

ПОСИЛЕННЯ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДІАЗЕПАМУ ПІД ВПЛИВОМ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ НА ВОГНИЩЕВІЙ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

У дослідях на щурах-самцях лінії Вістар за умов гострого експерименту на моделі пеніцилін-індукованих вогнищ у корі головного мозку досліджували ефекти 4-тижневого застосування кетогенної дієти (80 % ліпідів, 3,3 % вуглеводів і 16,7 % білків) і діазепаму (0,05 і 1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно). Установлено розвиток виразного протисудомного ефекту діазепаму в самостійно неефективній дозі (0,05 мг/кг) на фоні утримання щурів на кетогенній дієті.

Ключові слова: кетогенна дієта, судомний синдром, діазепам.

INCREASING OF ANTI-EPILEPTIC ACTION OF DIAZEPAM CAUSED BY KETOGENIC DIET ON FOCAL MODEL OF EPILEPTIC ACTIVITY

The effects of rats experiments ketogenic diet usage (80% of lipids, 3.3% of carbohydrates and 16.7% of proteins) and diazepam (0.05 and 1.0 mg/kg, i. p.) of male Wistar upon penicillin-induced foci of epileptogenesis have been investigated under acute conditions. The precipitation of pronounced antiseizure effects after administration of diazepam in independent non-effective dosage (0.05 mg/kg, i. p.) in rats under ketogenic diet was described.

Key words: ketogenic diet, seizure syndrome, diazepam.

УДК 612.0014.42+577.3

С. Л. Цевелев

ВПЛИВ НАДВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЕПІЛЕПТИЧНІ ВОГНИЩА РІЗНОЇ ПОТУЖНОСТІ

Одеський національний медичний університет

Відомо, що наслідком активації утворень антиепілептичної системи мозку, яка може здійснюватися електричним подразненням окремих нейрональних структур або застосуванням більш загального впливу на мозок преформованими факторами фізичної природи, може бути як ослаблення, так і посилення рівня епілептогенного збудження [2; 5]. Протилежний характер ефектів, який можна спостерігати за умов активації утворень антиепілептичної системи мозку, можна пояснити явищами на рівні стану гальмівних механізмів у вогнищах епілептогенного збудження, залежністю характеру ефекту від сили подразника, особливостей обраної для тестування ефектів моделі епілептичного синдрому, а також функціонального стану мозку піддослідної тварини [2; 4]. Досі не було досліджено залежності впливів надвисоко-частотного (НВЧ) електромагнітного випромінювання (ЕМВ) від рівня епілептогенного збудження структур мозку.

Метою цього дослідження є вивчення ефектів впливів НВЧ ЕМВ різної тривалості на активність вогнищ вихідної слабкої та високої потужності. Крім того, досліджували особливості впливів у двох режимах — до створення вогнищ і на фоні їх формування.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на щурах-самцях лінії Вістар масою 270–320 г. В умовах ефірного рауш-наркозу тваринам здійснювали трахеостомію, трепанацію черепа, експонували лобно-тім'яні відділи кори головного мозку. Ніхромові електроди для реєстрації електричної активності кріпили до кісток черепа за допомогою зуботехнічної пластмаси типу «Норакрил». Тварин переводили на штучне дихання введенням d-тубокурарину (0,25 мг/кг, внутрішньочеревинно) («Orion», Фінляндія). Спостереження починали через 2,5 год з моменту припинення ефірного наркозу.

Після розтину твердої мозкової оболонки за допомогою аплікації шматочка фільтрувального паперу (2 × 2 мм) на фронтальні відділи кори головного мозку, змоченого у свіжо-приготовленому розчині натрієвої солі бензилпеніциліну (10 000 МО/мл), створювали вогнища епілептичної активності (ЕпА). Активність цих вогнищ реєстрували за допомогою комп'ютерного електроенцефалографа («DX-5000», Харків) монополярно, для чого індиферентний електрод кріпили в носових кістках черепа.

Потужність вогнищ ЕпА виражали в умовних одиницях, взявши за 1 одиницю середню амплітуду в 1,0 мВ при частоті генерування розрядів 1 за хвилину. Для оцінки рівня ЕпА брали епоху генерування розрядів тривалістю 1 хв, тривалість існування вогнищ визначали від першого до останнього спайка [2]. Показники потужності, що розраховували в динаміці ЕпА, брали за 100 % і порівнювали з такими, що спостерігали у відповідні

проміжки часу в усіх групах спостереження.

