

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

## ВПЛИВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)германатів (станатів) НА ЗМІНИ М'ЯЗОВОГО ТОНУСУ

© М. В. Матюшкіна

Одеський національний медичний університет

**Резюме:** в роботі досліджували вплив нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) – на зміну м'язового тонусу щурів в тестах «стрижня, що обертається» та підведеної під кутом 80° сітки. Отримані дані свідчать, що м'язовий тонус щурів був змінений під впливом усіх досліджуваних біологічно активних речовин. Міорелаксантий ефект тривав протягом усього терміну спостереження, найефективнішим виявився кобальт біс(цитрато)германат. Решта сполук розташувалися в такій послідовності: магній біс(цитрато)германат > кобальт біс(цитрато)станат > магній біс(цитрато)станат. Дослідження показали, що сполуки впливають на активність утворень довгастого та спинного мозку, які визначають функціональну активність м'язів, а також моторних відділів кори мозку, що детермінують складно-орієнтовані рефлекторні реакції.

**Ключові слова:** різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати), міорелаксантий вплив, ГАМК-ергічні механізми.

**Вступ.** Судомний синдром, психомоторне збудження, симптоматична епілепсія та інші порушення тонузу скелетних м'язів часто є проявами ускладнень нейроінфекцій [1]. Інфекційні захворювання нервової системи – одна з частих форм неврологічної патології, їх питома вага в структурі загальної патології нервової системи складає близько 40 %. Спільними рисами всіх нейроінфекцій є тяжкість їх перебігу, високий рівень летальності та інвалідності, виникнення ускладнень. У боротьбі з цими інфекціями вже є значні успіхи, проте проблема залишається актуальною. Розширення спектра етіопатогенів, почастишання змішаних, атипичних форм, зростання резистентності основних бактеріальних збудників до найбільш поширених антибіотиків створює істотні труднощі в лікуванні інфекційних уражень нервової системи та їх наслідків [1]. Тому найважливішим завданням є пошук, вивчення і впровадження в клінічну практику відносно нешкідливих засобів з високою біологічною активністю.

Триває пошук нових ефективних протимікробних засобів, які чинили б фармакотерапевтичну дію і на ускладнення нейроінфекції. Оптимальний пошук нових лікарських засобів повинен базуватися на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь в процесах життєдіяльності [2]. Одним із підходів до скринінгових досліджень є спрямований синтез речовин з поліпшеними властивостями і передбачуваною активністю. Такими є нові БАР, синтезовані співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом професора І. Й. Сейфулліної.

Попередніми дослідженнями встановлено, що нові БАР, до складу яких входять германій, магній та олово з лимонною кислотою – різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) – спричиняють протівірусну та протимікробну дію, мають нейротропні ефекти, що виражаються розвитком протисудомної дії за умов гострої епілептиформної активності, гіполокомоторної дії (депримуючих ефектів) в тесті «відкритого поля», пригніченням збудливої дії амфетаміну та посиленням депримуючих ефектів діазепаму [3–6]. При цьому за токсичністю магнієвімісні БАР належать до V класу (практично нетоксичні), а кобальтовмісні – до IV класу (малотоксичні сполуки).

Мета роботи – дослідження впливу різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на динаміку зміни м'язового тонусу тварин із застосуванням «стрижня, що обертається» та визначення здатності нових БАР впливати на координовану рефлекторну м'язово-рухову активність щурів в тесті «підведеної сітки».

**Методи дослідження.** Досліди проведено за умов хронічного експерименту протягом осіннього періоду на 128 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) масою 180–220 г. Тварин утримували в стандартних пластмасових клітках по 6 особин у кожній в умовах віварію з вільним доступом до води та їжі, з природною зміною світла і темряви, при температурі (21±1) °C згідно з біоетичними нормами.

Досліджували ефекти гермациту (ГМ; магнію біс(цитрато)германат), станмациту (СМ; магнію

біс(цитрато)станат), геркоциту (ГК; кобальту біс(цитрато)германат) і станкоциту (СК; кобальту біс(цитрато)станат) дозами, які становлять 1/80, 1/110 і 1/135 LD<sub>50</sub> для кожної сполуки (табл. 1). Вибір доз БАР пояснюється їх фармакологічною активністю та токсичністю. Зазначені сполуки вводили за 30 хв до початку спостереження. В кожній дослідній групі було по 10 щурів. Контролем були інтактні тварини, яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин натрію хлориду у еквівалентному об'ємі (розчин для ін'єкцій 0,9 % по 5 мл в ампулах ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Київ, Україна).

