

ЛІТЕРАТУРА

1. *Самойлов А. В.* Протезирующая ветропластика в onlay технике / А. В. Самойлов, А. Н. Овчарников // Герниология. — 2006. — № 2. — С. 11-13.
2. *Егиев В. Н.* Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюшной стенки / В. Н. Егиев, Д. В. Чижов, Н. В. Филаткина // Там же. — 2005. — № 2. — С. 41-49.
3. *Современные* принципы открытой пластики послеоперационной грыжи брюшной стенки больших размеров / В. Ф. Саенко, Л. С. Белянский, А. П. Мазур [и др.] // Клінічна хірургія. — 2003. — № 11. — С. 27.
4. *Биомеханическая* концепция патогенеза послеоперационных вентральных грыж / В. И. Белоконов, С. Ю. Пушкин, Т. А. Федорина [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2000. — № 5. — С. 23-27.
5. *Выбор* протезирующей пластики при вентральных грыжах / О. В. Галимов, Т. Н. Хафизов, Е. И. Сендерович [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2005. — № 3. — С. 56-58.
6. *Жебровский В. В.* Хирургия грыж живота / В. В. Жебровский. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. — 384 с.
7. *Измайлов С. Г.* Лечение послеоперационных вентральных грыж с аппаратным дозированным сопоставлением краев апоневротического дефекта / С. Г. Измайлов, В. М. Лазарев, К. В. Капустин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2003. — № 8. — С. 24-29.

УДК 615.217.321.34;615.212.314

О. Є. Ядловський

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ НА ЕФЕКТ НОВОГО НЕОПІОЇДНОГО АНАЛГЕТИКА ПІРОДАЗОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», Київ

Значна кількість сучасних знеболювальних засобів виявляють лікувальну дію, впливаючи специфічним чином на передачу нервового збудження у закінченнях периферичних нервів [5]. Посилюючи, послаблюючи чи блокуючи передачу нервового збудження, вони змінюють функціональний стан відповідних органів і систем. Синаптична передача збудження у центральній та периферичній нервових системах та в нервово-м'язових синапсах здійснюється за участі ендогенних хімічних речовин — нейромедіаторів. До цих речовин належать ацетилхолін, норадреналін, дофамін, ГАМК та ін. [9]. У передачі збудження в закінченнях периферичних нервів основну нейромедіаторну роль відіграють ацетилхолін і норадреналін. Відомо, що холінергічні механізми беруть участь у формуванні реакції на біль і належать до ендогенних антиноцицептивних систем [1; 2; 7; 8]. Відомо про роль холінергічних систем у формуванні перцептуального і центрального компо-

нентів больової реакції при термічній та електричній ноцицептивній стимуляції, механізмах опіатної й акупунктурної аналгезії, вісцеральних болях [3].

З метою дослідження ролі холінергічної системи в реалізації дії нового неопіоїдного аналгетика нами використані агоністи й антагоністи М-холінорецепторів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих нелінійних мишах і щурах лінії Вістар (самці та самиці) масою (20±2) і (200±20) г відповідно, розведення віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Дослідження з метою виявлення участі холінергічної системи в реалізації аналгетичної дії піродазолу проводили на моделі хімічної ноцицептивної стимуляції на моделі вісцерального болю («корчі», викликані оцтовою кислотою) [11]. Піродазол вводили мишам внутрішньошлунково у середньо-ефективній дозі (ЕД₅₀), яка ста-

новила 0,7 мг/кг, на даній моделі.

Використовували фармакологічні аналізатори, які вводили в різних комбінаціях: до аналгетика або після нього: ареколін 0,25 мг/кг, платифілін 0,95 мг/кг (внутрішньовенно за 5 хв до або через 5 хв після аналгетика); ацетилхолін 17 мг/кг, армін 0,07 мг/кг, прозерин 0,04 мг/кг, атропін 90 мг/кг (підшкірно за 15 хв до або через 15 хв після піродазолу). Підрахунок «корчів» проводили через 1 год після введення неопіоїдного аналгетика та через 5 хв або через 15 хв після аналізаторів (залежно від шляху введення). Порівнювали процент інгібіції «корчів» при дії відповідних речовин і при їх поєднаному використанні.

