориду літію. Внутрішньоочеревинне введення літію хлориду дозою 100 мг/кг викликало незначне зниження інтенсивності проявів стереотипної поведінки дозами 200–300 мг/кг — пригнічення більшою мірою стереотипних рухів голови і меншою — зниження локомотор-

них проявів, викликаних формуванням ГПЗ. Дозою 400 мг/кг хлорид літію повністю пригнічував симптоми даної стереотипної поведінки і рухової активності щурів (див. рис. 2).

Ефекти галоперидолу. Внутрішньоочеревинне введення галоперидолу дозами 0,2–0,6 мг/кг викликало зменшення частоти й інтенсивності проявів стереотипних комплексів, викликаних формуванням ГПЗ. При дозі 0,8 мг/кг відмічалось повне пригнічення синдрому стереотипної поведінки, викликаного за допомогою пікротоксину (див. рис. 2).

Ефекти нових комплексів ксигерм-1, ксигерм-2, ксигерм-3. Сполуки ксигерм-2, ксигерм-3 не мали суттєвого впливу на прояви стереотипії, сформованої ГПЗ, у досліджуваних дозах. Сполука ксигерм-1, залежно від дози, зменшувала або повністю пригнічувала описану вище стереотипну поведінку тварин (див. рис. 2). Так, при введенні дозами 900–1100 мг/кг уже через 5–10 хв відмічалось зниження частоти виникнення й інтенсивності проявів стереотипії, викликаной формуванням ГПЗ, а до-

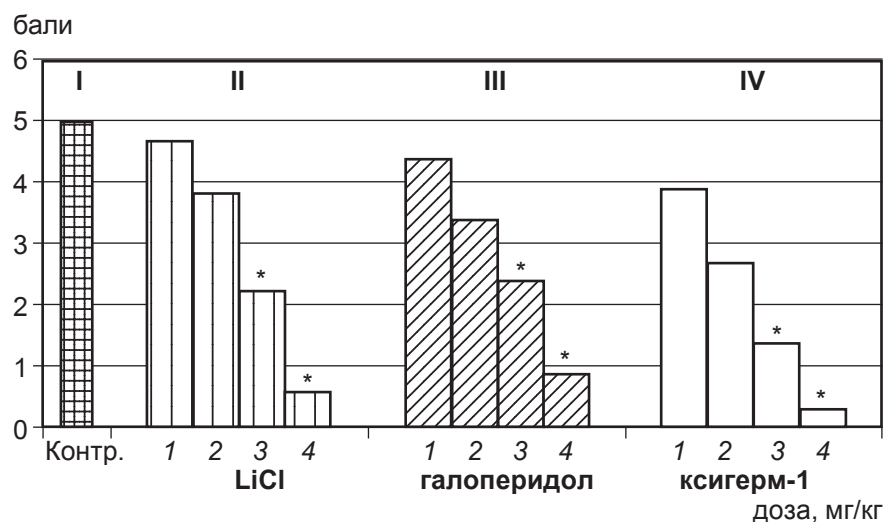


Рис. 2. Ефекти досліджуваних сполук на моделі синдрому стереотипної поведінки у щурів, відтвореної шляхом формування генераторів патологічного збудження у ростральній частині головки хвостатих ядер: I — контроль (пікротоксин + 0,9 % розчин NaCl); II — пікротоксин + LiCl (1 — 100 мг/кг, 2 — 200 мг/кг, 3 — 300 мг/кг, 4 — 400 мг/кг); III — пікротоксин + галоперидол (1 — 0,2 мг/кг, 2 — 0,4 мг/кг, 3 — 0,6 мг/кг, 4 — 0,8 мг/кг); IV — пікротоксин + ксигерм-1 (1 — 900 мг/кг, 2 — 1000 мг/кг, 3 — 1100 мг/кг, 4 — 1200 мг/кг).

зою 1200 мг/кг — зникнення ознак синдрому, який не відновлювався до кінця спостереження. Причому за ефективністю дії нова БАР перевершувала референс-препарати.

Таким чином, проведені дослідження встановили виразну антипсихотичну дію нового бiс(μ-ксиларато)дигідроксидгерманату (IV) літію ксигерм-1, який зменшував інтенсивність проявів синдрому стереотипної поведінки тварин, маючи дозозалежний ефект. За умов амфетамінової моделі комплекс ксигерм-1 найефективніше захищає від виникнення та розвитку синдрому стереотипної поведінки дозою 1400 мг/кг. За умов формування моделі ГПЗ ксигерм-1 вірогідно зменшує частоту виникнення й інтенсивності проявів стереотипії. За цих умов ксигерм-1 дозою 1200 мг/кг має найбільш виражену антипсихотичну дію за показниками інтенсивності та тривалості елементів стереотипної поведінки порівняно з референс-препаратами — хлоридом літію (400 мг/кг) і галоперидолом (0,8 мг/кг). Комплекси ксигерм-2 і ксигерм-3 виявили слабку протективну дію за умов усіх досліджуваних моделей.