М'язову активність визначали за здатністю щурів утримуватися на горизонтальному «стрижні, що обертається» (ротароді) діаметром 25 мм, завдовжки 60 см, який було розділено за допомогою 5 дисків на 6 частин [7, 8]. Критерієм м'язової активності обирали кількість тварин, які здатні були утримуватися на стрижні, що обертася з частотою 15 обертів за хв протягом 120 с. Для визначення здатності щурів до складнокоординуваних рухів користувалися розташованою під кутом 80° «підведеною сіткою» [9].

Отримані результати обробляли статистично з використанням непараметричного критерію

Крушкал–Валлісу. Як критерій вірогідності приймали розбіжності при  $p < 0,05$  [10].

**Результати й обговорення.** Результати дослідів із визначення впливу нових БАР на вираженість м'язового тонусу в тесті «стрижня, що обертається» наведено в таблиці 2.

Всіх інтактних щурів утримували на поверхні ротароду протягом 6 год дослідю. Після введення магнієвмісного похідного з германієм дозами 1/135 LD<sub>50</sub> (23,0 мг/кг) та 1/110 LD<sub>50</sub> (28,0 мг/кг) лише 3–5 тварин здатні були утриматися на поверхні ротароду протягом 2 год дослідю, що було достовірно менше відповідних показників в контрольних спостереженнях ( $p < 0,05$ , див. табл. 2). До 6-ї год спостереження в цих групах максимально 1 тварина утримувалася на поверхні «стрижня, що обертається» ( $p < 0,05$ ). При введенні ГМ дозою 1/80 LD<sub>50</sub> (38 мг/кг) протягом усього терміну спостереження на поверхні «стрижня, що обертається» утримувалися 8 та 9 щурів: отримані дані не відрізнялися суттєво від показників щурів контрольної групи ( $p > 0,05$ , див. табл. 2).

Аналогічні дані були зареєстровані в тесті з «підведеною сіткою»: при введенні сполуки дозами 1/135 і 1/110 LD<sub>50</sub> щури падали з поверхні підведеної під кутом 80° сітки ( $p < 0,05$ , табл. 3).

Таблиця 1. Розрахунок доз досліджуваних координаційних сполук

БАР	Дози (мг/кг)		
	1/80 LD <sub>50</sub>	1/110 LD <sub>50</sub>	1/135 LD <sub>50</sub>
Гермацит	38,00	28,00	23,00
Станмацит	29,00	21,50	18,00
Геркоцит	2,25	1,70	1,50
Станкоцит	2,60	1,90	1,60

Таблиця 2. Вплив гермациту, станмациту, геркоциту та станкоциту на м'язовий тонус щурів в тесті «стрижня, що обертається» ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

БАР, دوزи (мг/кг)	Кількість щурів, яких утримували на «стрижні, що обертається» упродовж інтервалу часу				
	30 хв	60 хв	2 год	3 год	6 год
Контроль, $n=8$	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10
ГМ (23,0)	4/10*	3/10*	1/10*	0/10*	0/10*
ГМ (28,0)	5/10*	4/10*	3/10*	1/10*	0/10*
ГМ (38,0)	9/10	9/10	8/10	8/10	8/10
СМ (18,0)	4/10*	2/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (21,5)	3/10*	3/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (29,0)	5/10*	3/10*	2/10*	0/10*	0/10*
ГК (1,5)	5/10*	2/10*	1/10*	0/10*	0/10*
ГК (1,7)	10/10	9/10	9/10	8/10	7/10
ГК (2,25)	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10
СК (1,6)	5/10*	3/10*	2/10*	1/10*	0/10*
СК (1,9)	4/10*	2/10*	0/10*	0/10*	0/10*
СК (2,6)	9/10	9/10	8/10	8/10	7/10

Примітки: у таблиці 2 і 3: \* –  $p < 0,05$  – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин (статистичний критерій Крушкал–Валліс).

**Таблиця 3.** Вплив гермациту, станмациту, геркоциту та станкоциту на м'язовий тонус щурів в тесті з «підведеною сіткою» ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

