

УДК 616.3:502.55:620.26

Н. В. Нескоромная

ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА ГЕНЕРАЛИЗОВАННУЮ ПЕНИЦИЛЛИН- ВЫЗВАННУЮ ЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.3:502.55:620.26

Н. В. Нескоромная

ВПЛИВ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ІНФРАЧЕРВОНОГО ДІАПАЗОНУ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНУ ПЕНІЦИЛІН-ВІКЛИКАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

Одесский державний медичний університет, Одеса, Україна

Вплив інфрачервоного лазерного випромінювання (довжина хвилі 0,89 мкм, потужність 5 мВт, тривалість впливу 10,0 хв) на головний мозок щурів-самців лінії Вістар в умовах хронічного експерименту запобігав розвитку іктальних епілептиформних розрядів і генералізованих судом, індукованих системним застосуванням розчину пеніциліну (300 000 МО/кг, в/очер). Збільшення експозиції лазерного опромінення до 30,0 хв супроводжувалося збільшенням тривалості іктальних розрядів.

Ключові слова: лазерне випромінювання низької інтенсивності інфрачервоного діапазону, головний мозок, генералізована судомна активність, бензилпеніцилін.

UDC 616.3:502.55:620.26

N. V. Neskoromna

THE INFLUENCE OF LAZER IRRADIATION OF INFRARED BANDWIDTH OF LOW INTENSITY UPON GENERALIZED PENICILLIN- INDUCED EPILEPTIC ACTIVITY

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The influence with infrared lazer irradiation (wavelength — 0.89 mcm, power — 5.0 mVt, exposition — 10.0 min) upon the brain of male Waistar rats prevented the development of ictal epileptiform discharges and generalized seizures induced via i.p. benzilpenicillin sodium salt administration (300 000 IU/kg). The increase of duration of lazer irradiation exposition up to 30.0 min caused the increase of the length of ictal discharges.

Key words: lazer irradiation of low intensity of infrared bandwidth, brain, generalized seizure activity, benzilpenicillin.

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона (НИЛИИД) у киндлинговых животных сопровождается подавлением пейсмекера альфа-активности, а также возрастанием активности дельта-диапазона в гиппокампе [4]. Поскольку высокая активность таламокортикальной синхронизирующей системы обеспечивает генерализацию эпилептиформной активности в структурах мозга [3], а формирование дельта-активности наблюдается в период прекращения иктальных разрядов [2; 5], можно полагать, что воздействие НИЛИИД может подавлять генерализованные формы эпилептогенеза.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение эффектов НИЛИИД на модели генерализованной судорожной активности, индуцируемой у крыс путем внутрибрюшинного применения натриевой соли бензилпенициллина.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в условиях хронического эксперимента на крысах-самцах линии Вистар, которым в условиях нембуталового наркоза (50,0 мг/кг, в/бр) осуществляли трепанацию

черепа, имплантацию регистрирующих электродов в лобные отделы коры головного мозга, а также вентральный гиппокамп (AP = -4,3; L = 4,5; H = 8,0) [8]. Края операционных ран инъецировались 0,5%-м раствором новокаина. Электроды крепили к поверхности черепа с помощью быстротвердеющей пасты «Норакрил».

Животных использовали в эксперименте через 10–14 дней с момента оперативного вмешательства. Эпилептическую активность моделировали путем в/бр применения раствора натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг) [7].

Электрическую активность регистрировали монополярно, для чего индифферентный электрод крепили в носовых костях черепа. Запись ЭЖОГ проводили на компьютерном электроэнцефалографе («DX-технология», Харьков). Для характеристики эпилептиформной активности исследовали динамику частоты и продолжительности иктальных разрядов, а также общую продолжительность их существования [5].

В качестве источника НИЛИИД применяли аппарат «Лазурь». При этом использовались следующие параметры воздействия: длина волны — 0,89 мкм, мощность — до 5 мВт. В группе контро-

ля проводили те же процедуры без включения лазерного излучателя. Облучение животных осуществляли в условиях их временной фиксации в пластмассовых футлярах за 5,0 мин до инъекции эпилептогена.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением принятых в медико-биологических исследованиях критериев.

