



УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

Д. Б. Волошенков, О. А. Шандра, В. В. Годован

ВПЛИВ НОВОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНАМІДОМ НА РІЗНІ ФОРМИ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Одеський державний медичний університет

Одним із суттєвих недоліків сучасних протиепілептичних засобів є розвиток численних небажаних ефектів, у тому числі розвиток толерантності [1; 2]. Тому пошук нових протиепілептичних засобів залишається актуальним завданням, спрямованим на розробку нових препаратів, які перш за все мають менш виражені небажані ефекти. Один з таких підходів ґрунтується на цілеспрямованому синтезі сполук на основі природних метаболітів живих організмів.

МІГУ-5 — це нова координаційна сполука дифосфонату германію з нікотинамідом. Відомо, що нікотинамід виявляє протисудомну дію на різних моделях експериментального судомного синдрому [3–5].

Метою даної роботи було вивчення впливу МІГУ-5 за умов пентилентетразол- і пікротоксин-спричинених гострих судом, а також на моделі максимального електрошоку (МЕШ).

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на мишах лінії СВА масою 20–22 г. Досліди проводили щодня за часовим інтервалом між 10-ю та 12-ю годинами. У перервах між дослідами тварини перебували в однакових умовах із

12-годинною зміною світла та темряви.

Генералізовані судоми відтворювали шляхом внутрішньочеревинного введення пентилентетразолу (“Sigma”, США) дозою 80,0 мг/кг, а також пікротоксину (“Sigma”, США) дозою 4,0 мг/кг. Досліджували тривалість латентного періоду перших судом, тривалість та інтенсивність судом, яку оцінювали за допомогою бальної шкали [6]. Мишей після введення пентилентетразолу спостерігали впродовж 15 хв, а після введення пікротоксину — впродовж 45 хв.

Викликали МЕШ за допомогою транскорнеальних електродів, використовуючи надпорогові подразнення постійним струмом (50 Гц, 50 мА, 0,2 с). Для знеболювання при транскорнеальних подразненнях використовували місцевий анестетик лідокаїн (2%-й розчин), який наносили в кон'юнктивальний мішок за 2–3 хв до електричного подразнення. Досліджували кількість мишей з тонічними судомами та тривалість судом.

Для порівняння ефектів МІГУ-5, який вводили внутрішньочеревинно об'ємом 0,2 мл у 0,9%-му розчині NaCl дозами 25, 50, 75 та 100 мг/кг за 30 хв до застосування судомного подразника, застосовували та-

кож внутрішньочеревинне введення вальпроєвої кислоти (100, 150, 200 та 250 мг/кг) і карбамазепіну (5, 10, 15 та 20 мг/кг). Тваринам контрольної групи вводили однакові об'єми 0,9%-го розчину NaCl. Виведення тварин із досліду проводили шляхом передозування гексеналу (100 мг/кг).

ЕД₅₀ вираховували за допомогою пробіт-аналізу. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою загальноприйнятих статистичних засобів обробки медико-біологічної інформації із застосуванням критерію ANOVA, який супроводжувався, у разі вірогідності, критерієм Ньюман — Кулза та критерієм Крушкел — Валіса. За критерій вірогідності брали показник $P < 0,05$ [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження впливу МІГУ-5 на прояви пентилентетразол- та пікротоксин-спричинених судом подані в табл. 1 і 2. Як свідчать наведені дані, МІГУ-5 виявляв протисудомну дію за умов пентилентетразол-індукованих судомних реакцій, яка полягала в суттєвому збільшенні латентного періоду перших судомних реакцій та зниженні їх інтенсивності. Препарат запобігав



Вплив МІГУ-5, вальпроєвої кислоти та карбамазепіну на судомні реакції, викликані за допомогою пентилентетразолу у мишей

