

ВПЛИВ НОВИХ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ, ОЛОВА ТА МАГНІЮ НА ГОСТРУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНУ СУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

Надійшла 27.05.14

Тестування нейротропних ефектів нових координаційних сполук гермациту та станмациту проводили на моделі гострої генералізованої судомної активності, відтворюваної за допомогою введення пентилентетразолу (ПТЗ, 40 мг/кг), пікротоксину (ПТ, 2.0 мг/кг) або каїнової кислоти (КК, 15 мг/кг). Досліджувані біологічно активні речовини вводили в дозах, які складали 1/10, 1/20, 1/40, 1/80 та 1/135 розрахованої ЛД₅₀. Гермацит зумовлював очевидні протиконвульсивні ефекти в разі судомної активності, індукованої ПТЗ (у дозі 1/80 ЛД₅₀), ПТ і КК (у дозах 1/40 ЛД₅₀); інтенсивність судомних проявів істотно знижувалася порівняно з аналогічними показниками в контрольних групах ($P < 0.05$). Станмацит не впливав на вираженість гострих ПТ-індукованих судом ($P > 0.05$), проте посилював ПТЗ- та КК-індуковані судоми (в дозах 1/20 та 1/40 ЛД₅₀ відповідно; $P < 0.05$). Отримані результати свідчать про здатність нових комплексних сполук германію та олова з магнієм та лимонною кислотою істотно регулювати збудливість церебральних структур, залучених у генерацію епілептиформної активності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гермацит, станмацит, координаційні сполуки, фармакоіндуковані гострі судоми, нейротропна активність.

ВСТУП

Зараз накопичуються відомості про нейротропні ефекти координаційних сполук, молекули яких вміщують по два атоми металів та лимонну кислоту (германій, магній, лимонна кислота – гермацит та олово, магній, лимонна кислота – станмацит) [1, 2], а також їх депримуєчі ефекти (пригнічення моторної та дослідницької активності, зниження тону скелетних м'язів) [3]. Згадані нові біологічно активні сполуки (БАС) були синтезовані співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. О. Сейфулліної. Вказувалося, що сполуки германію та магнію здатні виявити ту або іншу нейротропну активність [4, 5]. У літературі згадувалися також стимулюєчі впливи сполук олова на функціонування ЦНС [6]. Зважаючи на це, ми вирішили з'ясувати особливості впливу згаданих нових координаційних сполук на збудливість церебральних структур, визначаю-

чи можливі захисні ефекти таких агентів в умовах експериментального епілептогенезу.

Ефекти нових БАС – гермациту та станмациту – були досліджені в умовах гострих пентилентетразол (ПТЗ)-, пікротоксин (ПТ)- та каїнатіндукованих судом.

МЕТОДИКА

Гострі експерименти були проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Для індукції генералізованих судом в експериментальних тварин ім внутрішньоочеревинно вводили ПТЗ (“Sigma”, США) у дозі 40 мг/кг, ПТ (“Sigma”, США) у дозі 2.0 мг/кг або каїнову кислоту (КК; “Sigma”, США) у дозі 15 мг/кг. Було взято до уваги різні механізми епілептогенної дії цих конвульсантів. Тваринам контрольних груп вводили аналогічні об'єми фізіологічного розчину натрію хлориду.

Металовмісні БАС, ефекти яких досліджували (гермацит та станмацит), використовували в дозах, котрі складали 1/10, 1/20, 1/40, 1/80 або 1/135 ЛД₅₀. Дози було підібрано з урахуван-

¹Одеський національний медичний університет МОЗ України (Україна).
Ел. пошта: shemonaeva_56@mail.ru (М. В. Матюшкіна).

ням результатів дослідження гострої токсичності цих сполук та даних щодо токсичності і терапевтичної ефективності їх складових – безпосередньо германію, магнію та олова. Тестовані БАС уводили у вигляді 1 %-вого розчину за 30 хв, 1, 2, 3 або 6 год до ін'єкції конвульсантів. Після цих ін'єкцій за щурами спостерігали протягом 30 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали за шестибальною шкалою [7].