БАР, доза (мг/кг)	Кількість щурів, яких утримували на поверхні «підведеної сітки» упродовж інтервалу часу				
	30 хв	60 хв	2 год	3 год	6 год
Контроль, n=8	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10
ГМ (23,0)	3/10*	3/10*	1/10*	1/10*	1/10*
ГМ (28,0)	5/10*	5/10*	4/10*	2/10*	1/10*
ГМ (38,0)	8/10	8/10	8/10	7/10	5/10
СМ (18,0)	2/10*	1/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (21,5)	3/10*	2/10*	1/10*	0/10*	0/10*
СМ (29,0)	8/10	7/10	6/10	6/10	2/10
ГК (1,5)	3/10*	3/10*	1/10*	1/10*	1/10*
ГК (1,7)	5/10*	5/10*	4/10*	2/10*	1/10*
ГК (2,25)	8/10	8/10	8/10	7/10	5/10
СК (1,6)	3/10*	3/10*	2/10*	1/10*	0/10*
СК (1,9)	3/10*	2/10*	1/10*	1/10*	0/10*
СК (2,6)	9/10	9/10	7/10	7/10	7/10

Відзначений ефект зникав при введенні сполуки дозою  $1/80 LD_{50}$  ( $p > 0,05$ ).

Станмацит, введений в діапазоні доз від  $1/135 LD_{50}$  (18,0 мг/кг) до  $1/80 LD_{50}$  (29,0 мг/кг), суттєво зменшував кількість щурів, які були здатні утриматися на поверхні ротароду ( $p < 0,05$ ). При цьому починаючи з 3-х год досліджу і до кінця спостереження, під впливом СМ жодна з тварин не змогла утриматися на поверхні «стрижня, що обертається», що також було менше, ніж в контролі ( $p < 0,05$ ; див. табл. 2).

Максимум 2–3 щури із 10 були здатні утриматися на поверхні «підведеної сітки» протягом 6 год спостереження при введенні магнієвмісного похідного з оловом дозами  $1/135 LD_{50}$  (18,0 мг/кг) та  $1/110 LD_{50}$  (21,5 мг/кг), що було менше, ніж в контролі ( $p < 0,05$ ). Показники дослідної та контрольної груп не розрізнялися при введенні СМ дозою  $1/80 LD_{50}$  (29 мг/кг;  $p > 0,05$ , див. табл. 3).

Кобальтовмісне похідне з германієм дозою  $1/135 LD_{50}$  (1,5 мг/кг) суттєво збільшувало кількість щурів, які падали з поверхні «стрижня, що обертається» протягом усього терміну досліджу ( $p < 0,05$ ). При введенні БАР дозами  $1/110 LD_{50}$  (1,7 мг/кг) та  $1/80 LD_{50}$  (2,25 мг/кг) показники в дослідній та контрольній групах не відрізнялися ( $p > 0,05$ , див. табл. 2).

Під впливом ГК дозами  $1/135$  та  $1/110 LD_{50}$  більшість щурів падали з поверхні підведеної під кутом  $80^\circ$  сітки ( $p < 0,05$ ), але за умов його застосування дозою  $1/80 LD_{50}$  досліджувані показники в групі порівняно з контролем не відрізнялися ( $p > 0,05$ , див. табл. 3).

Більшість щурів в групах впали з поверхні ротароду після введення кобальтовмісного похідного з оловом дозами  $1/135 LD_{50}$  (1,6 мг/кг) та  $1/110 LD_{50}$  (1,9 мг/кг), що мало розбіжності з такими ж

показниками в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При введенні СК дозою  $1/80 LD_{50}$  (2,6 мг/кг, див. табл. 2) показники значимо не різнилися ( $p > 0,05$ ) з контрольними. Приблизно таку ж вираженість мали результати, які були отримані при вивченні впливу сполуки на здатність щурів утримуватися на поверхні «підведеної сітки» (див. табл. 3).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що м'язовий тонус щурів був змінений під впливом усіх досліджуваних БАР. ГМ, СМ та СК при введенні дозами  $1/135$  та  $1/110 LD_{50}$  спричиняли розвиток виразної міорелаксантної дії за умов обох тестів. Відмінність в реалізації міорелаксантної дії була зареєстрована у ГК: в обох тестах БАР була активною дозою  $1/135 LD_{50}$ .

Отже, за умов обох застосованих в роботі тестів дози ГМ, ГК та СК, які спричиняли міорелаксантну дію, не різнилися суттєво (рис. 1). Проте СМ виявляв міорелаксантну дію в тесті «стрижня, що обертається» усіма досліджуваними дозами, тоді як в тесті «підведеної сітки» тільки дозами  $1/135$  та  $1/110 LD_{50}$ .

Міорелаксантний ефект різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) тривав протягом усього терміну спостереження та функціонально був приблизно однаково виражений.