Умови експерименту	Дози препаратів, мг/кг	Кількість мишей у групі	Латентний період перших судом, $M \pm m$, хв	Тяжкість судом, $M \pm m$, бали	Тривалість життя, $M \pm m$, хв
1. Контроль, пентилентетразол (ПТЗ), 80 мг/кг	—	10	2,65±0,12	3,8±0,6	35±4
2. МІГУ-5 + ПТЗ ЕД ₅₀ = 64±9 мг/кг	25	6	3,77±0,17***	1,8±0,4*	>48 год*
	50	6	4,12±0,18***	1,6±0,4*	>48 год*
	75	6	4,88±0,32***	1,6±0,4*	>48 год*
	100	6	5,76±1,45***	1,5±0,4*	>48 год*
3. Вальпроєва кислота + ПТЗ ЕД ₅₀ = 226±37 мг/кг	100	6	4,56±0,36***	2,4±0,4	>48 год*
	150	6	6,12±0,48***	1,7±0,4*	>48 год*
	200	6	6,54±0,52***	1,2±0,3**	>48 год*
	250	6	8,69±0,76***	0,8±0,2**	>48 год*
4. Карбамазепін + ПТЗ ЕД ₅₀ = 9±2 мг/кг	5	6	4,42±0,38***	1,7±0,4*	>48 год*
	10	6	7,20±0,36***	1,0±0,3*	>48 год*
	15	6	7,94±0,43***	0,8±0,2**	>48 год*
	20	6	9,24±0,46***	0,5±0,2**	>48 год*

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ і *** — $P < 0,001$ — вірогідні відмінності досліджуваних показників відносно значень у щурів контрольної групи.

Таблиця 2

Вплив МІГУ-5, вальпроєвої кислоти та карбамазепіну на судомні реакції, викликані за допомогою пікротоксину в мишей

Умови експерименту	Дози препаратів, мг/кг	Кількість мишей у групі	Латентний період перших судом, хв, $M \pm m$	Тяжкість судом, бали, $M \pm m$	Тривалість життя, хв, $M \pm m$
1. Контроль, пікротоксин (ПТК), 4,0 мг/кг	—	10	2,72±0,22	5,0	13,3±1,1
2. МІГУ-5 + ПТК	25	6	3,32±0,33	5,0	14,3±1,2
	50	6	3,44±0,50	5,0	15,3±2,6
	75	6	3,27±0,28	5,0	15,8±1,8
	100	6	2,99±0,06	5,0	18,3±1,6
3. Вальпроєва кислота + ПТК ЕД ₅₀ = 274±43 мг/кг	100	6	11,6±1,6***	3,2±0,6**	>48 год*
	150	6	13,2±1,4***	2,7±0,5***	>48 год*
	200	6	14,8±1,6***	2,0±0,4***	>48 год*
	250	6	18,7±1,9***	1,5±0,3***	>48 год*
4. Карбамазепін + ПТК ЕД ₅₀ = 12±2 мг/кг	5	6	10,4±1,4***	2,8±0,4***	>48 год*
	10	6	12,0±1,6***	2,0±0,4***	>48 год*
	15	6	17,6±1,5***	1,4±0,4***	>48 год*
	20	6	18,2±1,6***	0,8±0,3***	>48 год*

виникненню летальних судом. Застосування МІГУ-5 супроводжувалося протисудомною дією при всіх використаних дозах препаратів, що дослідувалися. Аналогічні протисудомні ефекти при індукції судом пентилентетразолом спостерігалися нами за умов введення вальпроєвої кислоти та карбамазепіну. За умов пенти-

лентетразол-спричинених судом ЕД₅₀ МІГУ-5 була в 7 разів більшою, ніж у карбамазепіну, та в 3,5 разу меншою, ніж у вальпроєвої кислоти (див. табл. 1).

Разом з тим, МІГУ-5 суттєво не впливав на показники судомних реакцій, викликаних за допомогою пікротоксину (див. табл. 2). Жодна з доз

препарату, які тестувалися, не в змозі була запобігти летальності тварин за умов даної моделі судомного синдрому. При цьому вальпроєва кислота та карбамазепін сприяли розвитку протисудомної дії за умов індукції судом пікротоксином.

Результати вивчення впливу МІГУ-5 на прояви МЕШ судом у мишей подано в табл. 3.



