

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ
ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДОФАМІНУ НА ЦИКЛІЧНУ
ОРГАНІЗАЦІЮ СНУ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ НЕМОТОРНОЇ
СТАДІЇ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА У ЩУРІВ**

Гейко В. В., Селюкова Т. В*, Кириченко О. В.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»;

**Національний університет цивільного захисту України,*

м. Харків, Україна

vvgeiko@gmail.com

Вступ. Відомо, що у патогенезі хвороби Паркінсона (ХП) важливе значення належить повільно прогресуючій дегенерації дофамінергічних нейронів у компактній частині *substantia nigra* (SN), що тривалий час розвивається безсимптомно внаслідок включення компенсаторних механізмів ЦНС. Це сприяє відтермінуванню об'єктивної симптоматики у вигляді характерних рухових та когнітивних порушень, які виникають при значному (більше 50 %) ураженні дофамінпродукуючої тканини. Одними з найбільш ранніх немоторних проявів нігрозстріатної патології є розлади сну, які притаманні майже 98 % пацієнтів із ХП (Zhang H. et al., 2014; Albers J. A. et al., 2017; Liu Chun-Feng et al., 2018). Незадовільна якість сну, яка призводить до значного зниження якості життя хворих, в 40-50 % випадків не діагностується на доклінічних стадіях розвитку нейродегенеративної патології (Amara A. W. et al., 2017; Falup-Recurariu C., Diaconu Ș., 2017; Hurt C. S. et al., 2019). У напрямку вивчення підходів щодо її своєчасної патогенетично обґрунтованої терапії становить інтерес застосування інтраназального способу введення дофаміну (ДА) для його доставки у головний мозок, минаючи гематоенцефалічний та лікворний бар'єри, які обмежують можливості перорального і парентерального шляхів надходження ДА.

Метою роботи було вивчення впливу інтраназального введення ДА на циклічну організацію сну за умов формування немоторної стадії ХП у щурів.

Матеріали та методи. Хронічні експериментальні дослідження виконувалися з використанням 6 нелінійних білих щурів-самців дорослого віку, масою (305,0±15,5) г. Усім тваринам проводили стереотаксичні операції з імплантації довгострокових електродів (ніхром у скляній ізоляції діаметром неізольованого кінчика 100 мікрон) у структури головного мозку: лобно-скроневу область неокортексу, гіпокамп (поле СА-1) і cpSN, згідно атласів мозку щура (Буреш Я. та співавт., 1962; Paxinos G., Watson C., 1998). Індиферентний електрод закріплювали в кістці носової пазухи. Операції виконували під загальним наркозом (тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг маси тіла тварини). Реєстрацію сну проводили в період помірної емоційної активності щурів (від 10⁰⁰ до 15⁰⁰) за умов природної освітленості. В якості індивідуальних вихідних показників (фон) застосовували усереднені значення сомнограм тривалістю від 2,0 до 3,5 годин, які отримувалися протягом 3 послідовних днів, починаючи з 5-6 доби після нейрохірургічного втручання.

Надалі здійснювали моделювання ХП шляхом часткового білатерального електролітичного пошкодження компактної частини SN із застосуванням струму силою від 3 до 5 мкА, напругою 12 В протягом 5-6 с з послідовним під'єднанням аноду до симетричних стаціонарних електродів у двох півкулях мозку. Катод розташовували у ротовій порожнині тварини, на язиці. День пошкодження позначали як нульова (0) доба моделювання ХП.

Розчин для інтраназального введення ДА готували *extemporae* з використанням кристалічного гідрохлориду ДА («Sigma-Aldrich», Germany) і бідистильованої води та зберігали на льоду (-20°C) у захищеному від світла місці. Починаючи від першої доби після пошкодження компактної частини SN, усім дослідним тваринам у стані неспання двічі на день (9⁰⁰ і 16⁰⁰) проводили інтраназальне введення водного розчину ДА у дозі 3 мг/кг або розчинника об'ємом 20 мкл в кожен ніздрю з глибиною аплікації 2 мм. Перед введенням розчин нагрівався до температури комфорту (22°C).

Статистична обробка результатів для визначення вірогідності відмінностей між групами порівняння проводилася із застосуванням непараметричного t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. У динаміці вивчення нейрофізіологічних особливостей структурно-функціональної організації циклу неспання-сон на тлі суттєвого збільшення представленості глибокого повільного і парадоксального сну, зумовленої нігростріатною недостатністю внаслідок часткового пошкодження компактної частини SN, у групі тварин, які регулярно (протягом усього дослідження) отримували розчинник (контроль), циклограми сну характеризувалися вірогідним переважанням незавершених (редукованих) циклів до 30 доби спостереження, що, вочевидь, являлося характерною ознакою розвитку немоторних проявів нейродегенеративної патології в результаті скорочення числа дофамінпродукуючих нейронів.

У щурів, що інтраназально отримували розчин ДА, від 15 доби відзначалося суттєве (до 80 %) зниження кількості редукованих циклів, яке стабільно зберігалось до 30 доби дослідження, що вказувало на якісну нормалізацію циклу неспання-сон, відображаючи корегуючу спрямованість ефектів трансназального хронічного введення ДА.

Висновки. Отримані результати свідчать про певний терапевтичний потенціал інтраназального застосування ДА, який має протективний профілактичний характер за умов розвитку нігростріатної недостатності, що зумовлює перспективність подальших досліджень в напрямку стимуляції компенсаторних механізмів ЦНС з метою уповільнення темпів розвитку ХП.