

паузальному періоді / Ф. І. Костєв, А. П. Левицький, Ю. М. Дехтяр, Д. А. Мальярчук // Деклар. патент України. № 41756АМКИ7А61 К35/78. 17.09.2001. Заяв. ОДМУ 15.03.2001. Опубл. 17.09.2001. Бюл. № 8.

10. *Применение* препаратов фитоэстрогенов для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта при гипострогенных состояниях у женщин / А. Б. Македон, В. Н. Почтарь, В. Я. Скиба, А. П. Левицкий // *Вісн. стоматології*. — 2004. — № 3. — С. 22-26.

11. *Воскресенская Е. О.* Влияние пищевой добавки ЕКСО (изофлавоноидов) на половое созревание жен-

ского организма. Клинико-экспериментальное исследование // *Растительные адаптогены: Сб. науч. трудов Одес. отд. УБО*. — Одесса: Астропринт, 2000. — 52 с.

12. *Меркулов Г. А.* Курс патологической техники. — Л., 1969. — 423 с.

13. *Пирс Э.* Гистохимия. — М.: ИЛ, 1962. — 962 с.

14. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия: Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

15. *Шаповал И. В., Поскребышева Е. А., Курило Л. Ф.* Особенности ультраструктурной организации клеток

покровного эпителия матки овариоэктомированных крыс при введении эстрогениндуцированной РНК // *Арх. анат., гистол. и эмбриологии*. — 1978. — № 2. — С. 74-78.

16. *Косей Н. В., Борис О. М., Кваша Т.* Особливості трофічних змін слизової оболонки вагіни у жінок з природною та хірургічною менопаузою // *Педіатр., акуш. та гінекологія*. — 2002. — № 2. — С. 93-98.

17. *Сметник З. П., Тумилович Л. Г.* Неоперативная гинекология: Рук. для врачей. — М.: Мед. информационное агентство, 1998. — 592 с.

UDK 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

I. M. Moisyeyev, A. P. Levitsky, O. L. Kholodkova, A. B. Makedon, D. M. Pykhtyeyev

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОВАРІОЕКТОМІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ЕКСО

Морфологічними і морфометричними методами вивчено дію ЕКСО — препарату ізофлавоноідів з бобів сої — на структуру тканин стінки матки в умовах овариоектомії. Встановлено, що препарат справляє протекторний ефект на тканини ендо- і міометрія, запобігаючи розвитку в них атрофічних змін. Під впливом ЕКСО покривний епітелій і залози ендометрія зберігали властиву їм форму і структуру і не піддавалися трансформаціям, спричиненим порушенням гормонального гомеостазу, у вигляді змін розмірів клітин, їх структурних компонентів і вмісту НК у цитоплазмі. Істотно, що препарат не чинив помітного впливу на мітотичний поділ клітин і гіперпластичні процеси в ендометрії. Отримані результати свідчать про м'який естрогеноподібний ефект і дозволяють висловити припущення про перспективність використання ЕКСО в замісній естрогенотерапії.

Ключові слова: ЕКСО, овариоектомія, залози ендометрія, міометрій.

UDC 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

I. M. Moisyeyev, A. P. Levitsky, O. L. Kholodkova, A. B. Makedon, D. M. Pykhtyeyev

MORPHOLOGICAL CHANGES OF ENDO- AND MYOMETRIUM OF THE RATS AFTER OVARYECTOMY AND EKSO TREATMENT

The action of EKSO — a preparation of isoflavonoids obtained from soy-beans — on the structure of the uterine wall in ovariectomy conditions was discovered by the morphological and morphometric methods. It was established the named preparation effects like protector on the tissues of endo- and myometrium preventing the atrophic changes development. The surface epithelium and the glands of the endometrium preserved their usual shape and structure and did not transform under the hormonal homeostasis disturbance in the case of EKSO usage. In the other case the sizes of the cells, their structural components and nucleic acids content in the cytoplasm changed significantly. It is important that the preparation didn't influence much on the mitotic division of the cells and the hyperplasticity of the endometrium. The obtained data show soft estrogen-like effect of EKSO and permit us to think of perspectives of EKSO usage in substitute therapy with the estrogen.

Key words: EKSO, ovariectomy, endometrial glands, myometrium.