Вплив модуляторів холінергічної системи на гіпотензивний ефект піродазолу (внутрішньошлункове введення дозою 15 мг/кг) вивчали на Sphygmomanometer S-2 (Німеччина). Реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС) і систолічний тиск (СТ). Також використову-



Вплив ацетилхоліну на антиноцицептивну активність піродазолу на моделі оцтовокислих «корчів»

Група дослідів	Кількість «корчів»		Інгібіція кількості «корчів», %
	$M_k \pm m, n=10$	$M_o \pm m, n=6$	
Ацетилхолін	17,8±2,0	9,5±1,3	-46,6*
Піродазол	23,9±2,3	8,3±2,6	-65,3**
Ацетилхолін + піродазол	17,8±2,0	5,8±2,4	-67,4*
Піродазол + ацетилхолін	17,8±2,0	6,0±2,8	-66,3*
Ареколін	23,5±1,7	16,2±2,3	-31,1*
Ареколін + піродазол	25,9±4,2	12,3±1,6	-52,5*
Піродазол + ареколін	25,9±4,2	6,2±1,8	-76,1***
Армін	25,0±2,6	15,8±3,0	-36,8*
Армін + піродазол	25,0±2,6	9,7±2,5	-61,2***
Піродазол + армін	25,0±2,6	15,5±2,8	-38,0*
Прозерин	21,2±1,6	12,2±2,7	-42,5**
Прозерин + піродазол	22,4±1,6	8,7±3,4	-61,2**
Піродазол + прозерин	22,4±1,6	8,2±1,8	-63,4*
Атропін	23,9±2,3	10,2±1,5	-57,3*
Атропін + піродазол	23,9±2,3	4,2±1,9	-82,4*
Піродазол + атропін	23,9±2,3	2,8±0,9	-88,3*
Платифілін	14,4±0,9	7,3±2,9	-49,4*
Платифілін + піродазол	24,6±2,0	8,0±1,8	-67,5**
Піродазол + платифілін	24,6±2,0	11,3±2,9	-54,1***

Примітки: 1. M_k — кількість «корчів» у тварин контрольної групи (введення розчинника).

2. M_o — кількість «корчів» у тварин дослідної групи.

3. * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.

4. ** — $P < 0,01$ порівняно з контролем.

5. *** — $P < 0,001$ порівняно з контролем.

вали метод фармакологічного аналізу, для чого піродазол вводили на фоні модуляторів холінергічної системи. Як модулятори використовували скополамін 2,7 мг/кг, атропін 100 мг/кг, армін 0,02 мг/кг підшкірно, ареколін 0,25 мг/кг, платифілін 1 мг/кг внутрішньом'язово, прозерин 0,05 мг/кг, пірензепін 30 мг/кг внутрішньошлунково. Статистичну обробку отриманих даних проводили за [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень представлені у табл. 1–3.

У табл. 1 наведено дані про вплив модуляторів холінергічної системи на антиноцицептивний ефект піродазолу. Ацетилхолін пригнічує кількість «корчів» на 46,6 %. Слід зазначити, що ацетилхолін є медіатором нервового збудження. У малих дозах він є фізіологічним передавачем нервового збудження, у великих дозах може спричинювати стійку деполяризацію у ділянці синапсів і блокувати передачу збудження. Введення ацетилхоліну у комбінаціях із піродазолом викликає однаковий процент пригнічення «корчів» порівняно з введенням одного піродазолу, що свідчить про відсутність його впливу на знеболювальний ефект піродазолу. Введення ареколіну на фоні анагетика призводить до підвищення антиноцицептивної дії піродазолу до 76,1 % до введення ареколіну та зниження до 52,5 % після його введення. Але ці дані невірогідно відрізняються, що не може свідчити про істотний вплив холіноміметика.

При введенні оборотного інгібітора холінергези, що проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) — прозерину, — не змінюється антиноцицептивний ефект піродазолу. При використанні необоротного інгібітора холінергези, що проникає через ГЕБ — арміну, — посилюються М- і Н-холіноміметичні ефекти. Проникаючи крізь

ГЕБ, армін значно інгібує ацетилхолінергезу ЦНС [11]. Введення арміну на фоні неопіоїдного анагетика знижує в 1,7 разу ефект піродазолу (див. табл. 1). При зниженні функціональної активності холінергічної системи за допомогою блокатора переважно М-холінергези атропіну відзначається статистично вірогідне підвищення ефекту піродазолу незалежно від комбінації в 1,4 разу (див. табл. 1). У даному

випадку спостерігається потенціювання дії обох засобів. Введення платифіліну знижує кількість «корчів» на 49,7 %, що пов'язано з його спазмолітичною (папавериноподібною дією) [10]. На фоні блокування М-холінергези платифіліном практично не змінюється анагетичний ефект піродазолу (див. табл. 1).