Важливим також є розуміння провідної ролі ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи в розвитку міорелаксантного ефекту [11–14]. Раніше ми виявили розвиток депримуєчої дії біс(цитрато)германатів (станатів), яка проявлялася депресією горизонтальної та вертикальної рухової активності щурів в тесті «відкритого поля», а також залучення ГАМК-ергічних механізмів в реалізацію депримуєчого ефекту [4–6]. Отримані в цій роботі дані підтверджують результати стосовно розвитку гіполокомоторних ефектів БАР

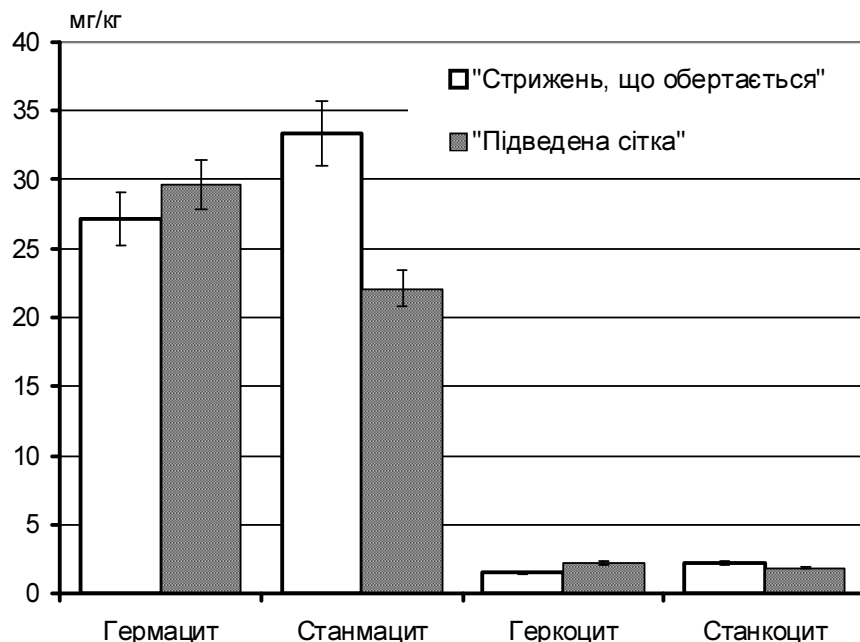


Рис. 1. Обраховані показники ED<sub>50</sub> міорелаксантиї дії БАР в тестах «стрижня, що обертається» та «підведеної сітки».

та висвітлюють їх достатньо широкий профіль нейротропних властивостей (ноотропна активність та покращення умовно-рефлекторної функції мозку) [15]. Таким чином, проведені дослідження підтверджують реалізацію нейротропної активності за ГАМК-ергічними механізмами.

Результати досліджень свідчать, що різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) впливають на функціональну активність утворень довгастого та спинного мозку, які детермінують функціональну активність м'язів, а також моторних відділів кори мозку, які зумовлюють складноорієнтовані рефлекторні реакції (наприкладі здатності щурів утриматися на поверхні підведеної під кутом 80° сітки).

**Висновки.** Різнometальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) різними дозами виявляли міорелаксантию дію в тестах «стрижня, що обертається» та «підведеної сітки» протягом усього терміну спостереження. Магній біс(цитрато)герма-

нат та кобальт біс(цитрато)станат дозами 1/135 та 1/110 LD<sub>50</sub> виявляли міорелаксантию дію в обох тестах. Магній біс(цитрато)станат в тесті «стрижня, що обертається» чинив виразну міорелаксантию дію дозами 1/135 – 1/80 LD<sub>50</sub>, а в тесті «підведеної сітки» тільки 1/135 та 1/110 LD<sub>50</sub>. Кобальт біс(цитрато)германат зменшував тонус м'язів в тесті «стрижня, що обертається» дозою 1/135 LD<sub>50</sub>, а в тесті «підведеної сітки» – 1/135 та 1/110 LD<sub>50</sub>. Отримані дані підтверджують реалізацію нейротропної активності за ГАМК-ергічними механізмами, БАР впливають на функціональну активність утворень довгастого та спинного мозку, які визначають функціональну активність м'язів, а також моторних відділів кори мозку, що детермінують складноорієнтовані рефлекторні реакції.

Зважаючи на низьку токсичність та широкий спектр фармакологічної активності, сполуки є перспективними для подальшого дослідження з метою впровадження в медичну практику.

#### Література

1. Нейроинфекции: проблемы диагностики и лечения / [Гуляева С. Е., Гуляев С. А., Овчинникова А. А., Короткова М. А.]. – Владивосток : Медицина ДВ, 2012. – 203 с.
2. Шилов Г. Н. Основы разработки новых лекарственных средств / Г. Н. Шилов, А. И. Хоменко, В. В. Евстигнев // Медицинские новости. – 2009. – № 2. – С. 23–28.
3. Антимікробні властивості нових координаційних сполук металів з лимонною кислотою / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Л. М. Мудрик [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 4. – С. 13–18.