Синдром стереотипної поведінки є типовим прикладом ролі дисбалансу нейрохімічних систем і дизрегуляції функціональної активності відповідних структур фізіологічної системи в розвитку складних форм патології центральної нервової системи (ЦНС).

Як відомо, суттєвим патогенетичним механізмом виникнення синдрому стереотипної поведінки є порушення гальмівного ГАМК-ергічного контролю у хвостатих ядрах. Про це свідчать дослідження з введенням пікротоксину (і бензилпеніциліну, результати якого не ввійшли до даної статті). Зняття ГАМК-ергічного контролю призводить до розгальмовування і гіперактивності дофамінергічної системи, що є

ключовим патогенетичним механізмом стереотипії. Про це свідчать результати дослідів з галоперидолом, що є блокаторм допамінергічних рецепторів, що застосовується як психотропний препарат при лікуванні шизофренії та як засіб для специфічного блокування амфетамінової стереотипії у тварин [11].

Крім того, на стереотипну поведінку певний модулюючий вплив може мати також стан таких моноамінергічних систем, як норадреналінова та серотонінова. Так, посилення стереотипної рухової активності пов'язують з активацією норадренергічних механізмів. Викликає інтерес той факт, що літій у дозах, які застосовували, мав редуруючий вплив як на стереотипні, так і на локомоторні компоненти порушеної поведінки. Літій характеризується багатосторонньою і багато в чому ще не вивченою дією. Не вдаючись до аналізу цього питання, означимо ті сторони дії літію, які слугували підставою для його випробування за умов даної форми патології ЦНС. Вона зумовлена блокуванням гіперактивності катехоламінергічних систем унаслідок активації моноаміноксидазної системи та посиленого інтранейронального руйнування катехоламінів, збільшення зворотного захоплення медіаторів, зниження їх викиду та гальмування активності аденілатциклази нейронів мозку [11].

Результати наших досліджень показали, що сполука з літієм ксигерм-1 має виражену депримуєчу дію на стереотипну поведінку тварин, інтенсивність якої залежить від дози. Зважаючи на розвиток дисбалансу між активністю нейрохімічних і функціональних систем за умов синдрому стереотипної поведінки, важливо дослідити механізми взаємодії найактивнішої досліджуваної сполуки — ксигерму-1 — із уже відомими, які за-

стосовуються в клініці, що і буде метою нашого наступного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Epidemiology of psychiatric and alcohol disorders in Ukraine Findings from the Ukraine World Mental Health survey* / E. J. Bromet, S. F. Gluzman, V. I. Paniotto [et al.] // Soc. Psychiatr. Epidemiol. — 2005. — Vol. 40. — P. 681–690.
2. *The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health surveys* // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 2581–2590.
3. *Lieberman J. A. New developments in antipsychotic drug treatment* / J. A. Lieberman // Psychiatric Times March. — 2006. — N 172. — P. 41–43.
4. *Goodman S. Therapeutical effects of organic germanium* / S. Goodman // Med. Hypotheses. — 2008. — N 25. — P. 207–215.
5. *Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук* / І. Й. Сейфулліна, О. Д. Неметих, В. Д. Лук'янчук [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 110–114.
6. *Кресюн В. Й. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію* / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. — 2011. — № 1 (123). — С. 31–35.
7. *Скрининг потенциалних церебропротекторів в ряду нових координаційних сполук германію з комплексами і гідроксикарбоновими кислотами на моделі тотальної ішемії головного мозку* / В. Д. Лук'янчук, Е. В. Крылова, В. Й. Сейфулліна, В. Н. Ткаченко // Журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 123–126.
8. *Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология* / Г. Н. Крыжановский. — М.: Медицина, 2002. — 96 с.
9. *Jones C. A. Animal models of schizophrenia: Review* / C. A. Jones, D. J. Watson, K. C. Fone // British Journal of Pharmacology. — 2011. — N 164. — P. 1162–1194.
10. *Paxinos G. Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* / G. Paxinos, Ch. Watson. — Academic Press, 2007. — P. 456.
11. *Шабанов П. Д. Дофамин и подкрепляющие системы мозга* / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
12. *Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика* / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. — Фолиант, 2006. — 432 с.

