

К. О. Кравченко

НЕЙРО- ТА ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ НЕСЕЛЕКТИВНИХ АНТАГОНІСТІВ NMDA-РЕЦЕПТОРІВ

Дніпропетровська державна медична академія

Наявність великої кількості нейромедіаторних амінокислот у різних відділах нервової системи, їх унікальна фізіологічна роль у роботі мозку, в механізмах нервово-психічної діяльності та пластичності можуть указувати на перспективність застосування речовин, які впливають на глутаматергічну нейромедіаторну систему, як лікарських засобів різного типу дії (протисудомних, протиішемічних, нейропротективних, а також аналгетиків, антигіпоксантів).

Більшість антагоністів NMDA-рецепторів не проявляє аналгетичної активності на основних експериментальних моделях гострого болю (тести «гаряча пластина», «відсмикування хвоста», стискання лапи, теплова імерсія хвоста). Негативні результати отримані при дослідженні каналних блокаторів, конкурентних, гліцинових і поліамінових антагоністів [1; 2]. При застосуванні антагоністів NMDA-рецепторів у лабораторних щурів і мишей зниження реагування на больові стимули термічної та механічної природи відбувається тільки при введенні цих речовин у дозах, які значно порушують моторну координацію та/або м'язовий тонус. Застосування антагоністів NMDA-рецепторів при невропатичному больовому синдромі є більш перспективним напрямком. Моделі тривалої больової стимуляції, за допомогою яких можна оцінити дію блокаторів NMDA-рецепторів, базуються на застосуванні хімічних реагентів, які викликають подраз-

нювальну дію, — це формалін, ад'ювант Фройнда, оцтова кислота, гірчична олія [3]. Найбільш адекватним методом вивчення аналгетичних властивостей антагоністів глутаматних рецепторів є порівняльний аналіз аналгетичних ефектів на моделях, які оцінюють больове сприйняття та збереження моторних функцій.

Згідно з даними літератури [3], рилузол, завдяки блокаді глутаматної нейротрансмісії, в експерименті виявляє міорелаксуючу та седативну дію (близько 20 рекомендованих щоденних доз для людини), а також має протисудомний ефект (близько 2 рекомендованих доз для людини). Антагоністи NMDA-рецепторів проявляють протисудомну активність на моделях як клонічних, так і тонічних судом: аудіогенних; лімбічних, спричинених пілокарпіном; тих, що викликані коразолом, максимальним електрошоком; генералізованого судомного нападу після транскраніального електрошоку; генетично детермінованих судомних станів; конвульсій, спричинених внутрішньомозковим або системним введенням агоністів NMDA-рецепторів. Проте монотерапія судомних розладів антагоністами NMDA-рецепторів (фелбамат, іфенпродил) поки не реалізується через виражені побічні ефекти (порушення координації, атаксія, психомоторне збудження).

Мета нашого дослідження — оцінити та проаналізувати протисудомний, антигіпоксич-

ний, аналгетичний та седативний ефекти хімічних речовин — неселективних антагоністів NMDA-рецепторів: рилутеку (МНН — рилузол, Aventis Pharma, Франція), боризолу (МНН — рилузол, ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Україна), амдифлузолу (синтезований у дослідно-впроваджувальній лабораторії ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» під керівництвом канд. хім. наук А. С. Шаламая, Україна).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконали на 120 білих дорослих мишах обох статей масою 18–24 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Всі експериментальні процедури й оперативні втручання здійснювали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» [4]. Тварини були поділені на групи: I — застосовували боризол дозою 5 мг/кг; II — рилутек дозою 5 мг/кг; III — амдифлузол дозою 14 мг/кг і IV — контроль (інтактні тварини).

Протисудомну активність визначали за можливою властивістю досліджуваної хімічної речовини знижувати конвульсивну дію коразолу (пентилентетразолу) при його одноразовому введенні. Гострий напад клонікотонічних судом створювали внаслідок одноразової внутрішньочеревинної ін'єкції коразолу дозою 90 мг/кг [5]. Попередньо за 40 хв вводили досліджувані речовини. Модель гіпоксії замкнутого простору: експериментальних тва-



