

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ НА ПЕНІЦИЛІН-ПРОВОКОВАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ МОЗОЧКА

Одеський державний медичний університет

Вступ

Встановлено, що електричні подразнення (ЕП) кадуальних відділів палеоцеребелярної кори за умов системного застосування бензодіазепінових препаратів — діазепаму та феназепаму — супроводжуються збільшенням виразності протисудомного ефекту як протягом самого ЕП, так і в постстимуляційному періоді [1–3]. Крім того, за цих умов спостерігається усунення ефектів полегшення розвитку епілептичної активності, що дозволяє говорити про потенціювання протиепілептичних ефектів ЕП кори мозочка діазепамом. Однак встановлені факти не дозволяють оцінити їх універсальний характер і потребують подальшого дослідження на інших моделях епілептичного синдрому. Однією з таких моделей є генералізовані судоми у щурів, викликані системним застосуванням натрієвої бензилпеніцилінової солі, що вирізняються відносно високою резистентністю до впливів фармакологічних протиепілептичних засобів [5; 7].

Метою цього дослідження було вивчення характеру впливу діазепаму на спайкові епілептичні розряди в корі головного мозку щурів, викликані системним застосуванням розчину пеніциліну, за умов попереднього ЕП каудальних відділів кори мозочка.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на 32 щурах-самцях лінії Вістар масою

від 270 до 320 г. За умов ефірного рауш-наркозу тваринам здійснювали трахеостомію, трепанацію черепа, вживлення ніхромових біполярних електродів (діаметр 0,12–0,15 мкм, міжелектродна відстань 0,25 мм) у зону кори черв'яка мозочка (флокуло-нодулярний відділ). Електроди прикріплювали до кісток черепа за допомогою швидкотверднучої пластмаси типу «Норакрил». Введенням d-тубокурарину (0,25 мг/кг, внутрішньочеревинно) («Orion», Фінляндія) тварин переводили на штучне дихання. Спостереження розпочинали через 2,5 год з моменту припинення ефірного наркозу. Здійснювали 20 сеансів ЕП кори мозочка (прямокутні імпульси частотою 100–300 Гц, 300–400 мкА, тривалість імпульсу — 0,25 мс, тривалість ЕП 3–5 с) кожні 3 хв за допомогою електростимулятора ЭСУ-1. Тваринам групи контролю здійснювали аналогічне вживлення електродів без впливу електричним струмом.

Після розтину твердої мозкової оболонки шляхом аплікації на лобні та потиличні відділи кори обох півкуль головного мозку розташовували ніхромові електроди для реєстрації епілептичної активності (ЕпА). Індиферентний електрод фіксували в носових кістках. Щоб уникнути висихання поверхні мозку, її періодично зрошували підігрітим 0,9%-м розчином NaCl. Активність реєстрували за допомогою комп'ютерної системи DX-5000 (Харків); ЕпА відтворювали за допомогою

внутрішньочеревинного застосування розчину бензилпеніциліну натрію (300 000 МО/кг) [6].

Епілептичну активність виражали в умовних одиницях, прийнявши за 1 одиницю середню амплітуду в 1,0 мВ при частоті генерування розрядів 1 у 1 хв. Для оцінки рівня ЕпА брали період генерування розрядів тривалістю в 1 хв, а також тривалість існування ЕпА, яку визначали як період від першого до останнього спайка [3]. Діазепам («Gedeon Richter», Угорщина) вводили внутрішньочеревинно дозами 0,5 та 1,5 мг/кг на фоні генерування стійкої за показниками потужності ЕпА. Тваринам групи контролю вводили 0,5 мл фізіологічного розчину NaCl.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням методу ANOVA (Analysis of Variance) і подальшою обробкою із залученням критерію Neuman — Keuls. Як вірогідні відмінності використовували значення $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Ефекти діазепаму

Перші спайкові розряди виникали через 170–625 с з моменту введення розчину пеніциліну. Спочатку розряди реєструвалися в потиличній корі лівої півкулі (5 із 8 спостережень), тимчасом як латентний період їх появи в лобних відділах кори мозку становив 575–1273 с з моменту

введення розчину пеніциліну. Перші іктальні потенціали формувалися через 20–117 хв з моменту введення епілептогену, і протягом 5-годинної безперервної реєстрації спостерігалось від 3 до 27 іктальних розрядів.

