

Ю. І. ГУБСЬКИЙ (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>), чл.-кор. НАМН України,
д-р мед. наук, проф.,

Н. М. СЕРЕДИНСЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>), д-р мед. наук,

Т. А. БУХТІАРОВА (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>), чл.-кор. НАМН України,
д-р мед. наук,

Л. П. БАБЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДАЗЕПАМУ Й АМІТРИПТИЛІНУ ЗА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ЩУРІВ

Ключові слова: оксидативний стрес, антиоксидантні властивості, больовий синдром, гідазепам, амітриптилін

Yu. I. GUBSKIY (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),

N. M. SEREDYNSKA (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),

T. A. BUCHTIAROVA (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),

L. P. BABENKO (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF HIDAZEPAM AND AMITRIPTYLINE WITH PAIN SYNDROME OF RATS

Key words: oxidative stress, antioxidant properties, pain syndrome, gidazepam, amitriptyline

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 90% усіх патологічних станів супроводжується больовою реакцією. Фармакотерапія болю є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем.

Поширеність у клініці та резистентність під час лікування традиційними анальгетиками визначають проблему болю як актуальну для фундаментальної біомедичної науки, сучасної фармакології і практичної охорони здоров'я.

Сьогодні для системної фармакотерапії больового синдрому використовують препарати різних фармакотерапевтичних груп:

- неопіодні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби (ацетомінофен, метамізол, локноксікам, кетопрофен, кеторолак, диклофенак, індометацин, ібупрофен);
- опіодні анальгетики (трамадол, просидол, бупренорфін, фентаніл, морфін, омнопон);
- ад'ювантні препарати – трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти, бензодіазепіни, нейролептичні препарати, бісфосфонати, місцеві анестетики.

У світі постійно розробляють та впроваджують у клінічну практику нові ненаркотичні анальгезуючі засоби, а також комбіновані препарати на основі неопіодних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів, холінергічних агентів та ін. [1].

Найширше застосування за фармакотерапії больового синдрому мають нестероїдні протизапальні препарати [2]. Одним із шляхів посилення знеболювального ефекту є застосування ад'ювантних лікарських засобів. Ад'ювантна (допоміжна) терапія має дуже велике значення за лікування больового синдрому різного ступеня інтенсивності. Під ад'ювантною терапією розуміють додаткове використання лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, дія яких спрямована на посилення ефективності анальгетиків або на корекцію їхніх побічних ефектів.

Натепер існує навіть таке поняття як «коанальгетики» або ад'ювантні анальгетики, під яким розуміють гетерогенну групу лікарських засобів, які забезпечують

аналгезію у разі специфічних больових синдромів або нейтралізують побічну дію аналгетиків, що дає змогу підсилити їхній знеболювальний ефект. До розряду таких ад'ювантних лікарських препаратів відносять, наприклад, нейролептики (тизерцин, аміназин, галоперидол), транквілізатори (дормікум, рогіпнол, діазепам, гідазепам та ін.), антигістамінні засоби (димедрол, супрастин, тавегіл, піпольфен), антиоксиданти (водорозчинні та жиророзчинні) тощо. Комбіноване застосування власне знеболювальних препаратів та ад'ювантних засобів дає змогу уникнути невиправданого призначення сильнодіючих наркотичних засобів та не допустити можливих ускладнень і побічних ефектів [3].

Больові синдроми різного генезу часто спричинюють психоемоційні розлади, крім того, біль – не тільки симптом численних гострих та хронічних захворювань, але й складний психофізіологічний феномен, який залучає механізми регуляції та формування емоцій, моторні, гуморальні та гемодинамічні реакції [4]. Біль завжди суб'єктивний, окрім природи ушкоджуючого фактора та характеру ушкодження, і оцінка його визначається, як правило, психологічним станом людини. Вищезазначене обґрунтовує доцільність використання для корекції больового синдрому нейротропних засобів, зокрема транквілізаторів та антидепресантів [5].