рин поміщали в колби об'ємом 125 мл з притертими кришками. Визначали час виживання тварин у замкнутому просторі [5]. Модель гіпоксії змішаного типу базується на здатності досліджуваних хімічних речовин підвищувати резистентність організму до дії токсичних доз нітриту натрію, який викликає кисневе голодування змішаного типу (утворення метгемоглобіну, зниження артеріального тиску). Результати біотестування оцінювали за різницею тривалості життя досліджуваної та контрольної груп мишей після одноразового підшкірного введення 1,5%-го розчину нітриту натрію (0,2 мл/кг маси) [5]. Больову чутливість визначали згідно з етичними вимогами до дослідження експериментального болю у тварин зі збереженням свідомості, затвердженими Комітетом з експериментальних досліджень та етичних проблем Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP). Для визначення механізмів периферичної антиноцицептивної дії хімічних речовин використали класичну скринінгову модель «оцтовокислі судоми», в основі яких лежить хімічне подразнення ноцицепторів [6; 7]. Судоми спричиняли 0,6%-м розчином оцтової кислоти, яку вводили внутрішньочеревинно через 1 год після одноразового внутрішньошлункового введення досліджуваних хімічних речовин. Спостерігали за тваринами протягом 20 хв, підраховували кількість витягувань задніх кінцівок і вигинань спини. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю зменшувати кількість судом під впливом речовин, які досліджувалися, порівняно з контролем. Потенціювання речовинами снодійного ефекту оцінювали за здатністю збільшувати тривалість сну, який викликали внутрішньочеревинним введенням тіопенталу натрію (40 мг/кг) через 50 хв після одноразового внутрішньошлунко-

вого введення речовин згідно з методичними рекомендаціями [8].

Вірогідність отриманих результатів оцінювали, використовуючи параметричний t-критерій Стьюдента [9]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Тестування нейротропних властивостей похідних бензотіазолу — дія в умовах судомної готовності мозку — допомогло визначити неабияку терапевтичну цінність цих речовин. Наші дослідження показали, що боризол через 40 хв після внутрішньошлункового введення вірогідно збільшував латентний період до початку судом на 68,93 % порівняно з контролем, продемонстрував яскраво виражену здатність до збільшення тривалості життя на 497,32 % ($P < 0,05$). Відзначалося також зниження відсотка тварин із клонічним і тонічним типом судом. За час спостереження (2 год після ін'єкції коразолу) летальність у групі мишей, які отримували боризол, дорівнювала 33,3 %, тимчасом як у контрольній групі цей показник становив 100 % (рис. 1). Аналогічні результати отримано і в групі тварин, яким вводили препа-

рат порівняння — рилутек у тій же дозі.

Амдифлузол фактично у 1,5 разу пролонгував латентний період до початку конвульсій порівняно з контролем і приблизно в 7 раз збільшував тривалість життя тварин в умовах судомного стану; при цьому 66,7 % мишей вижило.

Особлива фармакодинамічна властивість похідних бензотіазолу проявляти депримуючі властивості в несприятливих умовах, тобто корегувати порушену нейрональну діяльність, вивчалася під час дослідження їх можливостей як адаптогенних засобів в умовах кисневого голодування. Результати підтвердили: боризол пролонгував життя тварин у замкнутому просторі на 19,46 % порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$). Препарат порівняння рилутек виявляв таку ж активність. Амдифлузол збільшував час життя тварин в умовах O_2 -дефіциту на 35,24 % ($P < 0,05$) (рис. 2).

Похідні бензотіазолу здатні стимулювати неспецифічну резистентність й адаптаційні можливості організму, про що свідчить ще одне тестування антигіпоксичної і антитоксичної активності речовин при отруєнні нітритом натрію. Боризол вірогідно подовжував життя тварин в умовах нітритної

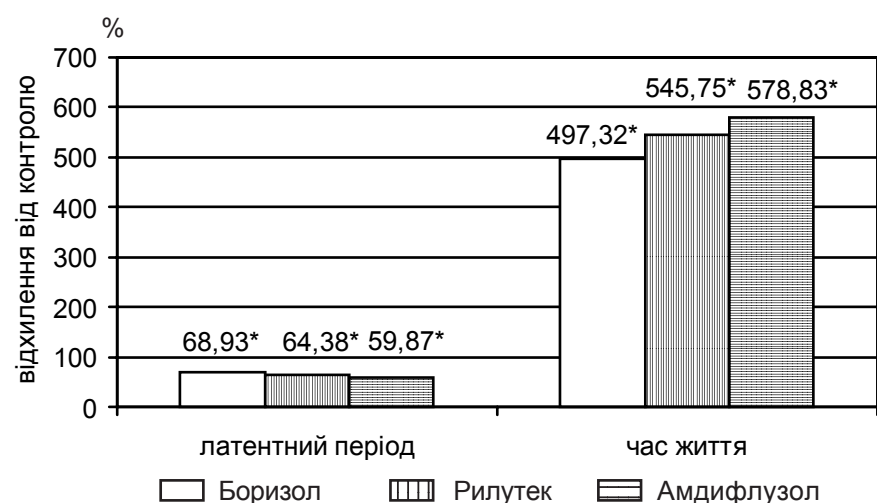


Рис. 1. Показники протисудомної активності похідних бензотіазолу
Примітка. На рис. 1, 2 і 3: * — вірогідно щодо контролю ($P < 0,05$).