Вплив НВЧ здійснювали за допомогою апарата «Явь-1» (Фрязіно, РФ), а також «Рамед-експерт» (Дніпропетровськ) при робочій довжині хвилі 7,1 мм; частоті випромінювання 42,3 ГГц; щільності потоку потужності 0,1 мВт/см²; частоті модуляції (10,0±0,1) Гц.

Для дослідження ефектів безпосереднього впливу НВЧ ЕМВ на вогнища ЕпА його здійснювали на момент досягнення стабільного за частотою й амплітудою розрядів рівня активності вогнищ, що спостерігалось у вогнищах слабкої потужності через 15–20 хв, а у вогнищах високої потужності — через 10–15 хв з моменту початку аплікації розчину епілептогену. Причому для коректного зіставлення результатів у групах із різною за тривалістю експозицією ЕМВ 5-хвилинні впливи здійснювали за формулою: момент досягнення максимальної потужності вогнища + 10,0 хв.

Потужність вогнищ ЕпА оцінювали із застосуванням методу ANOVA (Analysis of Variance) з подальшою обробкою за критерієм Newman–Keuls. Для оцінки тривалості існування вогнищ застосовували критерій Вілкоксона — Уїтні. Вірогідність відмінностей визначали при P<0,05. Для оцінки кількості щурів з генералізованими судомами використовували точний критерій Фішера при P<0,025.

Результати дослідження та їх обговорення

Аплікацію розчину бензилпеніциліну натрію (10 000 МО/мл) на кору головного мозку здійснювали після попереднього 5-хвилинного впливу НВЧ ЕМВ безпосередньо на зону формування вогнища епілептогенезу, що супроводжувалося виникненням перших спайкових потенціалів, латентний період яких був більшим, ніж у групі контролю, на 18,9 % (P>0,05;

табл. 1). Латентний період формування більш потужних вогнищ за подібних умов впливу НВЧ перевищував відповідний показник у групі контролю на 13,3 % (P>0,05). Максимальна потужність вогнищ ЕпА, яку було зареєстровано в динаміці активності відносно слабких вогнищ ЕпА, була меншою від контролю на 43,1 % (P<0,05), тимчасом як у потужних вогнищах епілептогенезу цей показник був меншим, ніж у відповідній групі контролю, на 18,5 % (P>0,05; див. табл. 1). Загальна тривалість існування вогнищ слабкої та високої потужності мала тенденцію до скорочення — відповідно на 14,1 і 17,8 % (P>0,05).

Попередній вплив НВЧ ЕМВ протягом 15,0 хв з подальшою аплікацією розчину епілептогену (10 000 МО/мл) супроводжувався виникненням судомних розрядів, латентний період яких перевищував відповідний показник у групі контролю в 1,4 рази (P>0,05), а в групі щурів із аплікацією більш концентрованого розчину епілептогену (50 000 МО/мл) — в 1,3 рази (P>0,05; див. табл. 1).

На висоті генерування ЕпА її потужність у групі щурів, у яких було модельовано відносно слабкі за потужністю вогнища, виявилася меншою за відповідний показник у групі контролю на 46,1 % (P<0,05). У групі щурів, у яких моделювали більш потужні вогнища ЕпА, цей показник був меншим на 44,8 % (P<0,05). Тривалість існування вогнищ за умов попереднього опромінення зони їх створення НВЧ ЕМВ протягом 15,0 хв була меншою, ніж у групах контролю при утворенні слабких і потужних вогнищ, відповідно на 22,6 і 20,0 % (P>0,05).

Латентний період виникнення перших спайкових потенціалів у щурів, яким на кору мозку впливали протягом 30,0 хв при застосуванні розчину бензилпеніциліну концентрацією 10 000 МО/мл, був більшим, ніж у контролі, на 27,0 % (P>0,05), а при застосуванні епілептогену в концентрації 50 000 МО/мл — на 23,3 % (P>0,05; див. табл. 1). Відповідно потужність вогнищ на максимумі їх розвитку була меншою, порівняно з відповідними показниками контрольних груп,

Таблиця 1

Характеристики вогнищевої активності різного рівня потужності за умов попереднього впливу НВЧ ЕМВ на кору головного мозку щурів, M±m

