

**БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ
ПРЕДОТВРАЩАЮТ НАРУШЕНИЕ КООРДИНАЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ТИПИЧНЫХ
И АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ****Азербайджанский Медицинский Университет (г. Баку)****nauchnayastatya@yandex.ru**

Вступление. Антипсихотические средства (нейролептики) оказывают антипсихотическое и, в той или иной степени, выраженное седативное действие. Антипсихотический эффект проявляется в устранении продуктивной симптоматики – бред и галлюцинации и задержке дальнейшего развития заболевания [12,13,14]. В спектре психотропной активности нейролептиков в той или иной степени присутствует и успокаивающее действие.

Механизм антипсихотического действия нейролептиков недостаточно выяснен. Высказывается предположение, что для большинства препаратов данной группы этот эффект связан с блоком постсинаптических дофаминовых D-2-рецепторов лимбической системы головного мозга, что приводит к ослаблению дофаминергической нейротрансдачи, интенсивность которой увеличена при психозах [8, 12, 13]. При этом, не исключено, что в механизме развития психотропных эффектов антипсихотических средств определенное значение имеет их способность влиять на межнейронную синаптическую передачу, осуществляемую посредством серотонина, ацетилхолина, глутаминергической, ГАМК и, возможно, других нейромедиаторов, а также на кальциевые каналы [1,4,5,7,8,14].

Влиянием на дофаминергическую систему объясняется также способность антипсихотических средств вызывать столь типичный для них побочный эффект, как экстрапирамидные нарушения. В этом случае все события разыгрываются в неостриатуме, где локализуется значительное число рецепторов, чувствительных к дофамину, которые блокируют антипсихотические средства [4,10,13,14,15,16].

В настоящее время изучается влияние блокаторов кальциевых каналов на функциональное состояние дофаминергической передачи в ЦНС в связи с перспективой их использования в качестве корректора координационных нарушений, вызванных введением антипсихотических средств [2,13,15].

Цель исследования – изучить влияние блокаторов кальциевых каналов на нарушенные координационные параметры, вызванные введением типичных и атипичных антипсихотических средств.

Объект и методы исследования. Работа выполнена на 220 белых беспородных крысах самца, массой 160-200 г. Эксперименты проведены согласно биоэтическим нормам работы с животными.

Действие блокаторов кальциевых каналов на поведение и на каталепсию изучали в отдельности и на фоне применения антипсихотических средств. Все исследуемые препараты вводили внутривенно (в/вр) за 30 мин до начала тестирования в следующих дозах: верапамил (изоптин, Финляндия) 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 25 мг/кг, нифедипин (коринфар, Германия) 5; 7,5; 10 мг/кг, дильтиазем (РВИ, США) 5, 10 и 20 мг/кг, циннаризин (Болгария) 25 и 50 мг/кг, амлодипин (Германия) 5, 10 мг/кг, галоперидол (Германия) 3 мг/кг, фторфеназина депо (Англия) 25 мг/кг, сульпирид (Франция) 100 мг/кг, клозапин (Венгрия) 10 мг/кг. Изученные препараты ранее были использованы нами при уточнении анксиолитической и противосудорожной активности. Действие препаратов на поведенческие параметры изучались по общепринятой методике «открытое поле». И одновременно изучались действие нейролептиков, блокаторов кальциевых каналов в отдельности и при комбинированном применении типичных и атипичных антипсихотических средств и блокаторов кальциевых каналов на развитие каталепсии. Для исследования поведения животных в открытом поле использовали площадку квадратной формы диаметром 1 м с бортиком высотой 35 см, имеющей квадратную разметку. Для освещения установки лампу мощностью 150 Вт располагали на высоте 1 м от центра поля. Животное помещали в центр поля и зрительно регистрировали 5 параметров поведения (двигательная активность, исследовательская активность, вертикальная активность, грюминг, дефекация) в течение 5 минут. Каталепсию тестировали с помощью прибора, который придает животным позу лектора в течение 3 минут.