Антиноцицептивні властивості антидепресантів, особливо в разі невропатичного та центрального болю, було виявлено після їх упровадження в психіатричну практику і доведені результатами низки сучасних контрольованих дослідів [5]. Застосування антидепресантів у комплексі з іншими знеболювальними фармацевтичними препаратами виявилось ефективним у плацебо-контрольованих дослідженнях у 50–75% хворих із хронічними больовими синдромами. При цьому найкращі результати відзначено у разі застосування амітриптиліну, кломіпраміну та іміпраміну, тобто препаратів зі змішаним механізмом дії, що є потужними інгібіторами реаптейку як серотоніну, так і норадреналіну [5].

Серед препаратів із групи транквілізаторів найбільшого застосування набули похідні бензодіазепіну (діазепам, гідазепам та ін.). Їх рекомендують для застосування на тлі аналгетиків у разі лікування синдрому хронічного болю з метою ослаблення явищ збудження, тривоги, мязової напруженості, як ефективні та безпечні снодійні засоби, хоча вони не мають власної вираженої аналгетичної активності [5].

Оксидативний стрес є невід'ємною складовою частиною розвитку багатьох патологічних станів, що передують каскаду патологічних біохімічних змін у разі розвитку больового синдрому. Перекисна модифікація біоструктур і функцій клітин, зумовлена активацією вільнорадикальних окиснювальних процесів, лежить в основі патогенезу значної кількості захворювань, різних за своєю етіологією [6].

Здатність фармакологічних препаратів, які мають антиоксидантні властивості, інгібувати вільнорадикальне перекисне окиснення, стабілізувати структуру і функції клітинних мембран і, тим самим, створювати оптимальні умови для збереження гомеостазу клітин і тканин, робить патогенетично обґрунтованим їх широке застосування у медичній практиці. Тому доцільним було дослідження впливу на стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за розвитку больового синдрому лікарських засобів, які застосовують під час знеболення як ад'ювантні.

Мета роботи – вивчення впливу гідазепаму й амітриптиліну за лікувально-профілактичного введення на інтенсивність процесів ліпопероксидації у сироватці, мембранах еритроцитів, гомогенаті спинного мозку щурів на тлі больового синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти здійснювали на нелінійних білих щурах обох статей масою (186,3 ± 1,2) г. Тварин утримували в лабораторному приміщенні у клітках на звичайному раціоні харчування за умов вільного доступу до їжі та води. Роботу ви-

конували відповідно до правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.).

Тварин рандомізовано за групами по 8 особин у кожній (по 4 кожної статі). Перша – інтактні щури; друга – тварини з індукованим больовим синдромом, який відтворювали підшкірним введенням у дорсальну поверхню стопи правої задньої лапи тварини 0,1 мл 2% водного розчину формаліну; третя група – тварини, яким за 0,5 год до моделювання больового синдрому перорально вводили гідазепам у дозі 0,02 мг/кг; четверта група – тварини, яким за 0,5 год до та через 4 год і 20 год після моделювання больового синдрому перорально вводили гідазепам у дозі 0,02 мг/кг; тваринам п'ятої групи за 0,5 год до та через 4 год і 20 год після введення формаліну перорально вводили амітриптилін у дозі 16 мг/кг. Досліджувані лікарські засоби застосовували в терапевтичних дозах, перерахованих для тварин.

Інтенсивність процесів ПОЛ у сироватці крові, мембранах еритроцитів та гомогенаті спинного мозку оцінювали за кількістю накопичених вторинних молекулярних продуктів, що утворюються внаслідок руйнування гідропероксидів поліненасичених жирних кислот – малонового діальдегіду (МДА) та інших низькомолекулярних діальдегідів за умов спонтанного (НК), а також індукованого аскорбатом (АЗП) ПОЛ за 2 год інкубації по реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [7] через 4 та 24 год після індукції больового синдрому.

Відразу після знеживлення тварин шляхом дислокації шийних хребців на тлі легкого ефірного наркозу у щурів забирали кров для отримання сироватки та еритроцитів. Спинний мозок обережно видаляли зі спинного каналу, зважували, переносили в ступку, подрібнювали ножицями, потім розтирали товкачем. Всі роботи виконували на льодяній бані. Далі готували 10 % гомогенат спинного мозку в трис-НСІ-буфері (рН 7,5) у скляному гомогенізаторі об'ємом 10 мл на льодяній бані. Гомогенат переносили в пробірку та центрифугували 20 хв за 3 000 об/хв із метою часткового очищення. Надосадову рідину відбирали та використовували для подальшого дослідження.