інтоксикації на 25,45 % порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$). Препарат порівняння рилутек показав ту ж активність — 29,09 %. Амдифлузол виявив найкращу активність серед похідних бензотіазолу, вірогідно збільшуючи час життя тварин у несприятливих умовах на 41,44 % порівняно з контролем ($P < 0,05$). Антигіпоксична дія хімічних сполук свідчить про наявність адаптогенних властивостей, можливо пов'язаних з антиоксидантними властивостями і корекцією окислювального метаболізму.

Дослідження антиноцицептивних властивостей препаратів показало наявність певного болезаспокійливого ефекту при хімічному подразненні — «оцтовокислих судомах». Боризол і рилутек вдвічі зменшили ступінь алгетичної реакції, викликані інтраперитонеальним хімічним подразненням, амдифлузол виявив трохи меншу активність — послаблення больового реагування на 34,23 % ($P < 0,05$) (рис. 3). Антиноцицептивна ефективність речовин у цьому разі свідчить про периферичний ефект, порушення функції хімічних речовин — медіаторів болю, можливо, гістаміну, брадикініну, субстанції P.

Депримуюча дія боризолу, рилутеку й амдифлузолу в умовах неінгаляційного наркозу тіопенталом натрію проявилася несуттєво, про що свідчить невірогідна зміна швидкості засинання мишей. У групі тварин, які отримували боризол, швидкість настання медикаментозного сну становила 160 с, у контрольній групі швидкість засинання тварин була практично такою ж. Різниця щодо тривалості сну між групами тварин не спостерігали. Так, тривалість сну мишей, яким внутрішньошлунково вводили боризол, становила 163,16 хв, у контрольній групі — 170 хв (таблиця). Встановлено, що при введенні препарату порівняння — рилутеку

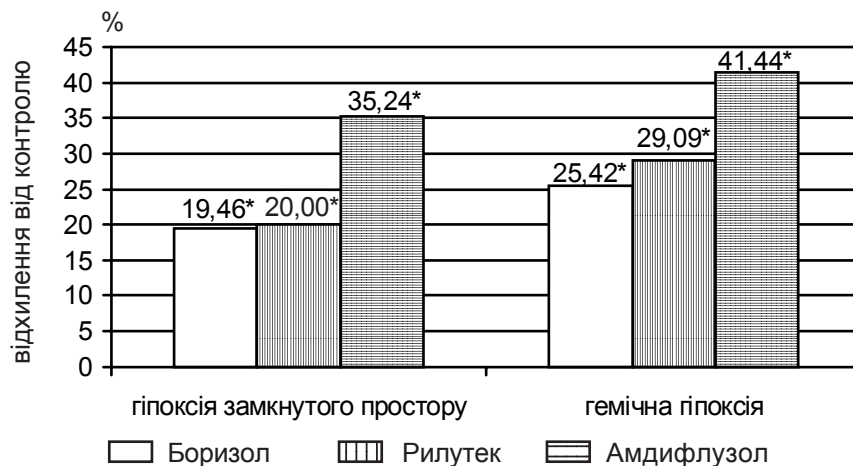


Рис. 2. Тривалість життя мишей в умовах гіпоксії при застосуванні похідних бензотіазолу