Показник	Умови експерименту			
	Контроль	Тривалість впливу, хв		
		5,0	15,0	30,0
Латентний період виникнення вогнищ, хв				
СВ ЕпА	3,7±0,6	4,4±0,8	5,3±0,9	4,7±0,7
ПВ ЕпА	3,0±0,6	3,4±0,7	4,0±0,8	3,7±0,5
Потужність вогнищ ЕпА, ум. од.				
СВ ЕпА	56,4±8,7	32,1±5,4 [#]	30,4±6,0 [#]	27,8±4,6 [#]
ПВ ЕпА	89,2±10,3	72,7±8,1	49,3±6,2 [#]	58,6±7,7
Тривалість існування вогнищ ЕпА				
СВ ЕпА, хв	212,2±22,3	182,4±14,6	164,2±12,5	153,6±14,0
ПВ ЕпА, год	4,5 (3,1–6,5)	3,7 (2,9–5,6)	3,6 (3,0–6,1)	3,9 (4,2–6,7)

Примітка. [#] — P<0,05 порівняно з відповідним показником у групі контролю (ANOVA + Newman–Keuls). У табл. 1, 2: СВ ЕпА — слабкі вогнища епілептичної активності; ПВ ЕпА — потужні вогнища епілептичної активності.

Динаміка епілептичної активності за умови впливу на сформовані вогнища різної потужності, $M \pm m$

Показник	Умови експерименту		
	Контроль	Тривалість впливу, хв	
		5,0	15,0
Вихідний рівень потужності ЕпА			
СВ ЕпА	55,3±7,5, n=7	57,3±6,7, n=6	61,4±7,0, n=7
ПВ ЕпА	91,3±10,2, n=7	88,4±7,6, n=6	90,3±8,2, n=7
Час з моменту припинення впливу НВЧ ЕМВ			
15,0 хв			
СВ ЕпА	51,2±6,4	42,3±5,5	53,4± 6,2
ПВ ЕпА	86,7±7,1	91,2±9,0	95,5±11,7 (2/7)
30,0 хв			
СВ ЕпА	48,6±4,6	26,3±3,1*	30,1±3,1*
ПВ ЕпА	75,8±6,9	88,5±7,3	95,2±87,4 (5/7)#
60,0 хв			
СВ ЕпА	35,9±3,3	12,1±1,7*	19,6±2,1*
ПВ ЕпА	63,3±5,1	70,6±6,8	88,4±6,2

Примітка. У дужках у знаменнику вказано кількість випадків виникнення іктальних потенціалів; * — $P < 0,05$ (ANOVA + Newman-Keuls); # — $P < 0,025$ (точний критерій Фішера) порівняно з вихідними значеннями відповідних показників.

на 50,8 % ($P < 0,05$) і на 34,3 % ($P > 0,05$). За цих умов також спостерігалось скорочення загального часу реєстрації ЕпА — відповідно на 27,4 і 13,3 % ($P > 0,05$; див. табл. 1).

Контрольні спостереження засвідчили, що протягом 1 год з моменту припинення впливу НВЧ на вогнище ЕпА (у контролі — експозиція без включення випромінювання) спостерігалось зниження потужності ЕпА на 35,1 % порівняно з вихідним рівнем вогнищ слабкої вихідної потужності ($P < 0,05$) і на 30,7 % — відносно потужних вогнищ епілептогенезу ($P < 0,05$) (табл. 2).

Безпосередній вплив НВЧ на сформовані вогнища слабкого рівня епілептогенезу, який здійснювали з експозицією 5,0 хв, уже через 15 хв з моменту припинення впливу супроводжувався зниженням досліджуваного показника, порівняно з вихідним значенням, на 26,2 %, тимчасом як у контролі зниження показника потужності становило 7,4 % ($P > 0,05$). Через 30,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ зниження досліджуваного показника сягало 54,1 % від вихідного значення (у контролі — 12,1 %) і він був вірогідно меншим, ніж у групі контролю, на 45,9 % ($P < 0,05$; див. табл. 2). Через 1 год з моменту припинення 5-хвилинного впливу НВЧ потужність слабких вогнищ зменшувалась порівняно з вихідним значенням у 4,7 рази і була меншою, ніж у контролі, у 3,0 рази ($P < 0,05$; див. табл. 2).