Динаміка амплітуди судомних потенціалів характеризувалася збільшенням до 25-ї хвилини з моменту введення пеніциліну. Величина потенціалів у цей період дорівнювала від 1,2 до 2,2 мВ. З 30-ї по 200-ту хвилину спостерігався період відносно стійкого рівня ЕпА, після чого наставало поступове зниження частоти та амплітуди розрядів. Потужність ЕпА в лобних відділах кори головного мозку в цей період становила ($52,2 \pm 7,5$) у. о. Час існування ЕпА дорівнював ($257,4 \pm 18,3$) хв.

Застосування діазепаму (0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно), здійснене через 30 хв з моменту виникнення спайкових розрядів, супроводжувалося зниженням частоти й амплітуди розрядів вже через 5 хв з моменту ін'єкції (рис. 1). Через 15 хв потужність ЕпА становила ($23,5 \pm 4,9$) ум. од., що було вірогідно менше, ніж у контролі при введенні фізіологічного розчину ($P < 0,05$). Відмінності зберігалися до кінця спостереження, а загальна тривалість існування ЕпА дорівнювала ($239,7 \pm 14,3$) хв, що не відрізнялося від відповідного показника у групі контролю ($P > 0,05$). Застосування діазепаму більшою дозою (1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) викликало значне зниження потужності ЕпА вже через 5 хв з моменту ін'єкції — на 45,8 % порівняно з контролем ($P < 0,05$). Вірогідні відмінності зберігалися до кінця спостереження, а загальна тривалість існування ЕпА становила ($212,5 \pm 18,7$) хв і також не відрізнялася від показника у групі контролю — внутрішньочеревинне застосування фізіологічного розчину NaCl ($P > 0,05$).

2. Ефекти діазепаму за умов 20 попередніх сеансів ЕП мозочка

Застосування розчину натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/кг, внутрішньочеревинно) супроводжувалося виникненням перших спайкових розрядів у потиличних відділах кори головного мозку через 190–786 с з моменту введення епілептогену. Латентний період виникнення розрядів у лобних відділах кори мозку становив 723–1952 с, а перші іктальні потенціали формувалися через 29–140 хв з моменту застосування розчину бензилпеніциліну. Протягом 5-годинної безперервної реєстрації спостерігалось від 2 до 23 іктальних розрядів.

Динаміка амплітуди судомних потенціалів характеризувалася збільшенням до 35-ї хвилини з моменту введення пеніциліну. Величина потенціалів у цей період становила від 1,1 до 2,0 мВ. З 40-ї по 180-ту хвилину спостерігався період відносно стійкого рівня ЕпА, після чого наставало поступове зниження частоти та амплітуди розрядів. Потужність ЕпА в лобних відділах кори головного мозку в цей період дорівнювала ($49,6 \pm 7,9$) у. о. Час

існування ЕпА становив ($241,2 \pm 17,4$) хв.

Застосування діазепаму (0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно), здійснене через 30 хв з моменту виникнення перших спайкових потенціалів, викликало вже через 5 хв після ін'єкції значне зниження потужності ЕпА, яке в лобних відділах кори було на 57,3 % меншим, ніж у групі контролю (ЕП мозочка без застосування діазепаму). Вірогідні відмінності ($P < 0,05$) реєструвалися до кінця спостереження (рис. 2). Через 25 хв з моменту застосування діазепаму потужність ЕпА становила ($12,9 \pm 1,7$) ум. од. і була також вірогідно меншою, ніж у групі з введенням аналогічної дози діазепаму, але за відсутності ЕП мозочка: ($24,8 \pm 2,6$) ум. од. ($P < 0,01$). Тривалість існування ЕпА дорівнювала ($220,3 \pm 14,6$) хв, що не відрізнялося від аналогічного показника в групі контролю ($P > 0,05$). Слід зазначити, що порівняння потужності ЕпА через 40 і 50 хв з моменту введення діазепаму з показником у тварин, яким застосовували аналогічну дозу діазепаму без ЕП мозочка, показало наявність вірогідних відмінностей ($P < 0,01$).