Препарат МІГУ-5 виявляв протисудомну дію за умов електрошокової моделі судомного синдрому лише в дозах 75 та 100 мг/кг, що проявлялося суттєвим зменшенням кількості мишей з електрошовковими судомами, зменшенням тривалості електрошовкових судом та тонічної екстензії задніх кінцівок. Аналогічні протисудомні ефекти за умов даної моделі судомного синдрому виявляли вальпроєва кислота та карбамазепін. Розрахована ED_{50} МІГУ-5 за умов МЕШ судом була в 9 разів більшою, ніж у карбамазепіну, та в 2 рази меншою, ніж у вальпроєвої кислоти (див. табл. 3).

Таким чином, проведені експерименти демонструють виражений протисудомний ефект МІГУ-5 за умов епілептичної активності (ЕпА), яку було сформовано при гострих пентилентетразол-спричинених і МЕШ судах. Слід відзначити, що досліджувана сполука не була ефективною за умов індукції гострих судом пікротоксином.

Виявлений протисудомний ефект МІГУ-5 виражався затримкою розвитку судомних реакцій, зменшенням їх інтенсивності, а також загальної кіль-

кості експериментальних тварин із розвиненими судомами. Протисудомну дію МІГУ-5, за умов досліджуваних моделей судомного синдрому, можна порівняти з аналогічною дією традиційних антиепілептичних препаратів — вальпроєвої кислоти та карбамазепіну. Слід також відзначити дозозалежний характер виявлених протисудомних ефектів МІГУ-5.

Протисудомна ефективність МІГУ-5 за умов досліджуваних моделей ЕпА відзначалася при його системному застосуванні, що свідчить про здатність сполуки проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. У цьому аспекті важливо відмітити цінність вищезазначених особливостей дії МІГУ-5: дозозалежність ефектів, здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, що зумовлює потенційну можливість його використання як протисудомного засобу.

Ймовірно, що здебільшого протисудомна дія МІГУ-5 пояснюється наявністю в його складі нікотинаміду, якому властиві антиепілептичні ефекти за умов осередкової, гострої генералізованої, хронічної та посттравматичної ЕпА [6; 8]. Але, ймовірно, наявність

германію у складі цієї сполуки також надає значної протисудомної активності, виходячи з показаних протисудомних ефектів похідного германію з бурштиною кислотою (МІГУ-3) за умов фармакологічного кіндлінгу [9; 10].

Стосовно механізмів реалізації протисудомної дії МІГУ-5 можливо припустити, зважаючи на показані протисудомні ефекти при індукції судом пентилентетразолом та відсутність його захисних ефектів на моделі пікротоксин-спричинених судом, що препарат не змінює активності ГАМК-бенздіазепін-хлор-іонофорного комплексу [11].

Таким чином, слід відмітити виразну протисудомну ефективність МІГУ-5 на моделях пентилентетразол-спричинених гострих генералізованих і МЕШ судом. Нез'ясованими залишаються механізми зазначених ефектів даної сполуки, що є метою наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Гнатковський В. В. Системные механизмы фармакологической резистентности судорожной активности // Архив клин. и эксперимент. медицины. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 108-114.

Таблиця 3

Вплив МІГУ-5, вальпроєвої кислоти та карбамазепіну на прояви максимальних електрошовкових судом у мишей

Умови експерименту	Дози препаратів, мг/кг	Кількість мишей у групі	Кількість мишей з електрошовковими судомами	Тривалість електрошовкових судом, $M \pm m$, с	Тривалість тонічної екстензії задніх кінцівок, $M \pm m$, с
1. МЕШ	—	10	10	66±7	14±3
2. МІГУ-5 + МЕШ $ED_{50} = 92 \pm 11$ мг/кг	25	6	6	58±6	12±3
	50	6	5	47±6	13±3
	75	6	5	33±6*	7±1
	100	6	2	21±5*	2,0±0,6*
3. Вальпроєва кислота + МЕШ $ED_{50} = 175 \pm 26$ мг/кг	100	6	5	22±4*	9±2
	150	6	3	12±3*	7±2
	200	6	3	11±3*	9±2
	250	6	1	8*	—
4. Карбамазепін + МЕШ $ED_{50} = 9,5 \pm 2,8$ мг/кг	5	6	4	12±2*	2,0±0,5*
	10	6	3	9±2**	—
	15	6	2	4,0±0,4**	—
	20	6	0	—	—

Примітка. * — $P < 0,01$ і ** — $P < 0,001$ — вірогідні відмінності досліджуваних показників відносно таких значень у щурів контрольної групи.