Концентрацію протеїну в гомогенаті визначали спектрофотометричним методом та розраховували за формулою Калькара [8]. Концентрацію протеїну в сироватці та відмитих еритроцитах визначали за Лоурі [9].

Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$) з використанням стандартного пакета Microsoft Excel. Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$ [10].

Результати дослідження та обговорення

Отримані дані свідчать, що у процесі розвитку больового синдрому у сироватці крові дослідних тварин відбувається збільшення вмісту продуктів ПОЛ уже через 4 год після введення флогогену, що свідчить про розвиток оксидативного стресу (табл. 1). На тлі гідазепаму розвиток цього процесу достовірно менш виражений (на 15% у неініційованому ПОЛ, на 11% у аскорбат-залежному), що може бути свідченням захисних, антиоксидантних властивостей препарату. Через 24 год після нанесення травми на тлі введеного гідазепаму кількість продуктів ПОЛ була нижчою, ніж у тварин з больовим синдромом (на 38% у АЗП-активованому середовищі, на 24% у неактивованому). За присутності у середовищі аскорбату кількість продуктів ПОЛ була нижчою, ніж у інтактних тварин (на 21%), що може бути підтвердженням антиоксидантних властивостей гідазепаму.

**Накопичення ТБК-активних продуктів у сироватці крові щурів за умов
больового синдрому на тлі гідазепаму та амітриптиліну**

Група тварин	Накопичення ТБК-активних продуктів, нмоль/мг білка за 2 год інкубації	
	НК	АЗП
Інтактні	144,83 ± 10,66	359,26 ± 10,74
Через 4 год після індукції болю		
Больовий синдром	192,01 ± 12,33*	405,22 ± 11,17*
Больовий синдром + гідазепам	162,84 ± 3,72 [#]	362,63 ± 14,41 [#]
Через 24 год після індукції болю		
Больовий синдром	177,66 ± 12,16	460,27 ± 15,05*
Больовий синдром + гідазепам	135,03 ± 6,23 [#]	283,36 ± 12,92*. [#]
Больовий синдром + амітриптилін	198,44 ± 17,65*	558,15 ± 16,08*. [#]

П р и м і т к а: * – $p < 0,05$ відносно значень у інтактних тварин; [#] – $p < 0,05$ відносно значень у тварин із больовим синдромом; $n = 8$.

У разі профілактично-лікувального застосування амітриптиліну через 24 год після моделювання больового синдрому вміст ТБК-активних продуктів залишався підвищеним відносно значень у тварин інтактною групи, та тварин з больовим синдромом. Результати досліджень щодо вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові свідчать про відсутність антиоксидантних властивостей у амітриптиліну (табл. 1).

У мембранах еритроцитів дослідних тварин відзначено більш повільну інтенсифікацію процесів ПОЛ після введення формаліну завдяки наявності компонентів власної антиоксидантної системи.

Через 24 год зафіксовано збільшення кількості ТБК-активних продуктів в АЗП-активованому середовищі – на 28%, але за профілактично-лікувального введення гідазепаму активації процесів ПОЛ навіть через 24 год не відбувалося. Кількість продуктів ліпопереокиснення в АЗП-активованому середовищі була нижчою на 27% відносно значень у нелікованих тварин. Результати дослідження інтенсивності ПОЛ у мембранах еритроцитів також засвідчують захисні антиоксидантні властивості гідазепаму, що проявилися на тлі больового синдрому (табл. 2).

Амітриптилін за профілактично-лікувального застосування через 24 год після введення формаліну не нормалізував вміст продуктів ПОЛ в еритроцитах цієї групи тварин і він залишився на рівні, вищому за значення у групі інтактних тварин майже на 35% (у середовищі з аскорбатом). Відсутність антиоксидантних властивостей амітриптиліну підтверджено у дослідях на мембранах еритроцитів (табл. 2).

**Накопичення ТБК-активних продуктів у мембранах еритроцитів щурів за
умов больового синдрому на тлі застосування гідазепаму та амітриптиліну**

Група тварин	Накопичення ТБК-активних продуктів, нмоль/мг білка за 2 год інкубації	
	НК	АЗП
Інтактні	398,74 ± 29,29	1223,95 ± 101,13
Через 4 год після індукції болю		
Больовий синдром	397,63 ± 21,82	1078,35 ± 37,15
Больовий синдром + гідазепам	418,96 ± 22,62	1155,56 ± 41,80
Через 24 год після індукції болю		
Больовий синдром	386,52 ± 81,16	1562,13 ± 109,53*
Больовий синдром + гідазепам	336,73 ± 41,66	1146,75 ± 66,21 [#]
Больовий синдром + амітриптилін	480,58 ± 39,52	1656,40 ± 161,69*

П р и м і т к а: * – $p < 0,05$ відносно значень у інтактних тварин; [#] – $p < 0,05$ відносно значень у тварин із больовим синдромом; $n = 8$.

У гомогенаті спинного мозку щурів виявили виражену активацію процесів ліпопероксидації також через 24 год після нанесення хімічної травми (табл. 3). Рівень спонтанного ПОЛ збільшився на 25% відносно інтактних показників, кількість продуктів ліпопереокиснення за присутності аскорбату зросла на 29%. Профілактично-лікувальне введення гідазепаму попереджало розвиток оксидативного стресу у гомогенаті спинного мозку. Рівень спонтанного ПОЛ за умов больового синдрому на тлі гідазепаму був нижчим відносно значень у нелікованих тварин на 42%, а також відносно значень у інтактних тварин на 28%. Кількість утворених продуктів ліпопереокиснення у середовищі з аскорбатом за умов больового синдрому на тлі гідазепаму була нижчою на 48% відносно значень у нелікованих тварин та нижчою на 32% відносно значень у інтактних. Таким чином, антиоксидантні властивості гідазепаму виявлено за дослідження процесів ПОЛ у гомогенаті спинного мозку.

Т а б л и ц я 3

Накопичення ТБК-активних продуктів у гомогенаті спинного мозку щурів за умов больового синдрому на тлі застосування гідазепаму та амітриптиліну

Група тварин	Накопичення ТБК-активних продуктів, нмоль/мг білка за 2 год інкубації	
	НК	АЗП
Інтактні	1349,72 ± 93,81	1892,04 ± 112,00
Через 4 год після індукції болю		
Больовий синдром	917,79 ± 9,70	1755,12 ± 202,31
Больовий синдром + гідазепам	918,85 ± 146,86	1829,39 ± 39,54
Через 24 год після індукції болю		
Больовий синдром	1688,41 ± 115,56*	2440,04 ± 164,99*
Больовий синдром + гідазепам	976,25 ± 90,42*.#	1274,53 ± 144,33*.#
Больовий синдром + амітриптилін	1472,81 ± 118,29	2197,52 ± 161,56

П р и м і т к а: * – $p < 0,05$ відносно значень у інтактних тварин; # – $p < 0,05$ відносно значень у тварин із больовим синдромом; $n = 8$.

За умов профілактично-лікувального застосування амітриптиліну зниження інтенсивності процесів ліпопероксидації у гомогенаті спинного мозку щурів відносно значень у нелікованих тварин не відзначено (табл. 3).

В и с н о в к и

1. Больовий синдром, індукований підшкірним введенням формаліну, супроводжується активацією процесів ліпопероксидації у сироватці крові, мембранах еритроцитів та гомогенаті спинного мозку щурів.

2. Профілактично-лікувальне введення гідазепаму упереджує розвиток оксидативного стресу, про що свідчить зниження інтенсивності ПОЛ у сироватці крові, мембранах еритроцитів та гомогенаті спинного мозку.

3. Амітриптиліну не притаманна антиоксидантна дія на тлі больового синдрому.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. Якупов Э. З., Якупова С. П., Муслимова Е. А. Мультивекторный характер купирования острой и хронической боли и необходимость использования копинг-стратегий ее преодоления // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511298-103>

2. Пилипович А. А., Данилов А. В. Дифференцированный подход к терапии боли: роль нестероидных противовоспалительных препаратов // РМЖ. – 2013. – Т. 1. – С. 18–21.

3. Имамединова Г. Р., Чичасова Н. В., Иголкина Е. В. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 59–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2370>

4. Крупаткин А. И., Кулешов А. А., Соколова Т. В., Господ А. О. Патопсихологические аспекты болевых синдромов в нижней части спины // Журн. неврологии и психиатрии. – 2017. – № 4. – С. 102–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741102-106>

5. Турбина Л. Г., Гордеев С. А., Зусьман А. А. Применение антидепрессантов разных фармакологических групп в комплексной терапии болевой формы диабетической полинейропатии // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 67–73. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6088>
6. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications // Ukr. Biochem. J. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 11–18. <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
7. Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Бєленічев І. Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro*: метод. рекомендації. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с
8. Барковский Е. В., Бокуть С. Б., Бородинский А. Н. та ін. Современные проблемы биохимии. Методы исследований / Под ред. проф. А. А. Чиркина. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – С. 72–75.
9. Губський Ю. І., Бухтіарова Т. А., Горюшко Г. Г. та ін. Вивчення біохімічних та структурно-динамічних параметрів мембран еритроцитів за умов гострого болювого синдрому та дії кеторолаку і α -токоферолу ацетату // Мед. хімія. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 5–11.
10. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2 изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

References

1. Yakupov E. Z., Yakupova S. P., Muslimova E. A. Multivektornyj harakter kupirovaniya ostroj i hronicheskoy boli i neobhodimost ispolzovaniya koping-strategij ee preodoleniya // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511298-103>
2. Pilipovich A. A., Danilov A. B. Differencirovannyj podhod k terapii boli: rol nesteroidnyh protivovospalitelnyh preparatov // RMZh. – 2013. – Т. 1. – С. 18–21.
3. Imametdinova G. R., Chichasova N. V., Igolkina E. V. Podhody k lecheniyu boli s uchetom mehanizmov ee razvitiya // Sovremennaya revmatologiya. – 2013. – № 1. – С. 59–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2370>
4. Krupatkin A. I., Kuleshov A. A., Sokolova T. V., Gospod A. O. Patopsihologicheskie aspekty bolevykh sindromov v nizhnej chasti spiny // Zhurn. nevrologii i psihiatrii. – 2017. – № 4. – С. 102–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741102-106>
5. Турбина Л. Г., Гордеев С. А., Зусьман А. А. Применение антидепрессантов разных фармакологических групп в комплексной терапии болевой формы диабетической полинейропатии // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 67–73. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6088>
6. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications // Ukr. Biochem. J. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 11–18. <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
7. Gubskij Yu. I., Dunayev V. V., Byelenichev I. F. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro*: метод. рекомендації. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с
8. Barkovskij E. V., Bokut S. B., Borodinskij A. N. та ін. Sovremennye problemy biokhimii. Metody issledovanij / Pod red. prof. A. A. Chirkina. – Минск: Vyshshejshaya shkola, 2013. – С. 72–75.
9. Gubskij Yu. I., Buhtiarova T. A., Goryushko G. G. та ін. Vivchennya biohimichnih ta strukturno-dinamichnih parametriv membran eritrocitiv za umov gostrogo bolovogo sindromu ta diyi ketorolaku i α -tokoferolu acetatu // Med. himiya. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 5–11.
10. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem Excel. 2 izd., pererab. i dop. – К.: Morion, 2001. – 408 s.

Надійшла до редакції 30 травня 2019 р.
Прийнято до друку 24 червня 2019 р.

Ю. І. Губський (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),
Н. М. Серединська (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),
Т. А. Бухтіарова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),
Л. П. Бабенко (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДАЗЕПАМУ Й АМІТРИПТИЛІНУ ЗА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ЩУРІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: оксидативний стрес, антиоксидантні властивості, болювий синдром, гідазепам, амітриптилін

А Н О Т А Ц І Я

Перекисна модифікація біоструктур і функцій клітин, зумовлена активацією вільнорадикальних окиснювальних процесів, лежить в основі патогенеза значної кількості захворювань, різних за своєю етіологією, зокрема за болювого синдрому.

Вивчення впливу на стан перекисного окиснення ліпідів за розвитку болювого синдрому лікарських засобів, які застосовують під час знеболення як ад'ювантні, зумовлено тим, що фармакологічні препарати, що мають антиоксидантні властивості, здатні інгібувати вільнорадикальне перекисне окиснення, стабілізувати структуру і функції клітинних мембран і створювати оптимальні умови для збереження гомеостазу клітин і тканин.

Больові синдроми різного генезу часто спричинюють психоемоційні розлади, що обґрунтовує доцільність застосування психотропних засобів як ад'ювантних препаратів. Ефективність антидепресантів та транквілізаторів під час лікування хворих з больовим синдромом з метою ослаблення явищ збудження, тривоги, мязової напруженості, як ефективні та безпечні снодійні засоби доведено у плацебо-контрольованих дослідженнях.

Мета роботи – вивчення впливу гідазепаму й амітриптиліну за лікувально-профілактичного введення на інтенсивність процесів ліпопероксидації у сироватці, мембранах еритроцитів, гомогенаті спинного мозку шурів на тлі больового синдрому.

Результати дослідження свідчать, що больовий синдром, індукований підшкірним введенням у дорсальну поверхню стопи правої задньої лапи тварини 0,1 мл 2% водного розчину формаліну, супроводжується виникненням оксидативного стресу – у сироватці крові, мембранах еритроцитів, гомогенаті спинного мозку збільшується вміст ТБК-активних продуктів ліпопероксидації. Профілактично-лікувальне введення гідазепаму перорально у дозі 0,02 мг/кг маси тіла тварин упереджувало розвиток оксидативного стресу у досліджених біологічних субстанціях, захищаючи їх тим самим від ушкоджень та зменшуючи інтенсивність розвитку патологічного процесу. Пероральне профілактично-лікувальне введення амітриптиліну у дозі 16 мг/кг маси тварин не чинить впливу на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів.

Одержані результати дають можливість рекомендувати оптимізувати схеми лікування больового синдрому та підвищити ефективність фармакотерапії болю за рахунок комбінованого застосування ненаркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів з психотропними препаратами, яким притаманна антиоксидантна дія.

Ю. И. Губский (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),
Н. Н. Серединская (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),
Т. А. Бухтиярова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),
Л. П. Бабенко (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

*ГУ «Институт фармакологии и токсикологии Национальной академии медицинских наук Украины»,
г. Киев*

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ГИДАЗЕПАМА И АМИТРИПТИЛИНА ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У КРЫС

Ключевые слова: оксидативный стресс, антиоксидантные свойства, болевой синдром, гидазепам, амитриптилин

АННОТАЦИЯ

Перекисная модификация биоструктур и функций клеток, обусловленная активацией свободнорадикальных окислительных процессов, лежит в основе патогенеза значительного числа заболеваний, различных по своей этиологии, в том числе болевого синдрома.

Изучение влияния на состояние перекисного окисления липидов при болевом синдроме лекарственных средств, применяемых при обезболивании в качестве адьювантов, обусловлено тем, что фармакологические препараты, имеющих антиоксидантные свойства, способны ингибировать свободнорадикальное перекисное окисление, стабилизировать структуру и функции клеточных мембран и, тем самым, создавать оптимальные условия для сохранения гомеостаза клеток и тканей.

Болевые синдромы различного генеза часто вызывают психоэмоциональные нарушения, это обосновывает целесообразность применения психотропных средств в качестве адьювантов. Эффективность антидепрессантов и транквилизаторов при лечении пациентов с болевым синдромом с целью ослабления явлений возбуждения, тревоги, мышечного напряжения, как эффективные та безопасные снотворные средства доказана в плацебо-контролируемых исследованиях.

Цель работы – изучение влияния гидазепаму и амитриптилина при лечебно-профилактическом введении на интенсивность процессов липопероксидации в сыворотке, мембранах эритроцитов, гомогенате спинного мозку крыс в случае развития болевого синдрома.