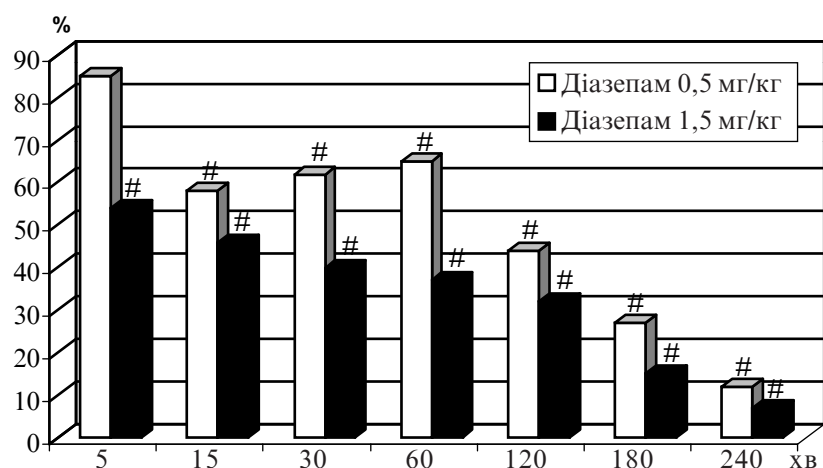


Рис. 1. Ефекти діазепаму на ЕпА, викликану внутрішньочеревинним застосуванням розчину натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/кг)

За віссю абсцис: час з моменту застосування діазепаму у відповідних дозах, хв; за віссю ординат: потужність ЕпА в лобних відділах кори головного мозку лівої півкулі у відсотках до контролю (внутрішньочеревне застосування фізіологічного розчину NaCl), прийнятого за 100 %. * — $P < 0,05$.

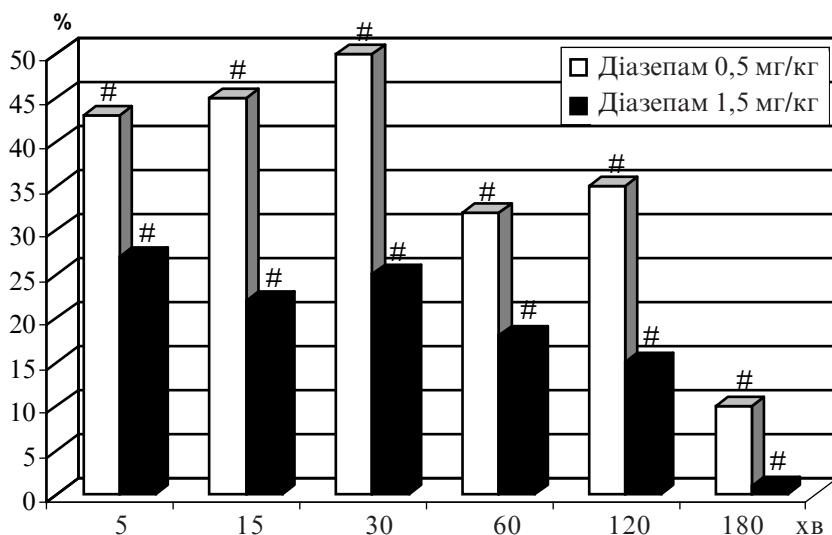


Рис. 2. Ефекти діазепаму на пеніцилін-викликану (300 000 МО/кг) ЕпА за умов попередніх 20 сеансів ЕП кори черв'яка мозочка

За віссю абсцис: те ж, що й на рис. 1; за віссю ординат: потужність ЕпА у відсотках до контролю (ЕП мозочка + внутрішньочеревинне введення 0,5 мл фізіологічного розчину NaCl), прийнятого за 100%. * — $P < 0,05$.