Результаты исследований и их обсуждение

Системное введение раствора пенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр) крысам, которых иммобилизовали в пластмассовых футлярах на 10,0 мин без воздействия НИЛИИД, сопровождалось развитием первых судорожных подергиваний мышц конечностей через 2,5–8,0 мин с момента применения эпилептогена. В течение последующих 15–30 мин непрерывного наблюдения у крыс регистрировалось усиление выраженности судорожных реакций, в клонические сокращения вовлекались мышцы туловища, и у 5 из 12 экспериментальных животных наблюдалось развитие генерализованных тонико-клонических приступов с падением крыс на бок и развитием постприступной депрессии. При этом латентный период развития генерализованных судорожных приступов составил ($23,7 \pm 5,7$) мин. У одного животного отмечались повторные генерализованные судорожные приступы, спровоцировавшие его гибель. Средняя тяжесть судорожных проявлений составила ($2,5 \pm 0,2$) балла.

У большинства крыс в течение генерализованной ЭпА в коре головного мозга и гиппокампе регистрировались спайковые потенциалы амплитудой от 500 мкВ до 2,0 мВ, генерировавшиеся с частотой от 20 до 60 в минуту (рис. 1, а). При этом у 7 из 12 животных отмечалось формирование икталных разрядов продолжительностью от 5,5 до 37,0 с, которые сопровождалось поведенческими тонико-клоническими приступами (5 крыс) или характерными приступообразными клонусами передних конечностей (2 животных).

Аналогичное применение раствора пенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр), которое осуществляли у крыс на фоне предварительного облучения головного мозга с помощью НИЛИИД (10,0 мин), сопровождалось развитием первых судорожных реакций у крыс через 4,0–12,5 мин с момента применения эпилептогена. При этом среднее значение латентного периода пенициллин-провоцированной ЭпА было на 62,3 % большим в сравнении с контролем ($P < 0,05$) (рис. 1, в). В течение последующего наблюдения отмечалось некоторое усиление поведенческих судорожных проявлений, которые у 5 из 10 крыс охватывали мышцы туловища и у одного животного выражались в приступообразных клонических сокращениях мышц передних конечностей. При этом тяжесть судорог составила ($1,70 \pm 0,21$) балла, что было на 32,0 % меньше соответствующего показателя в группе контроля ($P < 0,05$) (рис. 1, б).

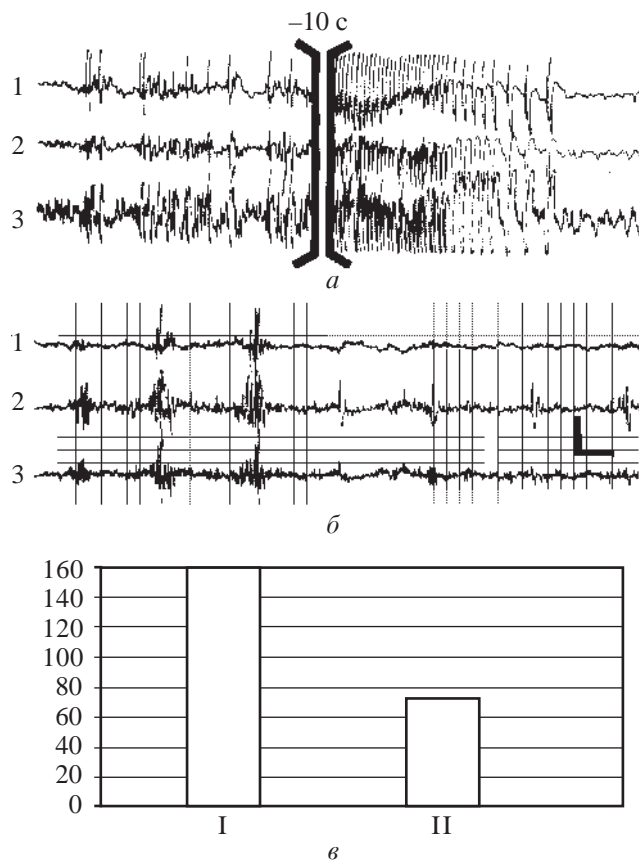


Рисунок. Влияние НИЛИИД на проявления пенициллин-индуцированной генерализованной ЭпА у крыс:

а — животное группы контроля, 27,5 мин с момента в/бр применения натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг);

б — 30,0 мин с момента применения натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг) и 45 мин с момента воздействия НИЛИИД (1-лобная кора левого полушария; 2-вентральный гиппокамп; 3-лобная кора правого полушария; отметка времени — 1 с, калибровка — 500 мкВ);

в — латентный период и тяжесть судорог, вызванных раствором бензилпенициллина натрия; по оси абсцисс: I — латентный период первых судорожных реакций и II — тяжесть судорог; по оси ординат: исследуемые показатели в процентах по отношению к таковым в группе контроля, принятым за 100 %; # — $P < 0,05$ в сравнении с группой контроля

Исследование ЭЭГ показало, что у крыс в структурах мозга регистрировались спайковые потенциалы амплитудой от 0,5 до 2,0 мВ, имевшие частоту генерирования от 15 до 40 в минуту (рис. 1, б). Причем у 5 из 10 крыс спайковые разряды были наиболее выраженными в образованиях вентрального гиппокампа (рис. 1, б, зона 2).