UDK 615.213+615.214+54

Л. С. Годлевський², д-р мед. наук, проф.,

Т. Л. Карасьова¹, д-р біол. наук, проф.,

Л. В. Попова¹,

К. І. Степаненко²,

С. А. Андронаті¹, акад. НАН України, д-р хім. наук

ВПЛИВ ЦИНАЗЕПАМУ НА СТРУКТУРУ ЦИКЛУ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ

¹Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

²Одеський державний медичний університет

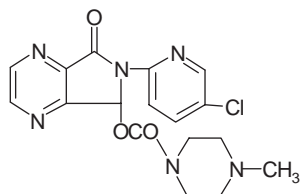
За даними ВООЗ, сьогодні кожна друга доросла людина планети страждає на ті чи інші порушення сну [1; 2]. Найбільш частими причинами роз-

ладів сну є стреси, неврози, психічні, ендокринні та інші захворювання. Регуляція сну, застосування снодійних препаратів спрямовані на нормаліза-

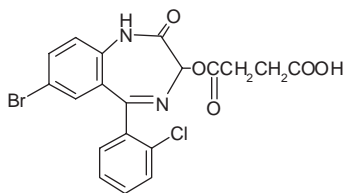
цію сну, покращання якості життя і, в першу чергу, на профілактику захворювань. На жаль, більшість снодійних засобів, які застосовуються для

лікування різноманітних розладів сну (барбітурати, етанол-аміни, бенздіазепіни та ін.), змінюють фізіологічну структуру природного сну, а їх відміна супроводжується так званім «синдромом відміни», вираженість якого залежить від тривалості застосування і дози препарату. У зв'язку з цим особливу увагу привертають снодійні засоби, які не здійснюють впливу або мінімально впливають на співвідношення фаз сну і сприяють розвитку сну, близького до природного.

ГАМК-ергічні препарати (похідні 1,4-бенздіазепіну, циклопіролону, імідазопіридину) близькі за терапевтичною активністю і відрізняються за частотою і спектром побічних ефектів. Чим вищий селективний зв'язок препарату до рецептора, тим менш вираженими є побічні ефекти, а його властивості наближаються до характеристик «ідеального» снодійного. Сьогодні таким вимогам відповідають представники так званого третього покоління снодійних засобів, до яких належить зопіклон.



Раніше нами був запропонований новий снодійний препарат — циназепам (3-гемісукцинілокси-7-бром-5-(ортохлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепіну-2-он) [3].



Циназепам поєднує потужний снодійний, седативний і транквілізуючий ефекти. Суттєвою якістю циназепаму є дисоціація седативної і міоре-

лаксантної дії, тому що на відміну від відомих транквілізаторів міорелаксантний ефект циназепаму розвивається при застосуванні більш високих доз, порівняно з седативними засобами [3; 4].

Раніше було виявлено здатність циназепаму зв'язуватися з бенздіазепіновими (БД) сайтами на ГАМК_A-рецепторі [5] і безпосередньо з хлорним каналом [3].

Вплив циназепаму на структуру сну вивчався авторами [3], але дані про вплив циназепаму на підфазу сну (поверхневий і глибокий повільнохвильовий сон) у літературі відсутні. Також немає порівняльних даних з впливом зопіклону.

Метою нашої роботи було вивчення впливу циназепаму на структуру сну у дослідках на щурах з допомогою нейрофізіологічних методів дослідження. Як препарат порівняння був використаний зопіклон (Rhône-Poulenc Rorer, France).

Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконувалися на щурах-самцях лінії Вістар масою 250–280 г в умовах хронічного дослідження. Всіх тварин утримували при постійній кімнатній температурі 22 °С і вільному доступі до їжі та води.

Тварин оперували, з допомогою стереотаксису і топографічних атласів імплантували їм хронічні електроди із ніхромового дроту діаметром 0,5 мм в ділянку гіпокампа (з координатами AP=-4,0, L=2,5, H=3,5), а також лобної і потиличної сенсомоторної кори (з координатами AP=1,0, L=2,0, H=1,0) під гексеналовим наркозом [6]. Електроди фіксувалися за допомогою зубного пластичного матеріалу. Після операції щурів розміщували в клітках по 5–10 тварин. Експерименти проводили через 1–2 тиж після хірургічної операції. Вивчення циклу «спанья-неспанья» проводилося в один

і той же час доби протягом 4-годинного періоду (12–16 год). Кожна група експериментальних тварин складалася з 8 щурів. Після того, як тварину поміщали в клітку з постійним рівнем штучного освітлення, проводився запис ЕКоГ, який оцінювали кожні 50 с [7]. При обробці отриманої інформації враховували такі параметри циклу «спанья-неспанья»: загальний час поведінкового неспанья; загальну тривалість сну, абсолютний час тривалості повільнохвильового сну, абсолютний час тривалості парадоксального сну; латентний період епізоду парадоксального сну і латентний період засинання. Запис ЕКоГ проводили з використанням енцефалографа системи DX-5000 PRACTIC.