Результаты исследования и их обсуждение.

Научно доказано, что антипсихотические средства при применении вызывают много побочных эффектов [8,10,11,14,16]. Для большинства антипсихотических средств характерным побочным эффектом считается общая вялость, апатия, сонливость, экстрапирамидные расстройства и поздняя дискинезия [11,14,16].

Поэтому и результаты нами проведенных исследований показали, что при введении галоперидола (3 мг/кг), фторфеназина депо (25 мг/кг), сульпирида (100 мг/кг) и клозапина (10 мг/кг) интактным крысам отмечалось существенное

изменение поведенческих показателей животных в сторону угнетения. И так галоперидол в дозе 3 мг/кг угнетал все параметры поведения почти на 98%. Аналогичный эффект наблюдался в опытах с фторфеназином депо. Фторфеназин депо в дозе 25 мг/кг угнетал все параметры поведения более чем на 95%. Галоперидол и фторфеназин депо являются типичными нейролептиками и они, вызывая угнетение поведения, приводят к каталепсии. Идентичные эффекты были получены и на фоне применения атипичных нейролептиков. Сульпирид в дозе 100 мг/кг угнетал двигательную и исследовательскую активность почти в 2 раза, вертикальную активность более чем в 5 раз. Клозапин в дозе 10 мг/кг угнетал двигательную активность на 50%. При изучении антагониста ионов кальция верапамила в различных дозах было отмечено, что верапамил в дозе 5 мг/кг, обладая пресинаптическим действием, усиливал, а в дозе 10 и 25 мг/кг обладал постсинаптическим действием и вызывал угнетающий эффект всех показателей поведения по тесту открытое поле. Закономерные данные были получены и на фоне применения нифедипина. Нифедипин в дозе 5 мг/кг улучшал двигательную и исследовательскую активность более чем на 50%. При применении нифедипина в больших дозах было отмечено угнетение параметров поведения. Очень интересные данные были получены на фоне применения дилтиазема. Дилтиазем дозозависимо улучшал все показатели поведения. Циннаризин в дозе 25 мг/кг показал себя как препарат пресинаптического действия и улучшал основные параметры поведения. Под действием 50 мг/кг циннаризина угнетались все параметры поведения: двигательная, исследовательская, также и вертикальная активность, грюминг и дефекация. Амлодипин в дозе 5 мг/кг улучшал двигательную и исследовательскую активность незначительно, а при дозе 10 мг/кг угнетал поведенческие параметры статистически достоверно. При комбинированном применении антагонистов ионов кальция с типичными и атипичными антипсихотическими средствами было установлено, что верапамил в дозе 25 мг/кг восстанавливает двигательную активность, угнетенную 3 мг/кг галоперидола на 51,7%, 25 мг/кг фторфеназина на 54%, 100 мг/кг сульпирида на 70% и клозапином на 74% $p < 0,01$. Аналогичное восстановление отмечалось и на фоне применения нифедипина в дозе 10 мг/кг. Нифедипин восстанавливал двигательную активность на 27,3%, исследовательскую активность на 44,6%, вертикальную активность на 22,8%. Дилтиазем в дозе 20 мг/кг статистически достоверно улучшал двигательную активность угнетенную 3 мг/кг галоперидолом $p < 0,01$. Циннаризин в дозе 50 мг/кг восстановил двигательную активность на 79%, исследовательскую активность на 19,6%, вертикальную активность на 15,2% $p < 0,05$. Амлодипин в дозе 10 мг/кг восстанавливает двигательную активность, угнетенную 3 мг/кг галоперидола на 31,7%, 25 мг/кг фторфеназина на 34%, 100 мг/кг сульпирида на 65% и клозапином на 69% $p < 0,05$.