Під впливом діазепаму дозою 1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно потужність ЕпА у лобній корі головного мозку вже через 5 хв з моменту введення препарату була меншою, ніж у контролі (ЕП мозочка без застосування діазепаму) в 3,7 рази ($P < 0,05$). Відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження. Через 15 хв з моменту введення діазепаму потужність ЕпА в лобних відділах кори мозку ($10,7 \pm 2,4$) ум. од. була вірогідно меншою, ніж у групі хибнооперованих тварин із використанням аналогічної дози діазепаму — ($21,4 \pm 3,9$) ум. од. ($P < 0,01$). Тривалість існування ЕпА за цих умов становила ($207,3 \pm 15,0$) хв, що також було менше, ніж у групі з ЕП без введення діазепаму ($P < 0,05$), але не відрізнялося від показника в групі з використанням аналогічної дози діазепаму ($P > 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що за умов формування генералізованого епілептичного синдрому, який було викликано системним застосуванням розчину натрієвої солі бензилпеніциліну, застосування діазепаму супроводжується дозозалежною про-

тиепілептичною дією, що узгоджується з результатами, отриманими раніше [1–3]. Під впливом препарату відбувалося зменшення частоти, амплітуди спайкових розрядів, запобігалось виникнення іктальних потенціалів, а також зниження тривалості існування ЕпА.

Проведення 20 ЕП кори палеоцеребелума дещо ускладнювало наступне формування генералізованого епілептичного синдрому, що певною мірою свідчить про протиепілептичну дію цієї структури мозочка, яка реалізується за рахунок формування генератора посиленого збудження у зоні ЕП [1; 2]. Застосування діазепаму за умов попередніх ЕП спричинило протиепілептичний ефект, що перевищував такий, який спостерігався за умов самостійного застосування діазепаму. Можна припустити, що в основі цих ефектів лежить взаємодія діазепаму та гуморальних факторів пептидної природи, які виявляються в лікворі та опосередковують протиепілептичні впливи ЕП кори мозочка [2; 4].

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що активація кори черв'я-

ка мозочка збільшує протиепілептичну дію бензодіазепінів і, можливо, інших протиепілептичних препаратів. Це припущення може набути більш широкого значення, оскільки свідчить про принципову можливість застосування фармакологічних агентів за умов попереднього ЕП утворень мозку і може пояснювати особливості моделі ЕП-викликаного кіндлінгу з точки зору її резистентності до дії антиепілептичних препаратів [2; 3].

Висновки

1. Діазепам спричинює дозозалежне пригнічення потужності ЕпА, викликаного системним застосуванням розчину натрієвої солі бензилпеніциліну у щурів.

2. Попередні ЕП (100–300 Гц) каудальних відділів палеоцеребелярної кори підвищують протиепілептичні ефекти діазепаму на моделі генералізованого пеніцилінвикликаного епілептичного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 38–59.
2. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.
3. Gartside I. B. The effects of cerebellectomy on a penicillin epileptogenic focus in the cerebral cortex of the rat // EEG and Clin. Neurophysiol. — 1977. — Vol. 44, N 3. — P. 373–379.
4. Cause and effect relations in disease; lessons from epileptic syndromes in animals / L. S. Godlevsky, E. L. J. M. van Luijtelaa, A. A. Shandra, A. M. L. Coenen // Medical Hypothesis (London). — 2002. — Vol. 58. — P. 237–243.
5. Loscher W. Animal models of drug-resistant epilepsy // Novartis Found. Symp. — 2002. — Vol. 243. — P. 149–159.
6. Mrangoz C., Bagrici F. Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 86. — P. 297–301.
7. Potschka H., Volk H. A., Loscher W. Pharmacoresistance and expression of multidrug transporter P-glycoprotein in kindled rats // Neuroreport. — 2004. — Vol. 15. — P. 1657–1661.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ НА ПЕНІЦИЛІН-ПРОВОКОВАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ МОЗОЧКА