Дві стадії повільнохвильового сну (поверхневий і глибокий) визначали за методом [8–10]. Досліджувані сполуки циназепам і зопіклон щурам вводили внутрішньочеревинно дозами 2,5; 5,0; 7,5 мг/кг в ізотонічному розчині NaCl в Твін-80 за 30–40 хв до початку експерименту. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин. Запис ЕКоГ здійснювали через 30 хв після внутрішньочеревинного введення досліджуваних сполук. Аналіз отриманих результатів проводився за критерієм вірогідності Стьюдента при P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування циназепаму дозою 2,5 мг/кг внутрішньочеревинно спричинило збільшення тривалості фази глибокого повільнохвильового і парадоксального сну на 6 % (P=0,70) і на 7 % (P=0,01) відповідно. За цих умов також спостерігалося скорочення тривалості фази неспанья на 6 % і фази поверхневого повільнохвильового сну (на 8 %) порівняно з контрольною групою; P=0,14 і P=0,28 відповідно (рис. 1).

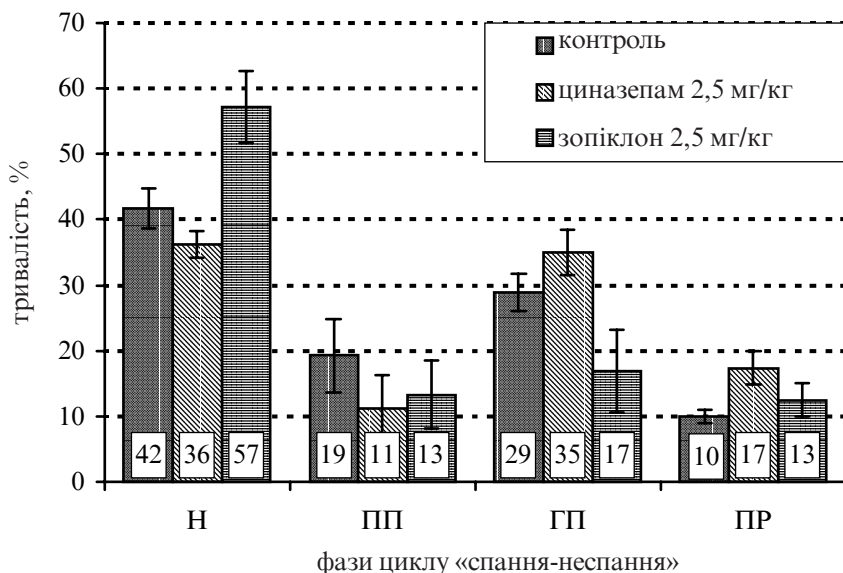


Рис. 1. Тривалість фаз циклу «спанння-неспанння» за даними ЕКоГ за 4-годинний період дослідження під впливом циназепаму і зопіклону дозою 2,5 мг/кг при $P > 0,01$

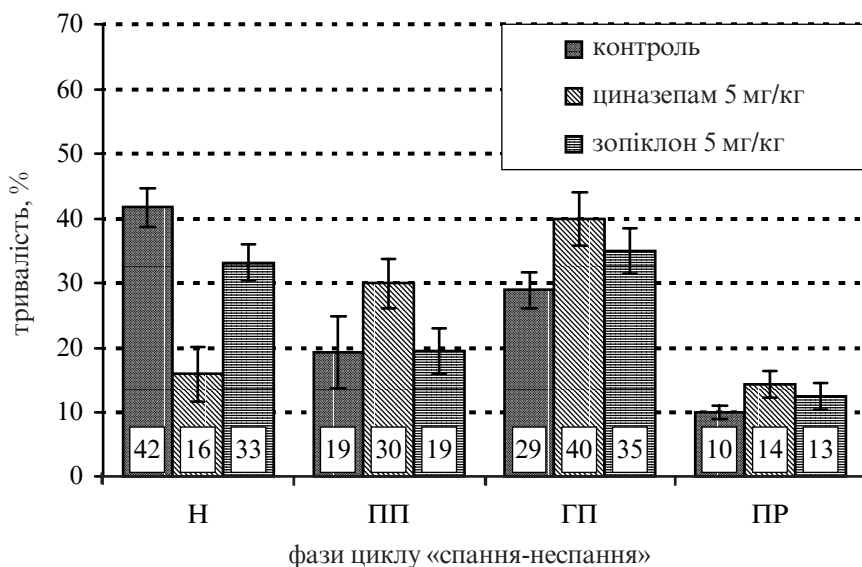


Рис. 2. Тривалість фаз циклу «спанння-неспанння» за даними ЕКоГ за 4-годинний період дослідження під впливом циназепаму і зопіклону дозою 5 мг/кг при $P > 0,01$