Задачей отдельных серий экспериментальных наблюдений было определение эффектов НИЛИИД при экспозиции в 2,5 мин и 30,0 мин на проявления генерализованной судорожной активности, вызванной системным применением раствора натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр).

В условиях кратковременной экспозиции НИЛИИД (2,5 мин) введение эпилептогена сопровождалось формированием первых судорожных проявлений, латентный период появления которых составил от 2,0 до 8,5 мин, что не отличалось от аналогичного показателя в группе контроля — (4,8±0,9) мин ($P>0,05$). В течение последующих 10,0–17,5 мин наблюдения отмечалось усиление выраженности судорожных проявлений: у 5 из 7 экспериментальных животных наблюдалось развитие генерализованных клонико-тонических судорожных реакций с падением животных на бок, постприступной депрессией и вегетативными расстройствами. В экспериментальной группе животных тяжесть судорог составила (3,2±0,4) балла, что было на 14,4 % выше, чем в группе с введением одного эпилептогена ($P>0,05$). Исследование ЭЭГ-характеристик показало, что в течение приступов в структурах мозга у 5 из 7 крыс регистрировались характерные иктальные разряды. Длительность иктальных потенциалов составляла от 7,5 до 35,5 с и не отличалась от таковой в группе контроля (введение эпилептогена в дозе 300 000 МЕ/кг, в/бр крысам с 2,5-минутной фиксацией и без воздействия НИЛИИД) ($P>0,05$).

В отдельной серии экспериментальных наблюдений изучали эффекты экспозиции НИЛИИД продолжительностью 30,0 мин на иктальную эпилептическую активность. При этом в соответствующей группе контроля исследовали параметры эпилептического синдрома, индуцируемого системным введением натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр) у животных, которые были иммобилизованы в пластмассовых футлярах на протяжении 30 мин, но которым не осуществляли воздействие НИЛИИД.

Применение натриевой соли бензилпенициллина крысам группы контроля сопровождалось развитием первых судорожных подергиваний мышц конечностей через 2,0–6,5 мин с момента применения эпилептогена. В течение последующих 12–25 мин непрерывного наблюдения у крыс регистрировалось усиление выраженности судорожных реакций, в клонические сокращения вовлекались мышцы туловища и у 6 из 8 экспериментальных животных наблюдалось развитие генерализованных тонико-клонических приступов с падением крыс на бок и развитием постприступной депрессии. При этом латентный период развития генерализованных судорожных приступов составил (19,6±3,8) мин. Средняя тяжесть судорог при этом составила (3,5±0,3) балла.

У 7 из 8 животных в структурах головного мозга отмечалось формирование иктальных разрядов продолжительностью от 10,5 до 55,0 с, которые сопровождалось поведенческими тонико-клоническими приступами у большинства крыс (6 из 7).

В условиях применения НИЛИИД при длительности экспозиции 30,0 мин с применением

раствора натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр) генерализованные судорожные реакции регистрировались у всех экспериментальных животных (7 крыс), а латентный период их возникновения был на 15,3 % меньше, чем у крыс контрольной группы ($P>0,05$).

У всех животных регистрировались генерализованные клонико-тонические судорожные приступы с падением животных на бок, развитием постприступной депрессии, вегетативными нарушениями. Кроме того, у 2 крыс регистрировались повторные клонико-тонические судорожные приступы с гибелью животных. Таким образом, средняя тяжесть судорог составила (4,3±0,2) балла, что было на 22,8 % больше, чем в группе контроля ($P=0,051$). При исследовании ЭЭГ у данной группы животных в вентральных отделах гиппокампа регистрировалась высокоамплитудная (до 2,5 мВ) высокочастотная синхронизированная активность. При этом продолжительность подобных разрядов составляла от 20,0 с до 2,5 мин. При этом данный показатель достоверно превышал таковой в группе контроля (соответственно (38,9±4,1) и (97,8±11,2) с) ($P<0,05$).