При вивченні ефективності піродазолу на моделі ацетилхолінових «корчів» через 30 хв

Таблиця 2

Аналгезуюча активність піродазолу на моделі вісцерального болю («корчі», викликані ацетилхоліном)

Група дослідів	Кількість «корчів»		Інгібіція кількості «корчів», %
	$M_k \pm m, n=10$	$M_o \pm m, n=6$	
Піродазол, через 30 хв	9,6±1,8	7,0± 0,9	-27,8
Піродазол, через 60 хв	9,6±1,8	3,2±1,5	-67,3*

Примітки: 1. M_k — кількість «корчів» у тварин контрольної групи (введення розчинника).

2. M_o — кількість «корчів» у тварин дослідної групи.

3. * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.



Таблиця 3

**Вплив холінолітиків і холіноміметиків
на систолічний тиск і частоту серцевих скорочень
у щурів при введенні піродазолу, %, n=6**

Препарат	Термін спостереження			
	1 год		2 год	
	ЧСС	СТ	ЧСС	СТ
Піродазол	+11,3*	-12,7*	+13,5*	-10,6
Ареколін + піродазол	+8,9	-11,7	+11,8*	-7,7
Піродазол + ареколін	+1,9	-4,0	+1,2	+8,0
Ареколін	-9,8	-7,6	-7,2	-4,0
Армін + піродазол	+4,5	+8,6	+0,2	+11,5
Піродазол + армін	-4,2	-5,4	+4,8	-0,3
Армін	-8,7	-2,3	-10,1*	+3,2
Прозерин + піродазол	-13,5	+14,5	-11,6	+18,7
Піродазол + прозерин	+4,3	+18,9*	-9,1	+26,5
Прозерин	-6,7	-5,2	-7,8	-9,2
Атропін + піродазол	+46,6*	+6,6	+49,1*	+6,0
Піродазол + атропін	+15,4*	+6,1	+21,1*	+3,3
Атропін	+29,8	1,1	+26,3	+4,4
Скополамін + піродазол	+46,8*	-6,9	+44,6*	+2,5
Піродазол + скополамін	+33,2*	+18,2*	+18,2*	+16,9*
Скополамін	+18,6	-2,3	+24,4	-3,8
Платифілін + піродазол	+14,5*	-0,6	-1,9	-1,1
Піродазол + платифілін	+5,1	+15,8*	-2,1	+15,8*
Платифілін	-6,7	-11,1	-5,4	-8,8
Пірензепін + піродазол	-0,2	+5,1	-3,4	+16,0
Піродазол + пірензепін	+1,6	+0,5	-1,3	+2,1
Пірензепін	+1,9	-2,6	-3,5	+2,8

Примітка. * — дані, що вірогідно відрізняються від вихідних значень ($P \leq 0,05$).

спостерігається зниження кількості «корчів» на 27,8 %, а через 60 хв — на 67,3 %. Динаміку зниження кількості «корчів» можна пояснити всмоктуванням піродазолу. Порівняння зниження кількості «корчів» піродазолом при введенні оцтової кислоти (див. табл. 1) дає можливість припустити відсутність моделювання ацетилхоліном антиноцицептивної дії піродазолу (див. табл. 2).

