

Винахід належить до галузі медицини, зокрема, до наркології.

З урахуванням факту наявності модулюючого впливу статевих гормонів на опіатну систему [1, 2, 3] проведені експериментальні дослідження, результати яких свідчать, що тестостерон прискорює темпи розвитку та підвищує ступінь тяжкості наркотичної залежності від опіатів, тоді як лікарські засоби, здатні вибірково блокувати рецептори андрогенів, позитивно впливають на перебіг опійної абстиненції у морфінзалежних білих щурів як чоловічої, так і жіночої статі.

Експериментальну модель опійної наркоманії (стадію фізичної залежності від наркотичних речовин групи опіатів) створювали шляхом щоденного тривалого введення (протягом 13 діб) морфіну в поступово зростаючих дозах - від 5мг/кг до 65мг/кг маси тіла. Морфіну гідрохлорид (виробництва "Здоров'я народу", м. Харків) вводили інтраперитонеально у вигляді водного розчину зростаючих концентрацій.

Абстинентний синдром, спричинений введенням тваринам налоксону (із розрахунку 1мг/кг маси тіла), оцінювали за кількісним показником - індексом абстиненції [4]. Розчин налоксону гідрохлориду вводили інтраперитонеально за 30хв до початку дослідження. Протягом періоду індивідуального спостереження (3 хв) у щурів визначали індекс абстиненції як показник ступеня тяжкості абстинентного синдрому. Останній являє собою арифметичну суму балів, нарахованих за кожний факт реєстрації однієї із специфічних ознак (поведінкових проявів) абстинентного синдрому у морфінзалежної тварини. Зокрема, такі феномени, як "струшування мокрого собаки", "корчі", діарея та ринорея, оцінювалися по 4 бали за кожний прояв, тремор передніх кінцівок, диспное та птоз повік - по 3, оральні гіперкінези, скрегіт зубами та пілоерекція - по 2, струшування головою - як 1 бал.

Гіпофункцію статевих залоз моделювали шляхом введення самцям та самицям щурів конкурентного антагоніста чоловічих статевих гормонів - зареєстрованого в Україні препарату Касодекс (ZENECA, Німеччина) [5].

Міжнародна назва препарату (INN) - BICALUTAMIDE Фармакотерапевтична група (за Міжнародної класифікацією [6]): Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів. Код Міжнародної класифікації лікарських засобів (ATC) - L02B BO3.

Бікалутамід належить до групи нестероїдних засобів і не проявляє будь-якої іншої гормональної активності, крім антиандрогенної. Він селективно зв'язується з тканинними рецепторами андрогенів і таким чином блокує останні, конкурентно попереджаючи дію чоловічих статевих гормонів [7].

У дослідях на білих щурах різної статі зі сформованою фізичною залежністю від морфіну препарат Касодекс вводили одноразово у дозі 10мг/кг маси тіла за 2 год до початку налоксонового тесту (візуального спостереження та реєстрації поведінкових проявів опійного абстинентного синдрому).

Отримані експериментальні дані піддавали статистичній обробці з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Вірогідність розбіжностей між кількісними показниками контрольних та дослідних груп тварин оцінювали за величинами t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження дії антиандрогенного лікарського засобу Касодекс на вираженість проявів абстинентного синдрому у самців та самиць щурів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив Касодексу (бікалутаміду) на ступінь тяжкості абстинентного синдрому у морфінзалежних щурів різної статі

Стать та кількість тварин у кожній з груп	Індекс абстиненції, бали (M±m)	
	Контроль	Дослід
Самці (n=10)	28,2±3,2	23,2±2,2
Самиці (n=10)	36,2±3,7	12,0±2,1*

Примітка. \* Розбіжності відносно контролю вірогідні при P<0,005.

З наведеної таблиці видно, що селективний блокатор рецепторів тестостерону Касодекс (бікалутамід) спричиняє значний вплив на перебіг абстинентного синдрому у самиць щурів - показник індексу абстиненції у морфінзалежних тварин, яким водили розчин препарату, зменшився у три рази в порівнянні з контрольною групою.

У щурів-самців з наркотичною залежністю під впливом Касодексу зафіксовано помірне (на рівні тенденції) зменшення показників індексу абстиненції.

Відомо, що при повторних введеннях морфіну протягом певного проміжку часу ефективність його аналгетичної дії поступово знижується. При цьому паралельно з розвитком толерантності відбувається формування фізичної залежності від наркотичного аналгетику.

Оскільки розвиток толерантності до аналгетичної дії морфіну при повторних введеннях має кореляційний зв'язок з формуванням наркотичної залежності, було доцільним проведення досліджень, спрямованих на визначення впливу тестостерону та блокаторів його рецепторів на експериментальній моделі морфінової толерантності у щурів різної статі.

Динаміку розвитку феномену толерантності у тварин контрольної групи досліджували при тривалому (протягом 11 діб) щоденному інтраперитонеальному введенні розчину морфіну у дозі 9мг/кг маси тіла (така доза вважається оптимальною для досягнення аналгетичного ефекту).

Аналгетичну активність морфіну оцінювали за показниками порогів больової чутливості, які визначали методом імерсії хвоста [8]. Тестування проводили двічі на день: напередодні введення морфіну (вихідний показник) та через 1 год після ін'єкції наркотичного аналгетику.

Щурам-самцям першої експериментальної групи за 1 год до морфіну вводили розчин тестостерону в етилолеаті із розрахунку 0,1мг/кг маси тіла. У дослідях з оборотними блокаторами рецепторів тестостерону за 1 год до ін'єкції морфіну самицям вводили бікалутамід у дозі 10мг/кг маси тіла.

Розвиток толерантності до аналгетичної дії морфіну спостерігався вже на другу добу введення наркотику (таблиця 2). Вираженість цього феномену у самиць, на відміну від самців, була більш чіткою та рівномірною протягом усього періоду спостереження.

У зв'язку зі значним зниженням аналгетичної дії морфіну при розвитку толерантності виникли певні труднощі при визначенні впливу на цей феномен тестостерону. Так, на п'яту, дев'яту та десятую добу досліджу аналгетичну активність морфіну зареєструвати було технічно неможливо через надто високий поріг больової чутливості. Проте у загальному підсумку можна констатувати, що тестостерон прискорив розвиток та підвищив ступінь вираженості феномену толерантності до знеболювального ефекту морфіну.

Таблиця 2

Вплив тестостерону та бікалутаміду на розвиток толерантності до аналгетичної дії морфіну у щурів-самиць

Доба	Динаміка змін порогу больової чутливості (відносно вихідного показника), %		
	Контроль	Тестостерон	Бікалутамід
1	187	76	13
2	18	138	40
3	93	85	57
4	18	38	88
5	17	6	35
6	15	68	44
7	41	43	53
8	49	61	43
9	5	31	34
10	36	5	67
11	45	56	45

Примітка. Кількість тварин у кожній групі n=10.

На відміну від тестостерону, бікалутамід, застосований як блокатор андрогенних рецепторів, у досліджах на самицях знижував темпи розвитку та вираженість толерантності до аналгетичної дії морфіну (див. табл. 2).

Таким чином, результати проведеного дослідження ефектів конкурентного антагоніста (блокатора рецепторів) тестостерону - препарату Касодекс (бікалутамід) - на експериментальних моделях опійної наркоманії та толерантності до аналгетичної дії морфіну полягає в тому, що зазначений антиандрогенний лікарський засіб позитивно впливає на перебіг фізичної залежності від морфіну та зменшує індекс абстиненції (вираженість опійного абстинентного синдрому) у морфінзалежних щурів-самиць.

#### Перелік посилань

1. Громов Л.А. Теория практической наркологии // Лікування та діагностика. - 2000. - № 2. - С. 13-17.
2. Резников А.Г., Варга С.В. Антиандрогены. - М.: Медицина, 1988. - 208 с.
3. Gromov L.A., Dichakovskaya O V. Role of sexual hormones in pathogeny in the opiate drug addiction.// Psychopharmacology Biologycal Narcology. - 2001. - №2. - P. 123.
4. Судачов С.К., Борисова Е.В., Русаков Д.Ю. Метод количественной оценки синдрома отмены у морфинзависимых крыс // Эксп. и клин. фармакология - 1994. - Т. 57, № 2. - С. 60-63.
5. Топка Э.Г., Колдунов В.В., Неруш П.А. Лекарственные средства в терапии патологии половой сферы у мужчин - Днепрпетровск: Дніпро-VAL, 1999. - 114 с.
6. КОМПЕНДИУМ. Лекарственные препараты. Киев: Морион, 2000.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков.: Торсинг, 1997.
8. Биоскрининг /Под ред. А.В. Стефанова. Киев, 1998. - С. 56 - 58.