

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВОЇ АКТИВНОСТІ ПРОТИСУДОМНИХ ЗАСОБІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Одним із провідних симптомів у хворих на розсіяний склероз є наявність хронічного болювого синдрому. Як відомо, біль є лише сигналом, що інформує нас про наявність чинного або можливого ушкодження тканини. Залежно від типу та виду болю, його тимчасових характеристик механізм так званої ноцицептивної передачі дещо змінюється, що впливає на фармакологічні підходи терапії болювого синдрому [1].

Підбір індивідуальної фармакологічної терапії для кожного пацієнта залежить від багатьох факторів, що враховують джерело, причину та патофізіологічний механізм болю, а також наявність супровідних станів. Кардинальною помилкою у лікуванні болю є об'єднання всіх терапевтичних альтернатив призначенням тільки анагетика [2]. Відомо, що ад'ювантні та симптоматичні засоби в процесі терапії хронічного болювого синдрому застосовуються для посилення дії анагетиків, а також з метою корекції небажаних симптомів, які супроводжують основне захворювання, стосовно нашого дослідження — розсіяного склерозу.

Сьогодні при нейропатичному болю призначають антиконвульсанти. При цьому механізм дії пов'язують з гальмуванням проведення болювої імпульсації по периферичних нервах і гангліях задніх корінців, з дією на патологічні процеси, що відбуваються у задніх рогах і чутливих ядрах черепних нервів, а також на ноцицептивні та анти-

ноцицептивні механізми центральної нервової системи [3].

З урахуванням вищезазначеного, метою роботи було дослідження змін ноцицептивного потенціалу за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу — експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) та фармакологічного антиноцицептивного профілю протисудомних засобів за вказаних умов на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 54 білих безпородних щурах масою 220–290 г, які утримувались у стандартних умовах виварію ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» [4]. Експеримент складався з двох етапів: I етап — реєстрація ноцицептивної відповіді (реакція вокалізації) за умов сформованого ЕАЕ при одноразовому введенні антиконвульсантів на тлі п'ятиденної терапії метилпреднізолоном; II етап — оцінка змін показників антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів у структурах головного і спинного мозку у щурів після визначення показників анагетичної активності (тварин виводили з експерименту через 30 хв реєстрації болювої чутливості).

Для відтворення ЕАЕ найбільш поширений метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, у ділянки грудни-

ни або спинки, а також в основу хвоста щурів [5; 6].

Дослідження виконувалися відповідно до принципів Гельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами», що затверджені I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) згідно з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших навчальних цілях».

Тварин вибірково розділили на 6 дослідних груп (n=8), яким одноразово вводили протисудомні засоби за умов сформованого ЕАЕ. Усі вони отримували протягом 5 днів метилпреднізолон (3,4 мг/кг): I група — контроль (ЕАЕ без лікування); II група — метилпреднізолон; III група — метилпреднізолон + карбамазепін (150 мг/кг), IV група — метилпреднізолон + топірамаат (300 мг/кг), V група — метилпреднізолон + натрію вольпроат (155 мг/кг); VI група — метилпреднізолон + габапентин (100 мг/кг) та VII група — метилпреднізолон + прегабалін (100 мг/кг).

Для оцінки антиноцицептивної активності антиконвульсантів використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щурів [7]. Оцінку болю-

вої чутливості здійснювали за реакцією вокалізації (центральный компонент формування ноцицептивної відповіді) в початковому стані та через 90 хв після одноразового перорального введення дослідних засобів.

Для біохімічних досліджень використовували гомогенати утворень головного мозку (кора, стовбур) та спинного (грудний і поперековий відділи), де визначали активність ферменту супероксиддисмутази (СОД) і показників продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема, рівень малонового діальдегіду (МДА) [8].

Усі отримані дані опрацьовані загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Першим етапом нашого дослідження було формування ЕАЕ: пік змін у поведінці тварин формувалася на 7-му добу дослідження; протягом наступних 5 днів щури отримували метилпреднізолон дозою 3,4 мг/кг як базову патогенетичну терапію. На даному етапі визначали аналгетичний потенціал досліджуваних антиконвульсантів.

Установлено, що реакція вокалізації на електричне подразнення хвоста у вихідному стані за умов сформованого ЕАЕ та базової терапії метилпреднізолоном у щурів усіх груп реєструвалася на рівні від $1,300 \pm 0,312$ (гр. V) та $1,48 \pm 0,10$ (гр. III). За даних умов вводили протисудомні засоби внутрішньошлунково одноразово за групами як указано вище.