Циназепам дозою 5,0 мг/кг внутрішньочеревинно втричі порівняно з контрольною групою знижував рівень неспанння у експериментальних тварин, $P=0,01$ (рис. 2). За цих умов спостерігалось збільшення тривалості поверхневого і глибокого повільнохвильового сну на 11 % порівняно з контрольною групою, $P=0,11$ і $P=0,03$ відповідно. Також спостерігалось збільшення фази парадоксального сну на 4 %, $P=0,07$ (див. рис. 2).

Дослідження впливу зопіклону (2,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) показало відсутність його сомногенних ефектів. За цих умов спостерігалось вірогідне, порівняно з контролем, подовження тривалості фази неспанння на 15 % ($P=0,136$), а також скорочення фази глибокого повільнохвильового сну на 12 %; $P=0,7$ (див. рис. 1).

У дозі 5,0 мг/кг зопіклон викликав помірні сомногенні ефекти (див. рис. 2), які проявлялися у вірогідному зни-

женні тривалості фази неспанння на 9 % ($P=0,03$) і в збільшенні тривалості фази глибокого повільнохвильового сну на 6 % ($P=0,18$).

Застосування зопіклону дозою 7,5 мг/кг супроводжувалося зниженням тривалості фази неспанння в 1,5 разу порівняно з контролем (рис. 3). Слід відмітити, що за цих умов зопіклон не впливав на вираженість поверхневої повільнохвильової фази сну, а також парадоксального сну, але збільшував тривалість глибокої фази повільнохвильового сну на 11 % порівняно з контролем ($P=0,04$).

Поведінкові прояви у тварин в окремі фази циклу сання-неспанння не відрізнялися від відповідних проявів у інтактних експериментальних тварин (група контролю).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що під впливом циназепаму спостерігаються дозозалежні ефекти стимулювання циклу сання-неспанння, які проявляються у скороченні тривалості фази неспанння, подовженні фаз повільнохвильового і парадоксального сну. Отримані результати свідчать, що при застосуванні циназепаму в різних дозах (2,5 і 5,0 мг/кг) проявляються протилежні тенденції змін з боку фази поверхневого повільнохвильового сну: так, якщо у меншій дозі препарат проявляв тенденцію до її скорочення, то у більшій дозі підвищував її тривалість. Враховуючи виражене скорочення фази неспанння, яке спостерігалось при застосуванні більшої дози препарату, можна припустити, що поверхнева фаза повільнохвильового сну є фактично фазою пасивного неспанння, яка передуює виникненню повільнохвильового сну у щурів і не порушується в умовах застосування бенздіазепінів [11].

Отримані результати свідчать про те, що під впливом циназепаму спостерігалось

суттєве збільшення фази парадоксального сну — ефект, який має протилежну тенденцію при активації бенздіазепінами рецепторів типу ГАМК_A [12; 13]. При цьому більша доза циназепаму не спричинювала відповідного пропорційного збільшення періоду фази парадоксального сну і при цих умовах різниця показника його тривалості порівняно з контролем мала тенденцію до скорочення, що може свідчити про те, що подальше збільшення дози препарату може призвести до пригнічення цієї фази сну.

Таким чином, циназепам спричинив виражений сомногенний вплив, але на відміну від інших представників 1,4-бенздіазепінового ряду (наприклад, феназепаму і нітразепаму) не змінював структуру фізіологічного циклу сну-неспанья. Так, для вказаних препаратів відомо, що вони викликають збільшення тривалості повільнохвильового сну за рахунок скорочення фази парадоксального сну [14; 15]. Слід відмітити, що і зопіклон при фармакологічній корекції циклу сну-неспанья у досліджуваних дозах не впливає на тривалість парадоксальної фази сну, збільшуючи тривалість повільнохвильової фази і скорочуючи фазу неспанья [16].