У кожній дослідній групі було по дев'ять тварин, а в контрольних групах – по шість.

Отримані дані обробляли статистично із застосуванням параметричного критерію одноваріантного тесту ANOVA, що в разі виявлення вірогідності різниць супроводжувалося тестом Ньюмана – Кеулса. Міжгрупові різниці вважалися вірогідними при $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення ПТЗ спричиняло розвиток судом у вигляді генералізованих клоніко-тонічних нападів з падінням тварин на бік, вегетативними розладами та післянападною депресією. Інтенсивність судом у 85–90 % випадків дорівнювала чотирьом балам. Судомні прояви, індуковані ПТЗ, протягом 30 хв – 6 год після введення гермациту в дозі 23 мг/кг істотно не відрізнялися від згаданих вище. Генералізовані ПТЗ-спричинені судоми, індуковані через 30 хв після введення згаданого агента в дозі 38 мг/кг ($1/80$ ЛД₅₀), характеризувалися розвитком клонічних скорочень м'язів передніх кінцівок із середньою інтенсивністю 2.6 ± 0.2 бала, що було в 1.5 разу менше такого показника в контролі ($P < 0.05$). Вираженість гострих ПТЗ-спричинених судом, індукованих через 1 та 2 год після введення гермациту у вказаній дозі (38 мг/кг), складала 2.5 ± 0.3 та 2.7 ± 0.3 бала відповідно, і ці значення також були вірогідно меншими, ніж у групі без уведення даної БАС ($P < 0.05$).

Гострі ПТЗ-спричинені судоми, індуковані в щурів після введення їм станмациту в дозах 29 та 59 мг/кг, мали вигляд переважно генералізованих клоніко-тонічних нападів, причому їх середня інтенсивність співпадала з такими показниками в контрольних спостереженнях (без уведення цієї БАС). При введенні станмациту в дозі 119 мг/кг ($1/20$ ЛД₅₀) гострі судоми, індуковані ПТЗ, ставали тяжчими – клоніко-тонічні напади у 45–60 % випадків реєструвалися повторно. Інтенсивність

судом у щурів була більшою порівняно з контрольними показниками ($P < 0.05$).

Вираженість гострих ПТ-індукованих судом у щурів контрольної групи була максимальною та проявлялась у розвитку в усіх тварин генералізованих клоніко-тонічних нападів з падінням тварин на бік, вегетативними розладами та післянападною депресією. Таку саму вираженість судомних реакцій було відзначено при введенні гермациту в дозах 23 та 38 мг/кг. Генералізовані ПТ-спричинені судоми, індуковані через 30 хв після введення гермациту в дозі 76 мг/кг ($1/40$ ЛД₅₀), характеризувалися розвитком переважно клонічних скорочень м'язів передніх кінцівок із середньою інтенсивністю судом 2.8 ± 0.3 бала. Це було на 30 % менше, ніж у контролі ($P < 0.05$). Вираженість ПТ-спричинених судом, індукованих через 1 год після введення гермациту в згаданій дозі, дорівнювала 2.6 ± 0.3 , що також було менше порівняно з таким показником без уведення тестованої БАС ($P < 0.05$).

Гострі ПТ-спричинені судоми, індуковані в щурів після введення їм станмациту в усіх досліджуваних дозах, мали такий самий клоніко-тонічний характер, як і в щурів контрольної групи. Середня інтенсивність судом у щурів цих груп співпадала з відповідними показниками в контролі.

Уведення КК спричинювало розвиток у всіх тварин генералізованих клоніко-тонічних нападів з максимальною інтенсивністю. Характер та інтенсивність КК-індукованих судом залишалися максимальними після введення гермациту в дозах 23 та 38 мг/кг. Генералізовані КК-індуковані судоми, відтворені через 30 та 60 хв після введення гермациту в дозі 76 мг/кг ($1/40$ ЛД₅₀), характеризувалися розвитком клонічних скорочень м'язів передніх та задніх кінцівок із підйомом тварин на задні кінцівки з демонстрацією так званої пози кенгуру. Середня інтенсивність судом при цьому була в середньому на 25 % меншою, ніж у контролі ($P < 0.05$).