Вплив НВЧ протягом 5,0 хв на активність вогнищ відносно високої потужності супроводжувався збільшенням досліджуваного показника, який через 15,0 хв з моменту припинення впливу перевищував вихідний рівень на 3,2 % ($P > 0,05$), а через 60,0 хв знижувався на 20,1 % ($P > 0,05$) і водночас перевищував відповідний показник у групі контролю на 11,5 % ($P > 0,05$; див. табл. 2).

Вплив НВЧ ЕМВ (15,0 хв), який здійснювали на вогнища слабкої потужності, через 15,0 хв з моменту його припинення супроводжувався зниженням досліджуваного показника на 13,0 % порівняно з вихідним його значенням ($P > 0,05$; див. табл. 2). Через 30,0 хв показник потужності зменшувався відповідно вдвічі ($P < 0,05$), а через 1 год — у 3,2 рази ($P < 0,05$). Причому показник потужності, зареєстрований через 30,0 та 60,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ, був відповідно меншим, ніж у групі контролю, на 38,1 і 45,4 % ($P < 0,05$).

Вплив НВЧ ЕМВ, який здійснювали протягом 15,0 хв на вогнища високої вихідної потужності, супроводжувався збільшенням досліджуваного показника, який порівняно з його вихідним значенням зростає через 15,0 хв на 5,8 % ($P > 0,05$). Причому в цей період у 2 шурів із 7 виникали іктальні епілептичні потенціали (рис. 1). Через 30,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ іктальні епілептичні потенціали

реєструвались у більшості експериментальних тварин — у 5 із 7 ($P < 0,025$) (див. табл. 1). Через 1 год з моменту припинення впливу у вогнищах реєструвалася спайкова інтеріктальна активність, потужність якої перевищувала відповідний показник у групі контролю в 1,4 рази ($P > 0,05$; див. табл. 2).

Отже, отримані результати свідчать про те, що попередній вплив НВЧ ЕМВ сприяє зниженню судомної чутливості структур кори головного мозку до епілептогенного впливу розчину натрієвої солі бензилпеніциліну. Протиепілептичний ефект проявляється у вигляді вірогідного зниження максимальної потужності вогнищевої ЕпА, тенденціями до збільшення латентностей виникнення перших спайкових розрядів, а також тенденціями до скорочення загального часу генерування вогнищевої ЕпА. Протиепілептичні ефекти НВЧ ЕМВ виникають при всіх досліджуваних експозиціях ЕМВ (5,0–30,0 хв) за умов моде-