2. Loscher W. Animal models of drug-resistant epilepsy // Novartis Found Symp. — 2002. — Vol. 243, N 149-159.

3. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Лобасюк Б. А. Влияние никотинамида на эпилептическую активность в коре головного мозга // Бюл. эксперим. биол. медицины. — 1980. — Т. 90, № 7. — С. 37-41.

4. Дальнейшее изучение противозэпилептических свойств никотинамида / Г. Н. Крыжановский, Л. С. Годлевский, А. А. Шандра, А. И. Беляева // Там же. — 1981. — Т. 91, № 1. — С. 42-45.

5. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Никушкин Е. В. Антиэпилептические эффекты комплексной те-

рапии витаминными и противосудорожными препаратами (экспериментальные данные) // Медицина. Журн. невропатол. и психиатрии. — 1982. — Т. 82, № 6. — С. 884-891.

6. Шандра А. А. Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.

7. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.

8. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А. Влияние диазепама и никотинамида на судорожную активность разной природы // Фармакол. и

токсикол. — 1985. — Т. 48, № 4. — С. 21-25.

9. Антоненко П. Б. Вплив нових похідних германію на збудливість головного мозку // Тез. доп. 66-ї підсумк. студ. наук. конф. ОДМУ. — Одеса, 1997. — С. 54.

10. The influence of germanium-containing compounds upon seizure activity / V. Kresyun, A. Shandra, L. Godlevsky, P. Antonenko // Epilepsia. — 1999. — Vol. 40, Suppl. 2. — P. 126.

11. Woodbury D. M. Convulsant drug: Mechanisms of action // Antiepileptic drugs: Mechanism of action. — N. Y.: Raven Press, 1980. — P. 249-303.

УДК 611.12:521.114

Г. В. Довгаль

РОЗПОДІЛ ШЛЯХІВ ВІДТОКУ КРОВІ ВІД ОСНОВНИХ СТРУКТУР ВЕНОЗНОГО НАВКОЛОСЕРЦЕВОГО РУСЛА ЛЮДИНИ ДО ДЕФІНІТИВНОГО ПЕРІОДУ

Дніпропетровська державна медична академія

Постановка проблеми у загальному вигляді

Порушення венозного відтоку вивчено менш докладно, ніж кровопостачання, тому що ця патологія рідко виявляється клініцистами і патологоанатомами.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Интерес до вен сердца зріс в останні роки у зв'язку зі спробами використання венозного навколосерцевого русла (НСР) для поліпшення і відновлення кровообігу сердца при коронарній недостатності [1]. Під час оперативних втручань на судинах сердца необхідно враховувати відомості про топографо-анатомічні особливості будови навколосерцевого русла вен сердца людини в онтогенезі [2-4].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми

Хоча деякі роботи мають виражену прикладну спрямованість [5; 6], більшість авторів при вивченні венозного НСР беруть за основу непотійні ознаки (ступінь розвитку окремих вен) і широкий діапазон мінливості вен [7; 8]. Тим самим автори мимоволі ускладнюють свої класифікації [9].

Формування мети статті (постановка завдання)

Метою наших досліджень було встановити основні складові частини венозного НСР та визначити закономірності розподілу шляхів відтоку крові від венозного НСР сердца людини в онтогенезі.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час вивчення шляхів відтоку крові від основних структур венозного НСР нами виділено три вікові групи. До першої групи зараховано дітей від народження до 1 року життя — грудний період. Друга група — період дитинства від 1 до 13 років. Третя група — підлітковий та юнацький період від 13 до 21 року.

Венозне НСР сердца людей у першій віковій групі в (61,4±6,2) % спостережень представлене поздовжніми венозними судинами, у (7,2±0,4) % випадків — поздовжніми венозними трактами, в (20,3±1,8) % — одношаровими і в (6,8±0,5) % — двошаровими венозними сітками. Лише у (4,3±0,2) % спостережень — це венозні паравазальні сплетення, що є