4. Годован В. В. Модуляція генералізованої судомної активності під впливом нових координаційних сполук германію, олова та магнію / В. В. Годован, М. В. Матюшкіна // Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 359–362.
5. Матюшкіна М. В. Вплив нових координаційних сполук германію, олова та магнію на гостру генералізовану судомну активність / М. В. Матюшкіна // Тез. доп. VI Міжнар. конгр. Укр. товариства нейронаук, присв.

- 90-річчю академіка НАН України та НАМН України П. Г. Костюка, 4-6 квіт. 2014 р. – К., 2014. – С. 90-91.
6. Матюшкіна М. В. Розвиток депримируючих ефектів різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станнатів) / М. В. Матюшкіна // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, №4 (61). – С. 103.
7. Нейрофармакологічний аналіз активності нових координаційних сполук германію з біолігандами / І. Й. Сейфулліна, В. І. Кресюн, П. Б. Антоненко [та ін.] // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. – 2002. – № 2. – С. 28–34.
8. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук / І. Й. Сейфулліна, О. Д. Немятих, В. Д. Лук'яничук [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 6. – С. 110–114.
9. Шандра О. А. Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому / О. А. Шандра, Д. Б. Волошенков, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 22–25.
10. Герасимов А. Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов. – М. : МИА, 2007. – 480 с.
11. Андронати С. А. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский. – К. : Наукова думка, 1982. – 283 с.
12. Фармакологія антидепрессантов / под ред. Д. А. Харкевича. – М. : Медицина, 1989. – 261 с.
13. Schmitt D. E. The spinal GABAergic system is a strong modulator of burst frequency in the lamprey locomotor network / D. E. Schmitt, R. H. Hill, S. Grillner // J. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 92, № 4. – P. 2357–2367.
14. Selective effects of baclofen on use-dependent modulation of GABA<sub>B</sub> inhibition after tetraplegia / M. D. Barry, K. L. Bunday, R. Chen [et al.] // J. Neurosci. – 2013. – Vol. 33, № 31. – P. 12898–12907.
15. Годован В. В. Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станнатів) / В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, Р. С. Вастьянов // Запорізький медичний журнал. – 2014. – № 5 (86). – С. 41–46.

## ВЛИЯНИЕ РАЗНОМЕТАЛЛЬНЫХ (Mg, Co) БИС(ЦИТРАТО)германатов (СТАННАТОВ) НА ИЗМЕНЕНИЯ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА

**М. В. Матюшкіна**

*Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** в работе исследовали влияние новых координационных соединений – разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) – на изменения мышечного тонуса крыс в тестах «вращающегося стержня» и расположенной под углом 80° сетки. Полученные данные свидетельствуют о том, что мышечный тонус крыс изменялся под влиянием всех исследуемых биологически активных веществ. Миорелаксанта́ный эффект продолжался в течение всего времени наблюдения, однако самым эффективным оказался кобальт бис(цитрато)германат. Остальные исследуемые вещества расположились в такой последовательности: магний бис(цитрато)германат > кобальт бис(цитрато)станнат > магний бис(цитрато)станнат. Соединения влияют на активность образований продолговатого и спинного мозга, которые определяют функциональную активность мышц, а также моторных отделов коры мозга, детерминирующих сложноориентированные рефлексорные реакции.

**Ключевые слова:** разнометалльные (Mg, Co) бис(цитрато)германаты (станнаты), миорелаксанта́ный эффект, ГАМК-ергические механизмы.

## INFLUENCE OF DIFFERENT METALS (Mg, Co) BIS(CITRATE)GERMANATES (STANNATES) ON MUSCLE TONE

**M. V. Matyushkina**

*Odesa National Medical University*

**Summary:** new coordination compounds – different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates) – influences on rats' muscle tone were investigated using two tests – «rotating rod» and angled on 80° grid. The data obtained indicate that rats' muscle tone did change under the influence of investigated biologically active substances. Different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates) myorelaxing effects lasted throughout the whole period of observation and, however, was the most effective in case of cobalt bis(citrate)germanates administration. Others investigated substances settled in the following row: of magnesium bis(citrate)germanates > cobalt bis(citrate)stannates > magnesium bis(citrate) stannates. The compounds affect the functional activity of the medulla oblongata and spinal cord, which regulate the functional activity of the muscles and motor cortex of the brain, that determine the complex-oriented reflex reactions.

**Key words:** different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates), myorelaxing effect, GABA-ergic mechanisms.

Отримано 17.12.14