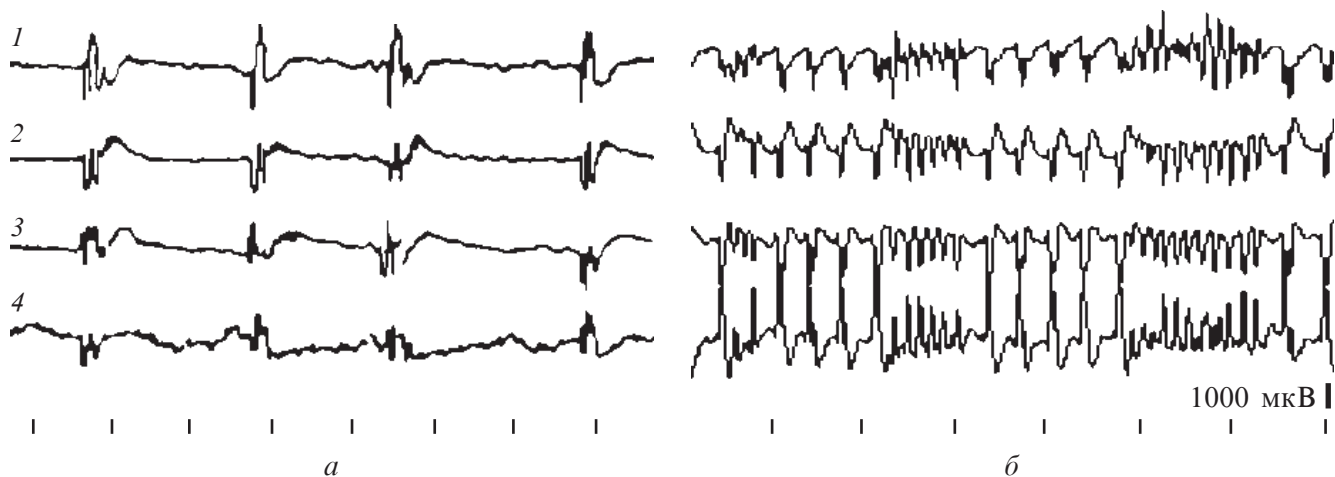


Рис. 1. Провокація генералізованої епілептичної активності, індукованої НВЧ ЕМВ, у пеніцилін-індукованих вогнищах з вихідним високим рівнем епілептогенного збудження: 1 — лобна кора; 2 — вентральний гіпокамп; 3 — стріатум; 4 — дорзальний гіпокамп правої півкулі головного мозку; а — через 23,5 хв з моменту аплікації на лобну кору розчину бензилпеніциліну натрію (50 000 МО/мл); б — через 41,5 хв після 25,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ тривалістю 15,0 хв; калібрувальний сигнал — 1000 мкВ; відмітка часу — 1 с

лювання вогнищ відносно слабкої потужності, а також при середньому значенні експозиції (15,0 хв) за умов моделювання потужних вогнищ епілептогенезу.

Тим же часом вплив НВЧ ЕМВ на сформовані вогнища вихідної відносно слабкої потужності вирізняється розвитком ефекту пригнічення амплітудно-частотних характеристик розрядів, виразність ефекту зростає протягом 1 год з моменту припинення впливу, а сам ефект пригнічення не залежить від тривалості експозиції ЕМВ і є більш виразним при експозиції впродовж 5,0 хв. Вплив НВЧ ЕМВ на вогнища з вихідною високою потужністю епілептогенного збудження супроводжується підвищенням амплітудно-частотних характеристик спайкових розрядів, що здебільшого трапляється при експозиції НВЧ тривалістю 15,0 хв. За цих умов впливу НВЧ також спостерігається виникнення іктальних потенціалів.

Таким чином, отримані результати свідчать, що попередній вплив НВЧ на кору мозку — зону формування вогнищ ЕпА — характеризується виникненням протиепілептичної

дії при тривалості експозиції 15,0 хв на моделі потужного вогнища, тимчасом як аналогічний вплив на вже сформоване вогнище спричинює посилення ЕпА. Оскільки в основі дії бензилпеніциліну натрію є порушення ГАМК-ергічного гальмування [3], основним фактором розвитку протиепілептичного впливу НВЧ можна вважати посилення функціонального стану цієї системи [1]. Разом із тим, зменшення ЕпА вогнищ відносно високої вихідної потужності свідчить про виникнення певних збуджувальних впливів під дією НВЧ, які реалізуються в нейрональних ланцюгах зони епілептизації у вигляді додаткового посилення генерування спайкових розрядів.

Залежність характеру дії НВЧ від вихідної потужності вогнищ епілептогенезу при безпосередньому впливі випромінювання на зону формування вогнищ у корі головного мозку відповідає результатам проведених раніше досліджень, які засвідчили подібний характер ефектів при застосуванні електричних подразнень кори мозочка (палеоцеребелума) [2]. При цьому механізм виникнення протиепілептич-

них впливів пов'язаний зі збереженням функціональної активності гальмівних нейронів та їх додатковим збудженням під час активації утворень антиепілептичної системи, тимчасом як колапс місцевого гальмування у вогнищах високої потужності призводить до того, що аферентні імпульси здатні лише підсилювати первинне епілептогенне збудження [3]. Така роль стану гальмівних механізмів мозку підтверджується отриманими в цьому дослідженні результатами — застосуванням різних концентрацій епілептогену: використання низької концентрації дозволяє моделювати слабкий рівень епілептогенного збудження і, відповідно, є пов'язаним із відносним збереженням місцевих гальмівних механізмів мозку.

Висновки

1. Протиепілептичний вплив НВЧ ЕМВ виявляється за умов попередньої дії ЕМВ різної тривалості (5,0–30,0 хв) на зону кори головного мозку, у якій формували пеніцилін-індуковані вогнища ЕпА відносно слабкої потужності. Попередній вплив НВЧ ЕМВ на

моделі потужних вогнищ ЕпА виявляє протиепілептичну дію при експозиції 15,0 хв.