Таким образом, полученные данные показывают, что на модели генерализованных пенициллин-провоцированных судорог НИЛИИД оказывает как тормозные противозипилептические эффекты, так и проэпилептическое облегчающее действие. При этом противозипилептическое действие регистрируется при «средних» экспозициях НИЛИИД (10,0 мин), в то время как увеличение периода облучения до 30,0 мин связано с формированием проэпилептогенного действия. Причем, если при средних значениях экспозиции НИЛИИД противозипилептическое действие выражалось в предупреждении развития иктальных разрядов, а также снижении тяжести судорожных проявлений у крыс, то проэпилептогенные эффекты отмечались в виде увеличения продолжительности электрографических эпилептиформных проявлений на фоне тенденции к возрастанию поведенческих судорог.

Подобный результат можно объяснить с точки зрения закономерностей активирования антиэпилептической системы мозга в условиях разной выраженности нарушений ГАМК-эргического тормозного контроля в зоне детерминантной структуры эпилептического синдрома [2]. Так, согласно этим представлениям, высокая степень компрометирования торможения, имеющая место при генерализованной форме эпилептической активности, обеспечивает склонность к развитию проэпилептогенных эффектов в условиях интенсивной активации структур антиэпилептической системы. С другой стороны, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что длительное воздействие НИЛИИД позволяет активировать эндогенные проэпилептические механизмы в виде накопления продуктов перекис-

ного окисления липидов, что является весьма характерным следствием действия лазерного излучения на биологические объекты [1; 6]. Наряду с этим, установленная в последнее время деполяризация нейрональной мембраны, индуцированная НИЛИИД, с последующим развитием потенциала действия [9] свидетельствует о дополнительной возможности получения стойкой активации эпилептизированных нейронов за счет непосредственного влияния НИЛИИД на структуру мембраны.

Выводы

1. Средняя по своей продолжительности экспозиция НИЛИИД на головной мозг (10,0 мин) предупреждает формирование пенициллин-индуцированной генерализованной эпилептической активности.

2. Увеличение экспозиции НИЛИИД до 30,0 мин сопровождается увеличением интенсивности генерализованной эпилептической активности, индуцированной введением раствора пенициллина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Годлевский Л. С., Кобелев Е. В. Нейротропная активность факторов физической природы, как основа лечебно-

го действия // Вісн. мор. медицини. — 2002. — № 2 (18). — С. 84-90.

2. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 38-59.

3. Кортикоталамическая теория происхождения генерализованных пик-волновых разрядов / Х. К. Меерен, Е. Л. Дж. М. ван Луиджтлаар, Ф. Х. Лопес де Сильва и др. // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 3-19.

4. Нескоромная Н. В. Эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ЭЭГ у киндлинговых животных // Вісн. психіатрії та психофармако-терапії. — 2006. — № 1-2 (9-10). — С. 134-137.

5. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.

6. Якименко И. Л., Сидорик Е. П. Регулирующее действие низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние антиоксидантной системы организма // Укр. биохим. журнал. — 2001. — Т. 73, № 1. — С. 16-23.

7. Mrangoz C., Bagrici F. Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 86. — P. 297-301.

8. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney: Academic Press Inc., 1998.

9. Application of infrared light for *in vivo* neural stimulation / J. Wells, C. Kao, E. D. Janssen et al. // J. of Biomedical Optics. — 2005. — Vol. 10, Issue 6. — P. 611-623.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, канд. мед. наук,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. АМНУ, д-р мед. наук, проф.

ГЕПАТОЗАХИСНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН — МІГУ-4 ТА МІГУ-5

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. И. Кресюн

ГЕПАТОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ — МИГУ-4 И МИГУ-5

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье приведены данные экспериментального исследования гепатопротекторной активности оксиэтилидендифосфонатогерманатов с различными биолигандами — МИГУ-4 (с никотиновой кислотой) и МИГУ-5 (с никотинамидом). Установлены дозы токсикантов (четырёххлористого углерода и галактозамина), составляющие ЛД₅₀. Морфогистологические исследования подтвердили, что введение токсикантов в этих дозах приводит к развитию острого гепатита. При этом галактозамин является менее токсичным, чем четырёххлористый углерод. Введение исследуемых биологически активных веществ увеличивает выживаемость животных в зависимости от типа гепатотоксина, условий введения соединений и дозового режима. Наиболее эффективным является введение соединений за 3 ч до применения токсикантов с последующим 7-дневным курсом. Наиболее оптимальны дозы веществ в 1/20 ЛД₅₀. Однако эти данные нуждаются в последующем исследовании гепатопротекторных свойств данных веществ. На основании изучения влияния МИГУ-4 и МИГУ-5 на выживаемость животных невозможно сделать вывод о преимуществах одного соединения перед другим. **Ключевые слова:** модели острых токсических гепатитов, оксиэтилидендифосфонатогерманаты, биолиганды, гепатопротекторная активность.