Як відмічається у роботах деяких авторів [17], збільшення тривалості повільнохвильового сну під впливом зопіклону пов'язане з активацією ГАМК_A-рецептора. Раніше нами було показано, що циназепам також проявляє високий афінитет до цього підтипу рецепторів [3]. Можна також припустити, що механізм сомногенної дії циназепаму може бути пов'язаний з активацією ГАМК_C рецепторів. Із літератури відомо, що агоністи ГАМК_C рецепторів не порушують природної структури циклу сну-неспанья і вважаються перспективними снодій-

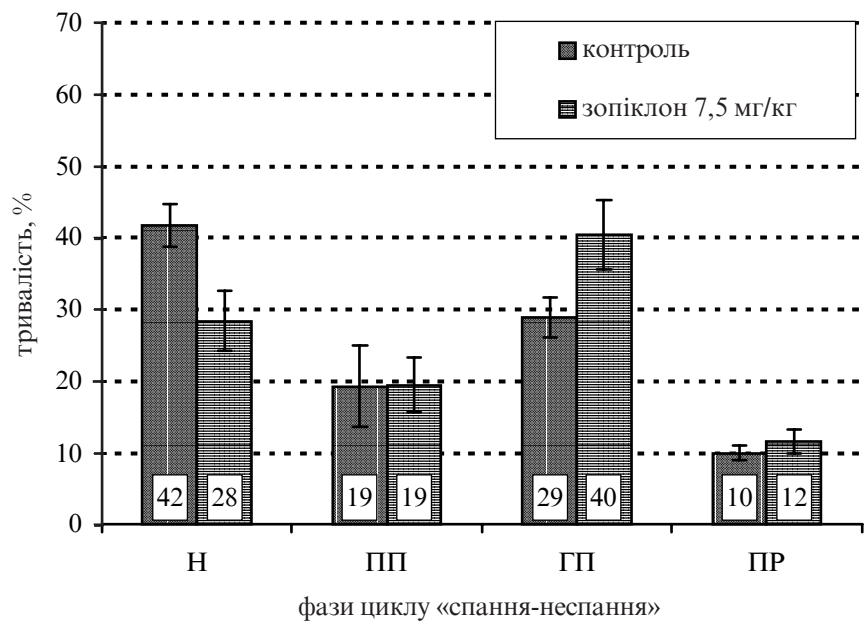


Рис. 3. Тривалість фаз циклу «спанья-неспанья» за даними ЕКОГ за 4-годинний період дослідження під впливом зопіклону дозою 7,5 мг/кг при $P > 0,01$

Примітка. На рис. 1–3: Н — неспанья; ПП — поверхневий повільнохвильовий сон; ГП — глибокий повільнохвильовий сон; ПР — парадоксальний сон.

ними засобами з менш вираженими побічними ефектами [18].

Слід також наголосити, що збільшення тривалості парадоксального сну може відбуватися за рахунок активації холінергічних механізмів мозку [19], отже, можна припустити, що вплив циназепаму на парадоксальний сон пов'язаний з активацією цієї системи. Подібний механізм сомногенного ефекту циназепаму значно відрізняється від механізмів снодійного впливу інших бенздіазепінових препаратів і може бути виправданим з точки зору вивчення впливу циназепаму при мнестичних порушеннях і хворобі Альцгеймера [16].

Висновки

1. Застосування циназепаму (2,5–5 мг/кг) викликає дозозалежні зміни циклу сну-неспанья, які полягають у скороченні фази неспанья і пропорційному збільшенні глибокого повільнохвильового і парадоксального сну.

2. За характером впливу на цикл сну-неспанья циназепам не поступається зопіклону

(5–7,5 мг/кг), який скорочує тривалість фази неспанья, збільшує тривалість глибокого повільнохвильового сну, але не впливає на тривалість фази парадоксального сну.

ЛІТЕРАТУРА

- Харкевич Д. А. Фармакологія ХХІ століття. — Изд. 8-е. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
- Горьков В. В., Раюшкин В. А., Чурилин Ю. Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к золпидему // Журнал неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 3. — С. 63-66.
- Патент SU 1828645A3 / С. А. Андронати, Л. Н. Якубовская, А. С. Яворский и др; Гемисукцинат 3-окси-7-бром-5-(орто-хлор)фенил 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он, обладающий седативной и транквилизирующей активностью. — Опубл. 09.07.90.
- ГАМК-ергические снотворные средства / С. А. Андронати, Т. Л. Карасева, Л. В. Попова и др. // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2004. — № 1(5). — С. 6-17.
- Воронина Т. А., Середенін С. Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Экспер. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4-17.
- Роль черной субстанции в механизмах подавления эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Год-

левський, І. В. Ткаченко і др. // Дослідження фізіол. наук. — 1995. — Т. 26. — С. 90-106.