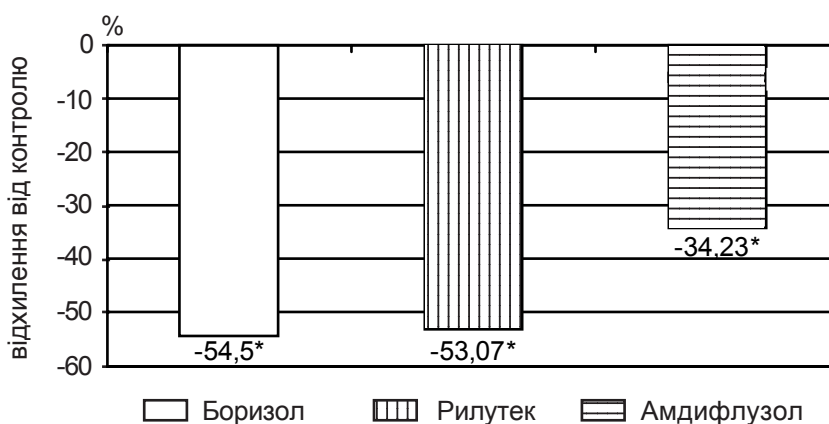


Рис. 3. Аналгетична активність боризолу, рилутеку і амдифлузолу

Таблиця

Оцінка потенціювання снодійного ефекту тіопенталу-натрію (40 мг/кг) похідними бензотіазолу в експерименті, $M \pm m$

Групи	Час до початку сну, с	Тривалість сну, хв
Контроль (К)	180,00±18,97	153,33±24,23
Боризол <chem>Nc1nc2cc(C(F)(F)F)ccc2s1</chem> відхилення від К, %	160,00±12,64 -11,11	163,16±6,04 +6,41
Рилутек <chem>Nc1nc2cc(C(F)(F)F)ccc2s1</chem> відхилення від К, %	130,00±18,43 -27,77	156,50±7,08 +2,06
Амдифлузол <chem>Nc1nc2cc(FC(F)F)ccc2s1</chem> відхилення від К, %	140,00±12,64 -22,22	245,00±16,27 +59,78*

Примітка. * — вірогідно щодо контролю ($P < 0,05$).



— тривалість медикаментозного сну була порівнювана з результатами, отриманими в групі тварин, яким вводили боризол, істотно не відрізняючись від цих показників. Амдифлузол несуттєво скорочував час до початку барбітурового сну на 22,22 % порівняно з контролем, але при цьому сон був тривалішим за часом на 59,78 % ($P < 0,05$).

Висновки

1. Амдифлузол, як і препарати рилузолу, при профілактичному введенні має виражені протисудомні властивості, які проявляються збільшенням латентного періоду до початку конвульсій, збільшенням тривалості життя в умовах коразолової інтоксикації, а також зменшенням летальності й ослабленням клінічної картини проявів судом.

2. Похідні бензотіазолу при профілактичному введенні підвищують стійкість організму до дефіциту кисню, яка проявляється вірогідним збільшен-

ням тривалості життя тварин в умовах гіпоксії замкнутого простору і при гемічній гіпоксії.

3. Хімічні речовини виявляють помірно виражену аналгетичну дію при дослідженні периферичного компонента.

4. Амдифлузол, боризол і рилутек не мають вираженої властивості потенціювати гіпноседативний ефект снодійного засобу — тіопенталу натрію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Antinociceptive effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists in the tail flick test in mice* / K. Lutfy, S. X. Cai, R. M. Woodward, E. Weber // *Pain*. — 1997. — Vol. 70. — P. 31-40.

2. *Olivar T., Laird J. M. Differential effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade on nociceptive somatic and visceral reflexes* // *Pain*. — 1999. — Vol. 79. — P. 67-73.

3. *Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов*. — СПб., 2000. — 297 с.

4. *Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних досліджах* // *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія*. — 2003. — № 2 (22). — С. 108-109.

5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації* / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Вид-дім «Авіценна», 2002. — 527 с.

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

7. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств*. — К.: ФК МЗ України, 1994. — 40 с.

8. *Комісаров І. В., Тихонов В. Н. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики* // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*; За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К., 2001. — С. 457-471.

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

10. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними* / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Т. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

УДК 616.45-001.1/3:616-008.93

А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридін

АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ІНДЕКС СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ СТОМАТИТОМ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЗУБНИМИ ЕЛІКСИРАМИ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Починаючи з 1970 р., коли була надрукована наша спільна з проф. О. М. Воскресенським теоретична робота про роль перекисів ліпідів у фізіології та патології організму [1], накопичено неабияку кількість праць, що свідчать про суттєву роль процесів пероксидації ліпідів і стану антиоксидант-

них систем у патогенезі, лікуванні та профілактиці різноманітних захворювань, у тому числі і стоматологічних [2–7].

Для індексації цих процесів запропоновано методи визначення малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів, гідроперекисів, вільних радикалів, однак найбільшого по-

ширення набув метод визначення МДА як показника процесів пероксидації ліпідів. До складу антиоксидантної системи (АОС) входить велика кількість учасників — ферментів (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, каталаза тощо), вітамінів (токоферолі, аскор-