Результати дослідження подані на рис. 1. Реєстрацію реакції вокалізації проводили на 90-й хвилині досліду після введення антиконвульсантів. Так, максимальна знеболювальна активність спостерігалася на тлі введення прегабаліну та габапентину, що відповідало збільшенню аналгетичної активності

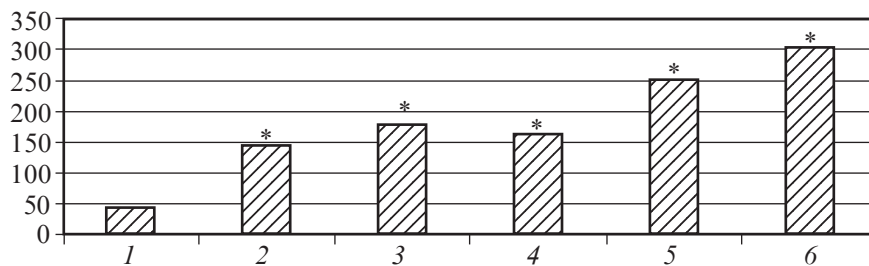


Рис. 1. Антиноцицептивний потенціал при електроподразненні кінця хвоста щурів за умов експериментального алергічного енцефаломієліту (90-та хвилина) на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном: 1 — контроль; 2 — карбамазепін; 3 — топірамат; 4 — натрію вальпроат; 5 — габапентин; 6 — прегабалін; * — $p \leq 0,05$ щодо показників вихідного стану

у 4,1 ($p \leq 0,05$) та 3,6 ($p \leq 0,05$) рази порівняно з показниками вихідного стану. Також цікаві результати спостерігаються на тлі введення натрію вальпроату та топірамату: знеболювальний потенціал на 90-й хвилині становив 163,8% ($p \leq 0,05$) і 181,0% ($p \leq 0,05$) відповідно порівняно з показниками вихідного стану.

Відомо, що антиоксидантна система протидіє ушкоджувальному ефекту вільних радикалів, які утворюються при змінах демієлінізації у центральній нервовій системі. Дія фермен-

тів антиоксидантного захисту, а саме СОД, спрямована на зниження концентрації оксидантів у тканинах до рівня, необхідного для забезпечення нормального протікання біохімічних процесів у клітині. Активація процесів перекисного окиснення ліпідів призводить до нагромадження токсичних продуктів (наприклад МДА), які шкідливо впливають на клітинні мембрани. Проведено аналіз нейрохімічних змін у структурах мозку, а саме рівня активності СОД і вмісту МДА (табл. 1)

Таблиця 1

Нейрохімічний аналіз змін в утвореннях головного (кора, стовбур) і спинного мозку

Група	Структура мозку	СОД, акт. ум. од./мг білка	МДА, нмоль/мг
I	Кора	0,101±0,080	1,585±0,110
	Стовбур	0,282±0,080	1,181±0,160
	Спинний мозок	0,180±0,050	1,890±0,220
II	Кора	0,249±0,070	1,352±0,150
	Стовбур	0,320±0,150	1,171±0,130
	Спинний мозок	0,322±0,150	1,470±0,110
III	Кора	0,535±0,130	0,824±0,050
	Стовбур	0,229±0,080	0,489±0,050
	Спинний мозок	0,615±0,140	0,641±0,140
IV	Кора	0,296±0,090	1,031±0,070
	Стовбур	0,396±0,100	0,583±0,070
	Спинний мозок	0,277±0,080	0,933±0,100
V	Кора	0,360±0,020	0,632±0,010
	Стовбур	0,441±0,010	0,518±0,020
	Спинний мозок	0,289±0,010	0,764±0,020
VI	Кора	0,551±0,110	0,517±0,050
	Стовбур	0,816±0,180	0,803±0,050
	Спинний мозок	0,411±0,080	0,820±0,130
VII	Кора	0,712±0,070	0,503±0,080
	Стовбур	0,654±0,090	0,603±0,150
	Спинний мозок	0,427±0,100	0,341±0,030

Встановлено, що дуже низький рівень СОД у структурах мозку (кора, стовбур, спинний мозок) спостерігався у групі контролю, дещо вищі показники реєструвалися під впливом метилпреднізолону у корі та стовбура — на +146 % ($p > 0,05$) та +78,9 % ($p > 0,05$) відповідно. Комбінації метилпреднізолону й антиконвульсантів показали підвищений рівень активності СОД порівняно з показниками групи контролю. Найбільші показники антиоксидантного захисту для кори великих півкуль відзначені у групі VII — ($0,712 \pm 0,070$) ум. од./мг білка, для стовбура у групах III та VII — ($0,816 \pm 0,180$) і ($0,654 \pm 0,090$) ум. од./мг білка відповідно, а для спинного мозку у групі III — ($0,615 \pm 0,140$) ум. од./мг білка. При аналізі показників МДА показано, що більш високі значення у групі контролю, а щодо показників у корі та спинному мозку — у групи метилпреднізолон + топірамат. Найменший рівень МДА визначено у групі VII — у 3,15 разу для кори, у 1,95 разу для стовбура та у 5,5 рази для спинного мозку порівняно з показниками контролю. Також у групі VI у корі та спинному мозку рівень МДА менший на -67,4 % ($p < 0,05$) і -56,6 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групі контролю.