Гострі каїнатіндуковані судоми, відтворені в щурів після введення їм станмациту в дозі 59 мг/кг ($1/40$ ЛД₅₀), проявлялись у повторних клоніко-тонічних нападах з істотно більшою інтенсивністю судом, ніж у щурів контрольної групи ($P < 0.05$).

Таким чином, як свідчать отримані результати, досліджувані сполуки, що вміщують германій, магній та лимонну кислоту, помітно модифікують інтенсивність гострих генералізованих судом, індукованих ПТЗ, ПТ та КК. Логічно припустити, що таким БАС притаманні властивості посилювати процес ГАМК-ергічного гальмування

та стабілізувати ГАМК-бензодіазепін-іонофорні рецепторні комплекси. Це істотно впливає на механізми, характерні для судомної дії ПТЗ та ПТ. Дані сполуки також, вірогідно, пригнічують вивільнення збуджуючих амінокислот (аспартату чи глутамату), що властиво дії КК [8].

Інший характер впливу на збудливість мозку мають сполуки, які містять у собі олово, магній та лимонну кислоту. Подібні сполуки певною мірою посилюють ПТЗ- та КК-індуковані генералізовані судоми. З цього виходить, що заміна германію на олово у молекулах таких сполук фактично цілком трансформує їх впливи на судомний синдром, індукований редукцією ГАМК-ергічного гальмування та активацією системи збуджуючих амінокислот.

Отже, нові комплексні сполуки германію та олова з магнієм та лимонною кислотою демонструють очевидну нейротропну активність (причому специфічну). Під їх впливом регулюються процеси збудження і гальмування в мозку; це призводить до модифікації гострих ПТЗ-, ПТ- та КК-спричинених судом. Отримані результати, вірогідно, є цікавими та перспективними щодо продовження тестування нейротропної активності гермациту та станмациту з використанням різноманітних нейрофізіологічних критеріїв.

Експериментальні процедури, методи знеболення та евтаназії тварин у дослідних умовах були узгоджені з “Правилами виконання робіт з використанням експериментальних

тварин”, затвердженими наказом МОЗ України та положеннями Міжнародної конвенції із захисту тварин, які використовуються в експериментах (Страсбург, 1985).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. О. І. Варбанець, “Дослідження взаємодії нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію та протисудомних препаратів в умовах моделі 6-Гц-викликаних судом у мишей”, *Клін. та експерим. патологія*, **9**, Ч. 1, № 3, 19-23 (2012).
2. O. M. Faroon, L. S. Keith, H. Hansen, and B. A. Fowler, “Germanium,” in: *Handbook on the Toxicology of Metals*, G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, and L. T. Friberg (eds.), Elsevier Acad. Press, Burlington, London (2007), pp. 557-567.
3. И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко, О. С. Крыжановская и др., “Комплексные соединения германия (IV) на основе 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты и их применение”, *Вісник ОНУ. Хімія*, **16**, № 5, 67-78 (2011)
4. P. A. Abdelmalik, N. Politzer, and P. L. Carlen, “Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures,” *Can. J. Neurol. Sci.*, **39**, No. 3, 323-327 (2012).
5. A. Sen and A. Gulati, “Use of magnesium in traumatic brain injury,” *Neurotherapeutics*, **7**, No. 1, 91-99 (2010).
6. A. Verma, S. Sharma, K. B. Bansal, et al., “Some new coordination compounds of tin (II) and lead (II) with schiff bases rearranged from benzothiazolines,” *RASAYAN J. Chem.*, **3**, No. 3, 545-549 (2010).
7. А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов, *Киндинг и эпилептическая активность*, АстроПринт, Одесса (1999).
8. D. M. Woodbury, “Convulsant drugs: Mechanisms of action,” in: *Antiepileptic Drugs: Mechanism of Action*, Raven Press, New York (1980), pp. 249-303.