Одним із показників впливу на холінергічну систему є зміна стану серцево-судинної системи. Відомо, що піродазол викликає зниження тиску у щурів. При внутрішньошлунковому введенні піродазолу спостерігається зниження СТ на 12,7–9,9 % тривалістю до 3 год, яке супроводжується зростанням ЧСС до 11,3–13,5 % (див. табл. 3). Оскільки піродазол не

має ознак пригнічення простагландинів: відсутня протизапальна, антипірогенна, ульцерогенна дія, не впливає на систему зсідання крові, — нами було припущено його вплив на холінергічну та/або адренергічну систему. При вивченні впливу піродазолу на холінергічну систему було показано, що М-холіноміметик ареколін суттєво не впливає на показники СТ і ЧСС (див. табл. 3). На фоні необоротного інгібітора холінестерази арміну (комбінація армін + піродазол) невірогідно зростають як СТ, так і ЧСС, що можна пояснити стимуляцією арміном холінорецепторів симпатичних гангліїв і мозкової речовини надниркових залоз. При вивченні впливу на фармакологічну дію піродазолу іншого інгібітора холінестерази — прозерину (див. табл. 3), який не

проникає крізь ГЕБ, спостерігається значне, але невірогідне зниження значень ЧСС до 9,1 і 13,5 % та зростання СТ до 14,5–26,5 %, що також можна пояснити впливом препарату на симпатичні ганглії [6]. На фоні введення М-холіноблокаторів атропіну та скополаміну спостерігається зростання ЧСС до 49,1 і 44,6 % відповідно, причому СТ практично не змінюється, що можна пояснити М-та деякою мірою Н-холіноблокуючими ефектами використаних аналізаторів [6]. На фоні платифіліну, який у більшому ступені впливає на Н-холінорецептори, ніж атропін, та якому притаманна дія на судиноруховий центр, у комбінації (піродазол + платифілін) спостерігається зростання СТ на 15,8 %. При введенні піродазолу на фоні M_1 -холіноблокатора пірензепіну майже відсутні зміни порівняно з нормою.

Висновки

1. На моделі оцтовокислих й ацетилхолінових «корчів» не виявлено вірогідного впливу модуляторів холінергічної системи, що вивчалися, на антиноцицептивний ефект піродазолу.

2. Дані модулятори холінергічної системи не спричиняють вірогідних змін ЧСС і СТ, викликаних піродазолом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. — М.: Медицина, 1991. — 248 с.
2. Фармакологічний аналіз участі холінергічної системи в реалізації анальгезуючої дії парацетамолу та піродазолу при вісцеральному больовому синдромі / Т. А. Бухтіарова, В. С. Хоменко, О. Є. Ядловський [та ін.] // Ліки. — 2003. — № 3-4. — С. 78-82.
3. Зайцев А. А. Центральные адренорепозитивные средства как представители нового класса неопиатных анальгетиков / А. А. Зайцев // Фармакология и токсикология. — 1991. — № 1. — С. 4-8.
4. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики / Кай Бруне // Pharmaceuticum. — 1995. — № 1. — С. 5-7.



5. Каннер Р. Секреты лечения боли / Р. Каннер ; пер. с англ. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.

6. Прозоровский В. Б. Неантхолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных средств / В. Б. Прозоровский, Н. В. Саватеев. — Л. : Медицина, 1976. — 160 с.

7. Чурюканов В. В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях / В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 19-23.

8. Шатиркіна Т. В. Катехоламінергічні механізми знеболюючої дії неопіоїдних аналгетиків : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / Т. В. Шатиркіна ; Ін-т фармакології та токсикології АМН України. — 2002. — 20 с.

9. Decker M. W. The therapeutic potential of neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as novel analgesics / M. W. Decker, M. D. Meyer // Biochem. Pharmacol. — 1999. — Vol. 58, N 6. — P. 917-923.

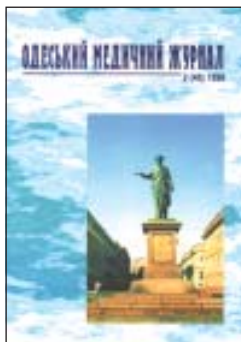
10. Goodman A. The pharmacological basis of Therapeutic / A. Goodman, L. Gilman. — 9th ed. — N. Y. :

McGraw-Hill, 1996. — Ch. 27. — P. 836-932.

11. A-85380 and epibatidine each interact with disparate spinal nicotinic receptor subtypes to achieve analgesia and nociception / M. Khan Imran, Stanislaus Shanaka, Zhang Limin [et al.] // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 2001. — Vol. 297, N 1. — P. 230-239.

12. Wood R. L. Animal models in analgesic testing / R. L. Wood // Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives ; eds. M. Kuhar, J. Pasternak. — N. Y. : Raven Press, 1941. — Vol. 42. — P. 74.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