Таким чином, у результаті досліджень поєднаного впливу

метилпреднізолону й антиконвульсантів (карбамазепін, топірамат, натрію вольпроат, габапентин та прегабалін) на показники антиноцицептивної активності у тварин в умовах експериментального розсіяного склерозу зазначено, що за показниками анальгетичного потенціалу більш безпечні й ефективні антиконвульсанти габапентин і прегабалін, що підтверджується при аналізі нейрохімічних показників вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантного стану у структурах мозку (кора, стовбур, спинний мозок). Препаратами вибору ад'ювантної знеболювальної фармакотерапії в умовах експериментального алергічного енцефаломієліту як експериментального еквівалента розсіяного склерозу, можуть бути прегабалін і габапентин, які виявили максимальну знеболювальну активність порівняно з карбамазепіном, топіраматом та натрію вольпроатом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Utilization and patients perception of the effectiveness of pain treatments in multiple sclerosis: a cross-sectional survey / D. M. Ehde, K. N. Alschuler, T. L. Osborne [et al.] // *Disabil Health J.* – 2015. – Vol. 8. – P. 452–456.
2. Алгоритми клінічного використання болетамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синд-

ромі: метод. рекомендації / О. П. Вікторов, О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур, С. М. Дронов. – К. : ДЕЦ України, 2011. – 56 с.

3. *Jawahar R.* A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis / R. Jawahar, U. Oh, S. Yang // *Drugs.* – 2013 – Vol. 73 (15). – P. 1711–1722.

4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. – К., 2002. – 155 с.

5. *Донченко Г. В.* Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белкового и липидного обмена / Г. В. Донченко, А. П. Клименко, Т. М. Кучмеровская // *Нейрохимия.* – 2007. – № 3. – С. 232–238.

6. *Нефьодов О. О.* Моделирование та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур, Ю. В. Харченко // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2014. – Вип. 4, Т. 2 (114). – С. 205–208.

7. *Brune K.* Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // *Arzneimittel – Forsch.* – 1984. – Vol. 34, N 9a. – P. 1060–1065.

8. *Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л. А. Даниловой.* – СПб. : Питер, 2003. – 736 с.

9. *Ланач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Ланач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

Надійшла 18.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. Л. С. Годлевський

УДК 615.214:616-071.4:616.832-004.2-092.9

О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВОЇ АКТИВНОСТІ ПРОТИСУДОМНИХ ЗАСОБІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ

Досліджено вплив антиконвульсантів (карбамазепіну, топірамату, натрію вольпроату, прегабаліну і габапентину) на антиноцицептивну систему у щурів в умовах експериментального алергічного енцефаломієліту, який відповідає прояву клінічних ознак розсіяного склерозу, на тлі базової терапії метилпреднізолоном. Установлено збільшення анальгетичної активності на моделі електроподразнення кореня хвоста у щурів для антиконвульсантів прегабаліну і габапентину при поєднаному використанні з метилпреднізолоном відповідно в 4,1 ($p < 0,05$) і в 3,6 ($p < 0,05$) рази порівняно з показниками вихідного фону. При цьому зміни показників вільнорадикальних процесів у структурах мозку (кора, стовбур, спинний мозок) на тлі введення метилпреднізолону поєднано з габапентином і прегабаліном довели, що дані комбінації є терапевтично більш безпечними у запропонованому порівняльному ряду антиконвульсантів.

Ключові слова: антиконвульсанти, розсіяний склероз, оксидантний стрес, біль.

UDC 615.214:616-071.4:616.832-004.2-092.9

O. O. Nefyodov, V. Y. Mamchur

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ANALGESIC ACTIVITY OF ANTICONVULSANTS IN TERMS OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

We investigated the influence of anticonvulsants (carbamazepine, topiramate, sodium valproate, pregabalin and gabapentin) for antinociceptive system in rats under conditions of experimental allergic encephalomyelitis, which corresponds to the manifestation of clinical signs of multiple sclerosis, against basic therapy of methylprednisolone. The increase of analgesic activity in models of electroirritation of tail's root in rats for anticonvulsants (gabapentin and pregabalin) when used together with methylprednisolone 4.1 ($p = 0.05$) and 3.6 ($p = 0.05$) times compared to the original background respectively. Thus changes of free radical processes in brain structures (cortex, brainstem, spinal cord) against the background of methylprednisolone administration in conjunction with gabapentin and pregabalin have shown that the combination is therapeutically data safer in comparative set of anticonvulsants.

Key words: anticonvulsants, multiple sclerosis, oxidative stress, pain.