2. Вплив НВЧ ЕМВ на активність потужних пеніцилін-індукованих вогнищ характеризується пригніченням амплітудно-частотних характеристик ЕпА слабких за потужністю вогнищ та активацією ЕпА вогнищ високої потужності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние электромагнитного поля низкой интенсивности на генераторы возбуждения в коре головного мозга / Л. С. Годлевский, В. Н. Низов, В. Н. Запорожан, Т. Б. Реброва // Миллиметровые волны в медицине. – М., 1991. – Т. 1. – С. 257–264.

2. Годлевский Л. С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. – Одесса : Н. Технология, 2006. – 183 с.

3. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – 345 с.

4. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустьяца, Г. А. Дроздова. – Одесса, 2010. – 350 с.

5. Cause and effect relations in disease; lessons from epileptic syndromes in animals / L. S. Godlevsky, E. L. J. M. van Luijtelaaar, A. A. Shandra, A. M. L. Coenen // Medical Hypotheses. – 2002. – Vol. 58. – P. 237–243.

УДК 612.0014.42+577.3

С. Л. Цевелев

ВПЛИВ НАДВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЕПІЛЕПТИЧНІ ВОГНИЩА РІЗНОЇ ПОТУЖНОСТІ

Аплікацією натрієвої солі бензилпеніциліну різної концентрації (10 000 та 50 000 МО/мл) моделювали вогнища відповідно слабкої та потужної активності в корі головного мозку щурів лінії Вістар. Вплив надвисокочастотного впливу (НВЧ) електромагнітним випромінюванням (ЕМВ) низької інтенсивності (7,1 мм, 0,1 мВт/см²) безпосередньо на зону генерування епілептичних розрядів супроводжувався пригніченням потужності епілептичної активності (ЕпА) слабких вогнищ епілептогенезу (експозиція 5,0 та 15,0 хв) і посиленням генерування ЕпА в потужних вогнищах (експозиція 15,0 хв). Застосування впливу на кору мозку до нанесення епілептогену супроводжувалося виникненням ефекту зниження потужності слабких вогнищ ЕпА при різних експозиціях ЕМВ і зниженням потужності вогнищ високої активності при експозиції НВЧ 15,0 хв.

Ключові слова: надвисокочастотне (міліметрове) електромагнітне випромінювання, вогнищева епілептична активність.

UDC 612.0014.42+577.3

S. L. Tsevelev

ACTION OF EXTREMELY HIGH FREQUENCY (EHF) ELECTROMAGNETIC RADIATION (EMR) ON EPILEPTIC FOCI OF VARIOUS INTENSITY

Using application of sodium salt of benzilpenicillin of various concentration (10.000 and 50.000 IU/ml), foci of correspondingly weak and strong intensity were modeled in brain cortex of Vistar line rats. Action of extremely high frequency (EHF) electromagnetic radiation (EMR) of low intensity (7.1 mm, 0.1 mW/cm²) directly on the zone of generation of epileptic discharges was accompanied by depression of intensity of epileptic activity (EpA) of weak foci of epileptogenesis (exposition 5.0 and 15.0 minutes) and increased generation of EpA in strong foci (exposition 15.0 minutes). The influence on brain cortex before epileptogen application was accompanied by appearance of EpA weak foci intensity depression effect in various expositions of EMR and strong intensity foci depression under exposition of EHF of 15.0 minutes.

Key words: extremely high frequency (millimeter) electromagnetic radiation, focal epileptic activity.

УДК 616.314-17-008.1-084-085

Л. С. Кравченко, канд. біол. наук,

С. В. Щербаков, канд. хім. наук,

О. А. Бас, канд. мед. наук, доц.,

Н. А. Івченко, канд. мед. наук, доц.

ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ І РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТИ НОВОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТОМАТИТІ

Одеський національний медичний університет

Захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР) характеризуються широкою розповсюдженістю, великим діапазоном клінічних проявів, частим поєднанням з іншими захворюваннями організму, що надає цій проблемі загаль-

номедичного та соціального значення [1]. Засоби, які сьогодні застосовуються для лікування захворювань СОПР, не завжди виявляються ефективними. Це висуває перед експериментаторами завдання, що полягають у вивченні па-

тогенезу уражень СОПР і пошуку нових лікувальних засобів для лікування ерозивно-виразкових уражень.

Мета даного дослідження — вивчення впливу новоствореного лікувального гелю на рівень біохімічних маркерів за-