При изучении каталептогенных эффектов типичных и атипичных нейролептиков было известно, что каталепсия, вызванная введением галоперидола и фторфеназина, была ярко выражена, у сульпирида – незначительно, а у клозапина каталептогенный эффект отсутствовал. При совместном применении нейролептиков с антагонистами ионов кальция отмечался антикаталептогенный эффект последних. Все испытуемые препараты в больших дозах до 45-й минуты наблюдения препятствовали каталептогенному действию нейролептиков, а при малых дозах – усиливали их эффект.

Предполагается, что антигалоперидоловый и антифторфеназиновый эффект может иметь периферический компонент действия. Известно, что кальциевые вольтажзависимые каналы играют важную роль в мышечных сокращениях, а мышечная слабость в данной постановке опыта может симулировать восстановленные поведенческие параметры, а также антикаталептогенное действие [2,4,6].

Результаты по системному введению антагонистов ионов кальция в больших дозах, и по внутрицентральному введению однонаправлены. Это свидетельствует о центральном антипсихотическом действии антагонистов ионов кальция и обусловлено либо дофаминопозитивным эффектом, либо, скорее всего, непрямым холинолитической активностью этих средств [2, 10, 11].

Полученные нами данные свидетельствуют, что антагонисты ионов кальция влияют на соответствующие поведенческие реакции, обусловленные стимуляцией ДА-эргической передачи. Однако сложность формирования любого поведенческого ответа не позволяет однозначно интерпретировать полученные результаты как факт стимуляции лишь одной медиаторной системы. Поэтому мы предполагаем, что действие испытуемых препаратов обусловлено сложным влиянием на множество медиаторных систем, участвующих в формировании поведенческого ответа.

Выводы

1. Верапамил в дозе 5 мг/кг, нифедипин 5 мг/кг, дилтиазем 5 мг/кг, циннаризин в дозе 25 мг/кг, амлодипин в дозе 5 мг/кг при внутрибрюшинном введении угнетают поведение животных и усиливают развитие каталепсии, вызванной введением типичных и атипичных антипсихотических средств.

2. Верапамил в дозе 25 мг/кг, нифедипин 10 мг/кг, дилтиазем 20 мг/кг, циннаризин в дозе 50 мг/кг, амлодипин в дозе 10 мг/кг при внутрибрюшинном введении улучшают поведенческую активность и снижают развитие каталепсии, вызванной введением типичных антипсихотических средств – галоперидола в дозе 3 мг/кг, фторфеназина 50 мг/кг и атипичных антипсихотических средств – сульпиридом в дозе 100 мг/кг и клозапином в дозе 10 мг/кг.

Перспективой дальнейших исследований является дальнейшее изучение действия препаратов на медиаторные системы, участвующих в формировании поведенческого ответа.

Литература

1. Асметов В.Я. Влияние блокаторов кальциевых каналов на эффекты нейролептиков и фенамина у крыс / В.Я. Асметов // Эксп. и клин. медицина, Тбилиси. – 2004. – № 4. – С. 16-19.
2. Асметов В.Я. Влияние блокаторов кальциевых каналов на побочные эффекты фторфеназина деканоата / В.Я. Асметов, Ф.Д. Гусейнова // Эксп. и клин. медицина, Тбилиси. – 2004. – № 4. – С. 67-69.
3. Асметов В.Я. Роль ионов кальция в организме и их антагонистов при патологии центральной нервной системы / В.Я. Асметов // журнал Здоровье, Баку. – 2004. – № 8. – С. 100-104.
4. Асметов В.Я. Влияние верапамила на каталепсию, вызванную галоперидолом / В.Я. Асметов // 4-ая межд. конференция: Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. Подмоскowie, 13-16 марта 2006 года. – С. 9.
5. Асметов В.Я. Влияние блокаторов кальциевых каналов на эффекты амфетамина / В.Я. Асметов, М.М. Ганиев, Г.Н. Гурбанов [и др.] // 4-ая межд. конференция: Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. Подмоскowie, 13-16 марта 2006 года. – С. 9.
6. Ганиев М.М. Сравнительное изучение роли D_2 -дофаминовых рецепторов в механизме действия типичных и атипичных нейролептиков / М.М. Ганиев, В.Я. Асметов, С.Т. Гулиева, К.М. Ягубов // Азерб. Мед. журнал, Баку. – 2001. – № 1. – С. 22-25.
7. Дубровина Н.И. Особенности влияния галоперидола на развитие амнезии у агрессивных и субмиссивных мышей / Н.И. Дубровина, Л.В. Лоскутова // Эксперим. и клин. фармакол., 2002. – Т. 65. – № 6. – С. 3-5.
8. Клиническая фармакология.: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е издание., перераб. и доп., – 2009. – 1056 с.
9. Раевский К.С. Фармакология нейролептиков / К.С. Раевский. – М.: Медицина, 1976. – 272 с.
10. Раевский К.С. Антипсихотические средства: от фенотиазинов к атипичным нейролептикам нового поколения / К.С. Раевский // Эксперим. и клин. фармакол. – М., 2003. – Т. 66. – № 2. – С. 6-9.
11. Точиллов В.А. Нейролептики –замещенных бензамидов в психиатрической практике / В.А. Точиллов, А.Г. Протальская // Ж. Неврологии и психиатрии. – 2006. – № 10. С. 137-145.
12. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник / Д.А. Харкевич. – 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 908 с.
13. Carafoli E. The plasma membrane calcium pump structure function and regulation / E. Carafoli // Trans. Biochem. Soc. – 2006. – V. 17. – № 8. – P. 808-810.
14. Qəniyev M.M. Farmakologiya: dərslik. I, II hissə / M.M. Qəniyev. – Bakı, 2013, 574 s.
15. England P. Intracellular calcium receptor mechanisms / P. England // Br. Med. Bull. – 2006. – V. 42. – № 3. – P. 375-383.
16. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. издат: McGraw-Hill Professional Texas. – 2010, 1808 p.

УДК 616.62-615.036.8

БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ ПОПЕРЕДЖАЮТЬ ПОРУШЕННЯ КООРДИНАЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ВВЕДЕННЯМ ТИПОВИХ І АТИПОВИХ АНТИПСИХОТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Асметов В. Я., Меджидова У. М., Ягубов К. М., Ганієв М. М.

Резюме. Блокатори кальцієвих каналів верапаміл у дозі 5 мг/кг, ніфедіпін 5 мг/кг, ділтіазем 5 мг/кг, циннарізін у дозі 25 мг/кг та амлодіпін у дозі 5 мг/кг при внутрішньочеревинному введенні пригнічують поведінку тварин та посилюють розвиток каталепсії, викликаній введенням типових і атипичних антипсихотичних засобів. Верапаміл у дозі 25 мг/кг, ніфедіпін 10 мг/кг, ділтіазем 20 мг/кг, циннарізін у дозі 50 мг/кг і амлодіпін у дозі 10 мг/кг при внутрішньочеревинному введенні покращують поведінкову активність та знижують розвиток каталепсії, викликаній введенням типових антипсихотичних засобів галоперідола у дозі 3 мг/кг, фторфеназина 50 мг/кг і атипичних антипсихотичних засобів сульпіридом у дозі 100 мг/кг і клозапіном у дозі 10 мг/кг.

Ключові слова: блокатори кальцієвих каналів, антипсихотичні засоби, порушення координації.

УДК 616.62-615.036.8

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРЕДОТВРАЩАЮТ НАРУШЕНИЕ КООРДИНАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Асметов В. Я., Меджидова У. М., Ягубов К. М., Ганиев М. М.

Резюме. Блокаторы кальциевых каналов верапамил в дозе 5 мг/кг, нифедипин 5 мг/кг, дилтиазем 5 мг/кг, циннаризин в дозе 25 мг/кг и амлодипин в дозе 5 мг/кг при внутрибрюшинном введении угнетают поведение животных и усиливают развитие каталепсии, вызванной введением типичных и атипичных антипсихотических средств. Верапамил в дозе 25 мг/кг, нифедипин 10 мг/кг, дилтиазем 20 мг/кг, циннаризин в дозе 50 мг/кг и амлодипин в дозе 10 мг/кг при внутрибрюшинном введении улучшают поведенческую активность и снижают развитие каталепсии, вызванной введением типичных антипсихотических средств галоперидола в дозе 3 мг/кг, фторфеназина 50 мг/кг и атипичных антипсихотических средств сульпиридом в дозе 100 мг/кг и клозапином в дозе 10 мг/кг.

Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, антипсихотические средства, нарушение координации.

UDC 616.62-615.036.8

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS PREVENT THE VIOLATION COORDINATION, CAUSED BY THE INTRODUCTION OF TYPICAL AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS

Asmetov V. Y., Macidova U. M., Yagubov K. M., Ganiyev M. M.

Abstract. The purpose of the study was to study the effect of calcium channel blockers on impaired coordination parameters caused by the introduction of typical and atypical antipsychotic drugs.

Object and methods. The work is performed on 220 albino male rats, weighing 160-200 g. the Action of calcium channel blockers on the behavior and catalepsy was studied separately and with the use of antipsychotic. All the study drugs were injected intraperitoneally (i. p.) 30 min prior to testing in the following doses: verapamil (isoptin, Finland) is 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 25 mg/kg, nifedipine (corinfarum, Germany) 5; 7,5; 10 mg/kg, diltiazem (rvi, USA) of 5, 10 and 20 mg/kg Cinnarizine (Bulgaria) 25 and 50 mg/kg, amlodipine (Germany) 5, 10 mg/kg, haloperidol (Germany) 3 mg/kg, ftorfenazina depot (England) 25 mg/kg, sulpiride (France) 100 mg/kg, clozapine (Hungary) is 10 mg/kg of the Studied drugs were previously used by us in the refinement anxiolytic and anticonvulsant activity. Effects of drugs on behavioral parameters were studied by conventional method of "open field". And at the same time was studied the effect of neuroleptics, calcium channel blockers separately and the combined use of typical and atypical antipsychotic drugs and calcium channel blockers on the development of catalepsy. The animal was placed in the center of the field and visually checked the 5 dimensions of behavior (locomotor activity, exploratory activity, vertical activity, grooming, defecation) within 5 minutes. Catalepsy was tested with the help of the device, which gives the animals the pose of the lecturer within 3 minutes.

Results and discussion. The results of these studies showed that the introduction of haloperidol (3 mg/kg), ftorfenazina depot (25 mg/kg), sulpiride (100 mg/kg) and clozapine (10 mg/kg) to intact rats was noted a significant change in behavioral indicators animals to the side of oppression. Calcium channel blockers verapamil at a dose of 5 mg/kg, nifedipine 5 mg/kg, diltiazem 5 mg/kg Cinnarizine at a dose of 25 mg/kg and amlodipine at a dose of 5 mg/kg by intraperitoneal injection to inhibit animals' behavior and enhance the development of catalepsy induced by administration of typical and atypical antipsychotic drugs. Verapamil at a dose of 25 mg/kg nifedipine 10 mg/kg, diltiazem 20 mg/kg Cinnarizine at a dose of 50 mg/kg and amlodipine at a dose of 10 mg/kg by intraperitoneal injection improve behavioral activity and reduce the development of catalepsy induced by administration of typical antipsychotic haloperidol in a dose of 3 mg/kg, ftorfenazina 50 mg/kg and the atypical antipsychotic sulpiride in a dose of 100 mg/kg and clozapine at a dose of 10 mg/kg.

Our data suggest that antagonists of calcium ions affect the appropriate behavioral responses due to stimulation of DA-ergic transmission. However, the difficulty of forming any behavioral response does not allow to unambiguously interpret the results as the fact that stimulation of only one neurotransmitter system. Therefore, we assume that the action of the tested drugs determined by a complex influence on many neurotransmitter systems involved in the formation of the behavioral response.

Keywords: calcium channel blockers, anti-psychotics, poor coordination.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 07.03.2016 року