7. Дрогозов С. М., Шарасва М. В. Чи безпечний сон, стимульований ліками? // Фармринок. — 2003. — № 4. — С. 31-33.

8. Анализ действия дельта-сон-индуцирующего нейропептида у кошек и крыс / И. Г. Карманова, И. П. Максимук, И. Б. Воронов и др. // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1979. — Т. 15. — С. 583-589.

9. Long-lasting effects of feline amygdala kindling on monoamines, seizures and sleep / M. N. Shouse, R. J. Stabaa, S. F. Saquiba, P. R. Farbera // Brain Research. — 2001. — Vol. 892. — P. 147-165.

10. Зміни циклу неспання-спання за умов впливу на головний мозок щурів лазерного випромінювання / Л. С. Годлевський, О. М. Мацко, О. В. Ман-

дель та ін. // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 2. — С. 15-17.

11. Diazepam-induced changes in sleep: role of the alpha 1 GABA(A) receptor subtype / I. Tobler, C. Kopp, T. Deboer, U. Rudolph // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, N 11. — P. 6464-6469.

12. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep // Neuroscience. — 2002. — Vol. 111, N 2. — P. 231-239.

13. Diazepam-induced changes on sleep and the EEG spectrum in mice: role of the alpha3-GABA(A) receptor subtype / C. Kopp, U. Rudolph, R. Keist, I. Tobler // Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 17, N 10. — P. 2226-2230.

14. Siegel J. M. The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis // Science. — 2001. — Vol. 294. — P. 1058-1063.

15. Siegel J. M. Why we sleep? // Scientific American. — 2003. — P. 72-77.

16. Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers / U. Hemmeter, M. Muller, R. Bischof et al. // Psychopharmacology. — 2000. — Vol. 147. — P. 384-396.

17. O'Dell D. M., Hamm R. J. Chronic postinjury administration of MDL 26, 479 (suritazole), a negative modulator at the GABA_A receptor, and cognitive impairment in rats following traumatic brain injury // J. Neurosurg. — 1995. — Vol. 83. — P. 878-883.

18. Arnaud C., Gauthier P., Gottesmann C. Study of a GABA_A receptor antagonist on sleep-waking behavior in rats // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 154, N 4. — P. 415-419.

19. Griebel G., Perrault G., Sanger D. J. Limited anxiolytic-like effects of non-benzodiazepine hypnotics in rodents // J. Psychopharmacol. — 1998. — Vol. 4. — P. 356-365.

УДК 615.213+615.214+54

Л. С. Годлевський, Т. Л. Карасьова, Л. В. Попова, К. І. Степаненко, С. А. Андронаті

ВПЛИВ ЦИНАЗЕПАМУ НА СТРУКТУРУ ЦИКЛУ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ

На підставі результатів аналізу даних ЕКОГ щодо впливу циназепаму і зопіклону на структуру сну щурів було встановлено, що обидва препарати збільшують загальну тривалість сну. При цьому циназепам пропорційно збільшує тривалість як повільнохвильового (ортодоксального), так і парадоксального сну. Зопіклон збільшує загальну тривалість сну за рахунок збільшення тривалості ортодоксального сну, практично не впливає на парадоксальну фазу сну.

Ключові слова: циназепам, цикл сну-неспання, парадоксальний, ортодоксальний сон.

UDC 615.213+615.214+54

L. S. Godlevsky, T. L. Karasyova, L. V. Popova, K. I. Stepanenko, S. A. Andronati

INFLUENCE OF CYNAZEPAM ON SLEEP-WAKE UP CYCLE IN RATS

Results obtained on EEG-analysis of influence of cynazepam and zopiclone on sleep structure of rats showed that both agents increased total sleep time. Under cynazepam continuity of slow wave sleep (orthodox) as well as paradox sleep (PS) are proportionally increased. Zopiclone increased total sleep continuity at the expense of orthodox sleep, PS amount did not change practically under zopiclone.

Key words: cynazepam, sleep-wake up cycle, paradoxical sleep, orthodox sleep.

Передплатуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 08204;
- для індивідуальних передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті