

УДК 615.212.3/213-092.4:616-071.4:616.853

**В.І. Опришко**

**ЗМІНА ВНУТРІШНЬОЦЕНТРАЛЬНИХ  
ВЗАЄМВІДНОСИН МІЖ СТРУКТУРАМИ  
МОЗКУ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ НАТРІЮ  
ВАЛЬПРОАТУ З АНАЛЬГЕТИКАМИ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоєкономіки  
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)

**Ключові слова:** натрію  
вальпроат, анальгетики,  
структури мозку, вплив  
**Key words:** natrium valproate,  
analgetics, brai structures, impact

**Резюме.** Автором в статті розглянуті питання взаємодії протисудорожних засобів (натрію вальпроат) і анальгетиків на нейрофізіологічному рівні. Обнаружено, що зниження активності (порог збудливості підвищується) РФ і кори більших півкуль під впливом анальгетиків з проконвульсантним компонентом діяльності в умовах епілептичної активності зменшує депримируюче вплив РФ на ДГ і ДММ, що може лежати в основі редукції протисудорожного дії антиконвульсантів (розвиток фармакодинамічного антагонізму між препаратами).

**Summary.** The author of the article considered the interaction between anticonvulsants (natrium valproate) and analgesics on the neurophysiological level. It was found that the decrease in activity (excitability threshold increases) of RF and the cerebral cortex under the influence of analgesics with pro-convulsive component of action in epileptic activity reduces depressing influence of Rfon DH on DMI; this may be the basis of reduction of the anti-seizure action of anticonvulsants (development of pharmacodynamic antagonism between the drugs).

Якщо взяти до уваги, що біль різного походження, по-перше, це найбільш частий синдром, який є ознакою основного захворювання, і, по-друге, цей синдром може бути коморбідним з іншими патологічними станами нервової системи, зокрема епілепсією [12, 14]. У цьому випадку виникає питання про фармакодинамічну взаємодію анальгетичних і протиепілептичних засобів [3].

Така постановка проблеми виправдана тим, що, незважаючи на морфологічну відмінність структур мозку, які є мішенями для протисудомних і анальгетичних препаратів, ключову роль відіграють інтрацентральні взаємовідносини між утвореннями мозку [11, 13]. Функціональні зміни цієї взаємодії під впливом анальгетичних і антиепілептичних засобів можуть виявлятися в кінцевому фармакологічному ефекті при поєднаному введенні вказаних груп нейротропних препаратів.

Певний інтрацентральний зв'язок системи ноци- та антиноцицепції і конвульсантної активності призводить до модифікації больової перцепції і підвищення порогу болю [10, 11, 13], що може відображатися на фармакологічних властивостях анальгетиків в умовах підвищеної судомної готовності мозку.

Матеріали та методи досліджень

Фармакологічний аналіз дії знеболюючих засобів в умовах підвищеної судомної готовності мозку передбачував проведення досліджень як на рівні цілого організму, так і з урахуванням функціональної організації структур головного мозку (характер інтрацентральних взаємовідносин мозкових утворень) та їх функціонального стану (збудливість). Дія анальгетиків (кеторолак (10 мг/кг), целекоксиб (50 мг/кг), парекоксиб (1 мг/кг), бензофуорокаїн (10 мг/кг)) та протисудомних засобів (вальпроат натрію (80 мг/кг)) вивчалася на 10 безпородних кролях обох статей, масою 2,5-3 кг, з хронічно імплантованими в структури головного мозку (фронтальна кора (ФК), дорзальний гіпокамп (ДГ), дорзомедіальний мигдалик (ДММ), ретикулярна формація (РФ)) біполярними ніхромовими електродами (діаметр 100 мікрон) у скляній ізоляції [2, 5, 9]. Введення електродів проводили в умовах нейролептанальгезії. Вибір мозкових утворень для нейрофізіологічних досліджень був продиктований участю їх в організації і реалізації процесів болю та судом [3, 4, 6].

Дослідження починались через 3-4 тижні після операції, в умовах вільної поведінки тварин. Для стимуляції обраних структур використовували 2-канальний генератор прямокутних імпульсів ЕСТ-12. У момент стимуляції і в період прояву викликаної біоелектричної активності структур, що вивчалися, проводився запис на електроенцефалографічному комплексі "NeuroCom" (Україна) за допомогою програмного забезпечення "NeuroCom standart". Рівень збудливості структур мозку вивчали за співвідношенням компонентів поведінкових реакцій при пороговій електростимуляції структур та зміни біоелектричної активності. Інтрацентральні відносини вивчали за зміною порогу збудливості однієї структури після попереднього підпорогового (сила току на 15-20 % нижче порогової) подразнення іншої протягом 10 с. [2, 9].

Дослідження анальгетиків, вальпроату та їх комбінацій проводилися у кролів з нормально функціонуючою ЦНС та у тварин з підвищеною

судомною готовністю мозку (модель «розгойдування» гіпокампу).

Тварини знаходилися на стандартному раціоні та в стандартних умовах віварію, відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усі досліди проводилися відповідно до методик і вимог ДЕЦ МОЗ України [7, 8] та до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одноразова ін'єкція натрію вальпроату (80 мг/кг) з парацетамолом (300 мг/кг) (В+парацетамол) спричиняла зниження збудливості РФ (-42%;  $p<0,05$ ) у інтактних тварин (табл. 1). Ця комбінація препаратів підвищувала депримуєчу дію РФ на ДГ в 1,87 разу ( $p<0,05$ ), але зменшувала пригнічення дорзальним гіпокампом неокортекса (в 2,5 разу;  $p<0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 1

#### Вплив комбінацій вальпроату з анальгетиками на рівень збудливості структур головного мозку у кроликів ( $M \pm m$ )

Умови експерименту	Доза мг/кг, в/м	Збудливість мозкових утворень (мкА) у інтактних тварин				Збудливість мозкових утворень (мкА) у судомних тварин			
		РФ	ФК	ДГ	ДММ	РФ	ФК	ДГ	ДММ
Вихідний стан		70,00 7,07	269,17 8,57	99,17 7,46	189,17 12,02	51,67 4,88	231,67 10,95	78,33 3,71	146,67 6,49
В + Кеторолак	80 + 10	37,50* 4,79	277,50 10,55	105,00 8,47	180,83 11,79	35,83*+ 3,52	224,17 15,02	90,83*+ 3,27	131,67 8,03
Вихідний стан		67,50 3,06	238,33 8,23	98,33 2,40	203,33 2,56	57,50 2,09	230,00 5,00	99,17 2,50	168,33 2,40
В + Парацетамол	80 + 300	39,17* 2,00	230,83 7,23	92,50 2,81	175,00 2,89	36,67* 2,47	195,83*+ 4,17	60,83*+ 2,38	121,67*+ 3,80
Вихідний стан		67,50 3,79	263,33 7,83	88,33 5,31	179,17 8,07	57,50 3,79	235,00 9,31	72,50 3,06	165,83 11,43
В + Парексиксид	80 + 1	39,17* 3,00	225,83* 10,28	79,17 5,97	157,50 10,86	39,17*+ 2,39	299,17*+ 11,50	50,00* 5,00	108,33* 9,01
Вихідний стан		64,17 5,97	263,33 10,17	86,67 5,16	93,33 5,24	60,83 4,36	246,67 8,81	75,83 5,59	143,33 11,05
В + Бензофуракаїн	80 + 10	42,50* 5,99	304,17* 12,25	93,33 6,81	80,83 5,52	42,50* 5,99	304,17* 12,97	98,33* 6,99	102,50* 7,80
Вихідний стан		65,83 5,59	249,17 13,97	95,00 6,52	189,17 8,34	57,50 4,40	233,33 10,06	68,33 3,52	155,83 5,18
Вальпроат	80	45,83* 5,39	274,17 18,68	90,00 7,53	165,83 11,21	41,67* 4,41	275,83* 13,32	54,17* 3,00	120,83* 5,69

Примітки: 1. \* -  $p<0,05$  – відмінності вірогідні по відношенню до вихідного стану; 2. + -  $p<0,05$  - відмінності вірогідні порівняно з інтактними тваринами; 3. В – вальпроат.

За умов підвищеної судомної готовності мозку В+парацетамол (80 мг/кг + 300 мг/кг) пригнічував РФ (-36,2%;  $p < 0,05$ ), ФК (-14,9%;  $p < 0,05$ ), ДГ (-38,7%;  $p < 0,05$ ) та ДММ (-27,7%;  $p < 0,05$ ) (табл. 1). При цьому депримуєча дія РФ на ДГ і ДММ вірогідно посилювалась у 2,44 рази і 2,2 рази відповідно, а гальмівний вплив ДГ на ФК послаблювалась в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Внутрішньом'язове застосування натрію вальпроату (80 мг/кг) з парексисом (1 мг/кг) (В + парексис) інтактним кроликам супроводжувалося змінами з боку РФ і ФК, активність яких знижувалася на 42% ( $p < 0,05$ ) та 14,2% ( $p < 0,05$ ) відповідно (табл. 1). При цьому спостерігалось посилення депримуєчого впливу РФ на ДГ (у 2,1 рази;  $p < 0,05$ ) і ДММ (у 3,09 рази;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив комбінацій вальпроату з ненаркотичними анальгетиками на характер інтрацентральних взаємовідносин структур головного мозку судомних кроликів (М ± m)**

Структури	Доза мг/кг, в/м	Кондиціонуюче подразнення	Збудливість мозкових структур при попередньому подразненні РФ або ДГ (мкА)			
			РФ			ДГ
			ФК	ДГ	ДММ	ФК
Вихідний стан		До	236,66 ± 7,66	71,66 ± 2,56	156,66 ± 8,21	239,16 ± 9,55
		Після	270,83 ± 11,54	55,83 ± 4,36*	121,66 ± 6,91*	188,33 ± 11,0*
В + Кеторолак	80 + 10	До	230,83 ± 3,88	72,50 ± 3,79	150,83 ± 9,80	241,66 ± 7,88
		Після	269,16 ± 4,36*	62,50 ± 4,60	131,66 ± 9,36	124,16 ± 9,43*+
Вихідний стан		До	227,50 ± 4,76	70,83 ± 2,26	149,16 ± 7,34	236,66 ± 2,91
		Після	253,33 ± 10,21	57,50 ± 3,35*	126,66 ± 5,57	194,16 ± 8,10*
В + Парацетамол	80 + 300	До	231,66 ± 4,61	61,66 ± 2,15	155,80 ± 5,83	231,66 ± 5,69
		Після	239,16 ± 6,37	33,33 ± 3,80*+	104,16 ± 6,75*+	215,00 ± 6,05+
Вихідний стан		До	240,83 ± 8,63	71,66 ± 2,56	154,16 ± 6,88	241,66 ± 5,61
		Після	258,33 ± 8,81	60,00 ± 3,87*	125,83 ± 8,10*	195,00 ± 7,07*
В + Парексис	80 + 1	До	239,16 ± 6,28	70,83 ± 2,49	151,66 ± 5,18	242,50 ± 5,57
		Після	273,33 ± 10,05	48,33 ± 2,47*	69,16 ± 4,36*+	227,50 ± 4,95+
Вихідний стан		До	240,83 ± 4,95	74,16 ± 4,29	161,66 ± 4,61	237,50 ± 7,70
		Після	253,33 ± 7,49	58,33 ± 4,21*	118,33 ± 9,63*	177,50 ± 8,03*
В + Бензофуракаїн	80 + 10	До	241,66 ± 5,88	75,00 ± 4,28	163,33 ± 5,56	238,33 ± 7,39
		Після	266,66 ± 8,72	47,50 ± 4,78*+	103,33 ± 6,41*+	203,33 ± 8,23*+

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  – вірогідні відмінності по відношенню до рівня збудливості до нанесення кондиціонуючого подразнення; 2. + -  $p < 0,05$  - різниця достовірна порівняно з вихідним станом; 3. В – вальпроат.

У кроликів, у яких була сформована модель «розгойдування гіпокампу», В+парексис (80 мг/кг + 1 мг/кг) пригнічував РФ (-31,9%;  $p < 0,05$ ), ДГ (-31%;  $p < 0,05$ ) та ДММ (-34,7%;  $p < 0,05$ ), але активував ФК (+27,3%;  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Така комбінація призводила до підвищення гальмівного контролю РФ над ДГ та ДММ (в 1,95 і 2,96 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно) та зменшувала інгібування неокортекса гіпокампом (у 3,12 рази;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

На фоні дії натрію вальпроату (80 мг/кг) з бензофуракаїном (10 мг/кг) (В+бензофуракаїн) у інтактних тварин відзначалося зниження функціональної активності РФ (-30,4%;  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Інтрацентральні взаємовідносини між струк-

турами після застосування комбінації суттєво не змінювалися (табл. 2).

У інтактних тварин одночасне введення натрію вальпроату (80 мг/кг) з кеторолаком (10 мг/кг) (В+кеторолак) призводило до вираженого пригнічення РФ (-46,4;  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Інтрацентральні взаємовідносини характеризувалися ослабленням депримуєчої дії РФ на ДГ в 1,28 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У тварин з підвищеною судомною готовністю мозку В+кеторолак (80 мг/кг + 10 мг/кг) так само знижував збудливість РФ, але в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) слабкіше, ніж у інтактних тварин, а також викликав активацію ДГ (+16%;  $p < 0,05$ ) (табл. 1). При

цьому ДГ посилював депримуєчий контроль над ФК в 2,29 разу ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

### ВИСНОВКИ

1. На тлі підвищеної судомної готовності мозку в умовах застосування анальгетиків і протисудомних засобів спостерігається перебудова внутрішньоцентральних реципрокних взаємовідносин поміж утвореннями головного мозку (мигдалик, гіпокамп, ретикулярна формація, неокортекс).

2. Досліджені комбінації анальгетиків відрізняються за впливом на збудливість мозкових утворень. Кеторолак, який провокує судоми, посилює пригнічувальну дію протисудомного засо-

бу на РФ, однак зменшує депримуєчий ефект по відношенню до амігдало-гіпокампального комплексу (ДГ). На фоні застосування цієї комбінації підвищується депримуєчий ефект ДГ відносно ФК.

3. Анальгетики, які знижують підвищену судомну готовність мозку, діють як синергісти антиконвульсанта по відношенню до зміни збудливості структур мозку: зменшують активність РФ, ДГ та ДММ і посилюють депримуєчий контроль РФ відносно ДГ і ДММ. Формування підвищеної судомної готовності мозку призводить до ослаблення гальмівного впливу цих комбінацій на РФ і неокортекс.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биалер М. Взаимодействие лекарственных препаратов при лечении эпилепсии / М. Биалер // Неврология и психиатрия. — 2005. — № 9. — С. 59-65.

2. Бородкин Ю.С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутрицентральной регуляции и отношения между ними: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакология» / Ю.С. Бородкин. — Л., 1967. — 38 с.

3. Вальдман А.В. Центральные механизмы боли / А.В. Вальдман, Ю.Д. Игнатов. — Л.: Наука, 1976. — 190 с.

4. Гусельников В.И. Электрофизиология головного мозга / В.И. Гусельникова. — М.: Высшая школа, 1976. — 420 с.

5. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография / Л.Б. Иванов — М.: АОЗТ „Антидор”, 2000. — 256 с.

6. Крауз В.А. Взаимоотношения между вентральным и дорсальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти / В.А. Крауз // Журнал высш. нервной деятельности. — 1974. — № 1. — С. 33-41.

7. Науково - практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / О.В. Стефанов. — К.: Авіцена, 2002. — 527 с.

9. Ярош А. К. Нейрофармакологический анализ функционирования ЦНС в динамике послеоперационного состояния и экспериментальное обоснование его коррекции: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец.14.03.05.«Фармакология»/ А.К. Ярош. — К., 1991. — 34 с.

10. Celecoxib does not induce convulsions nor does it affect GABAA receptor binding activity in the presence of new quinolones in mice / T. Yoshino, M. Noguchi, H. Okutsu [et al.] // Eur. J. Pharmacology. — 2005. — Vol. 507, N 1—3. — P. 69-76.

11. Central Poststroke Pain: A Review of Pathophysiology and Treatment / B. Kumar, J. Kalita, G. Kumar [et al.] // Anesth Analg. — 2009. — Vol. 108. — P. 1645-1657.

12. Pain and depression in gynecology patients / E.L. Poleshuck, M.J. Bair, K. Kroenke [et al.] // Psychosomatics. — 2009. — Vol. 50, N 3. — P.270-276.

13. Schafik N. Anticonvulsant action of celecoxib (alone and in combination with sub-threshold dose of phenytoin) in electroshock induced convulsion / N. Schafik, S. Malchotra, P. Pandhi // Exp. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 25, N 2. — P. 87-90.

14. The Indiana Cancer Pain and Depression (INCPAD) trial design of a telecare management intervention for cancer - related symptoms and baseline characteristics of study participants / K. Kroenke, D. Theobald, K. Norton [et al.] // Gen. Hosp. Psychiatry. — 2009. — Vol. 31, N 3. — P. 240-253.