В гострому експерименті на щурах досліджено вплив діазепаму (0,5 мг/кг; 1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) на епілептичну активність, викликану внутрішньочеревинним застосуванням натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/кг). Показано, що в умовах попередніх електростимуляцій (100–300 Гц, 20 сеансів) флокуло-нодулярної часточки черв'яка мозочка діазепам викликає більш значне зниження потужності епілептогенезу, ніж за його самостійного введення.

Ключові слова: діазепам, мозочок, електростимуляція, епілептична активність.

PECULIARITIES OF DIAZEPAM EFFECTS UPON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIC ACTIVITY IN RATS UNDER CONDITIONS OF CEREBELLAR ELECTRICAL STIMULATIONS

Effects of diazepam administration (0.5; 1.5 mg/kg, i. v.) upon epileptic generalized activity induced in rats with sodium salt of benzylpenicillin solution administration (300 000 IU/kg) were investigated in acute experiments. It was shown that under conditions of electrical stimulations (100–300 Hz, 20 trials) of caudal parts of cerebellar vermis (flocculus and nodulus) diazepam caused more pronounced foci power reduction in comparison with its administration without stimulations.

Key words: diazepam, cerebellum, electrical stimulation, epileptic activity.

УДК 577.12:616-055.6-092.9:612.014.482.4

О. О. Мардашко, *д-р біол. наук, проф.*, Г. Ф. Степанов

СТАН КРЕАТИНУТВОРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ТКАНИНАХ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

Вступ

Проблема впливу іонізуючого випромінювання на нащадків має велике значення і є основою у формуванні напрямку досліджень, спрямованих на збереження генофонду України.

Відомо, що іонізуюча радіація належить до мутагенних факторів [1–4]. Особливий інтерес викликає вивчення порушень метаболічних процесів у нащадків опроміненних батьків. Дитячий організм, через свої вікові особливості, у багато разів чутливіший до дії радіації, ніж дорослий, тому слід очікувати більш тяжких наслідків радіаційного пошкодження. Водночас у дитячому віці організм має більші пластичні можливості, що позначається на перебігу променевого ураження [5–8].

У формуванні біологічного ефекту внаслідок дії іонізуючого випромінювання значне місце посідають порушення метаболізму в м'язовій тка-

нині, зокрема, значні зміни виникають в обміні креатину [9–11], який є енергетичним субстратом, регулюючим у серці і м'язах продукцію енергії, необхідної для скорочення, та транспорт цієї енергії з місць її синтезу до місця утилізації [12–14].

Метою цієї роботи було вивчення метаболічних шляхів утворення креатину, залежність цих реакцій від дози опромінення у експериментальних тварин, що народилися від опроміненних батьків, тобто можливість передачі впливу пошкоджуючої дії іонізуючої радіації на процеси обміну креатину.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на 120 статевозрілих щурах масою 180–220 г та 210 одномісячних щуренятах масою 38–42 г.

Для проведення експерименту статевозрілі щурі піддавалися тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co

вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат» (відстань до джерела поглинання — 75 см, потужність дози — 0,54 Гр/хв, поглинута доза — 0,5 Гр; 1,0 Гр; 3,0 Гр) [15]. Біостатус тварин оцінювали за зміною рухливості, відношення до їжі, рефлексу охайності, стану шерсті, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту. Від опроміненних тварин отримували потомство [16].

Тварини були розподілені на групи таким чином:

1. Щуренята, народжені від інтактних тварин.

2. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 0,5 Гр.

3. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр.

4. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 3,0 Гр.

У кожній групі було 8–9 тварин.

Вміст амінокислот аргініну та гліцину в печінці, нирках,