Результаты исследования свидетельствуют, что болевой синдром, индуцированный подкожным введением в дорсальную поверхность стопы правой задней лапы животных 0,1 мл 2% водного раствора формалина, сопровождается возникновением оксидативного стресса – в сыворотке крови, мембранах эритроцитов, гомогенате спинного мозга возрастает содержание ТБК-активных продуктов липоперекисления. Лечебно-профилактическое пероральное введение гидазепаму в дозе 0,02 мг/кг массы тела животного предупреждало развитие оксидативного стресса в исследованных биологических субстанциях, защищая их тем самым от повреждений и уменьшая интенсивность развития патологического процесса. Пероральное лечебно-профилактическое введение амитриптилина в дозе 16 мг/кг массы не оказывает влияния на интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

Полученные результаты дают возможность рекомендовать оптимизировать схемы лечения болевого синдрома и увеличить эффективность фармакотерапии боли за счет комбинированного применения ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств с психотропными препаратами, оказывающими антиоксидантное действие.

Yu. I. Gubskiy (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),
N. M. Seredynska (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),
T. A. Buchtiarova (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),
L. P. Babenko (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
ANTIOXIDANT PROPERTIES OF HIDAZEPAM AND AMITRIPTYLINE WITH PAIN SYNDROME OF RATS

Key words: oxidative stress, antioxidant properties, pain syndrome, gidazepam, amitriptyline

ABSTRACT

Peroxide modification of cell biostructures and functions due to the activation of free radical oxidative processes underlies the pathogenesis of a significant number of diseases different in its etiology. The ability of pharmacological drugs which have antioxidant properties inhibit free radical peroxide oxidation and stabilize the structure and function of cell membranes and thus create optimal conditions for the preservation of homeostasis of cells and tissues. It makes pathogenetically grounded their widespread using in medical practice. Therefore, it was expedient to study the effect on the state of lipid peroxidation in the case of the development of the pain syndrome of drugs which are used during anesthesia as an adjuvant.

For the study, drugs from the group of psychotropic drugs were selected as adjuvants. This is due to that pain syndromes of the different origin often cause psycho-emotional disorders. In addition, pain is not only a symptom of many acute and chronic diseases but also a complex psycho-physiological phenomenon which involves the mechanisms of the regulation and the formation of emotions and motor, humoral and hemodynamic reactions.

The use of antidepressants in combination with other analgesics pharmaceuticals proved to be effective in placebo-controlled trials in the patients with the chronic pain syndrome. Among the drugs from the group of tranquilizers the greatest application in our time have been acquired derivatives of benzodiazepine. They are recommended for use on the background of analgesics in the case of the treatment of chronic pain syndrome in order to reduce effects of the excitement, anxiety, muscle tension, as effective and safe sleeping pills.

So the purpose of the work is to study the effects of hidazepam and amitriptyline with the prophylactic and therapeutic administration on the intensity of the processes of the lipid peroxidation in serum, erythrocyte membranes, homogenate of rat spinal cord in case of the development of pain syndrome.

The results of the research indicate that the development of pain syndrome caused by subcutaneous administration in the dorsal surface of the foot of the right posterior paw of the animal 0,1 ml 2% aqueous solution of formalin is accompanied by the appearance of oxidative stress in the experimental animals. In blood serum, erythrocyte membranes, spinal cord homogenates, the content of TBC-active products of the lipid peroxidation increases. Prophylactic-therapeutic administration of hidazepam per os in a dose 0,02 mg/kg of the body weight of animals prevents the development of oxidative stress in the investigated biological substances thus protecting them from damage and reducing the intensity of the pathological process. Prophylactic and therapeutic administration of amitriptyline per os in a dose 16 mg/kg of the animals weight does not affect the intensity of the lipid peroxidation processes. The obtained results allow to optimize the treatment regimens due to the combined using of the non-narcotic analgesics and the non-steroidal anti-inflammatory drugs with the adjuvant anti-oxidant drugs from the group of the psychotropic medicines.

Електронна адреса для листування з авторами: toximag@ukr.net

(Бабенко Л. П.)