

ВПЛИВ ЛІПІНУ НА СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ МИШЕЙ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ

Домар Н.А., Штриголь С.Ю.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет

Вступ. Низькі температури негативно впливають на стан людини [11, 12]. Так, під час холодової травми відбуваються зміни в роботі ЦНС залежно від температури та тривалості цього чинника. При загальному охолодженні на перший план виступають симптоми пригнічення ЦНС, кровообігу і дихання [2, 5]. Для лікування холодкових травм використовують місцеві засоби народної медицини [1, 9], а також застосовують препарати системної дії з різних фармакологічних груп, як от знеболювальні, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гемореологічні та кардіоваскулярні засоби, актопротектори тощо. З групи НПЗЗ рекомендують ацетилсаліцилову кислоту (АСК), з групи актопротекторів – бемітил [2, 6, 7]. Актопротекторний ефект спрямований на стимуляцію ЦНС, АСК має центральну складову дії.

У зв'язку з тим, що існуючий арсенал фрігопротекторних засобів недостатній, актуальним є пошук нових препаратів, що виявляють захисну дію при загальному охолодженні. Проведений фармакологічний скринінг виявив виражену фрігопротекторну дію ліпосомального препарату ліпіну [3, 8] на моделі гострого загального охолодження [10]. На основі проведених досліджень була вибрана ефективна доза 734 мг/кг.

Мета роботи. Визначити вплив ліпосомального препарату ліпіну на перебіг початкового відновлювального періоду у мишей після гострого загального охолодження в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою та бемітилом.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на мишах-самцях, масою 16-27 г. Спочатку експериментальним шляхом було встановлено таку тривалість дії холоду на тварин в камері при температурі -18°C , яка не була летальною, але погіршувала загальний стан мишей – 30 хв від початку охолодження. До початку досліджу лабораторні тварини знаходилися при кімнатній температурі $21-22^{\circ}\text{C}$. Досліджуваний препарат та препарати порівняння вводили мишам одноразово внутрішньоочеревинно у профілактичному режимі (за 30 хв до охолодження). Потім тварин вміщували в морозильну камеру на 30 хв в індивідуальних пластикових контейнерах. Через 15 хв після охолодження у тесті відкритого поля визначали рухову та дослідницьку активність, показники, що характеризують емоційні реакції та їх вегетативний супровід (грумінг, дефекації, уринації). Також проводили оцінку м'язового тонуусу і координацію рухів тварин з допомогою стрижню, що обертається зі швидкістю 10 об/хв. Заключним етапом дослідження була оцінка фізичної витривалості за тестом приму-

сового плавання з вантажем, що закріплювали на корені хвоста (20% від середньої маси тіла групи тварин). Тварини з навантаженням були вміщені до басейну з водою кімнатної температури ($+21-22^{\circ}\text{C}$). Вимірювали час плавання мишей до моменту, коли тварини виснажувалися та не могли спливати на поверхню протягом 10 с.

Для дослідів мишей розподілили на 5 груп: група 1 – інтактний контроль; група 2 – контрольна патологія (тваринам вводили 0,9% розчин хлориду натрію та вміщували в камеру); групі 3 вводили ліпін в дозі 734 мг/кг; групі 4 – препарат порівняння АСК в дозі 25 мг/кг; групі 5 – препарат порівняння бемітил в дозі 50 мг/кг [4].

Статистичну достовірність відмінностей розраховували за критеріями Ст'юдента, Уайта та кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення. За тестом відкритого поля в ранньому відновлювальному періоді після гострого загального охолодження у тварин дослідних та контрольної груп спостерігалось достовірне зниження рухової та дослідницької (кількість стійок, обстежених отворів) активностей в порівнянні з групою інтактного контролю (табл. 1).

Сума всіх активностей у мишей контрольної групи знизилась у понад 6 разів відносно інтактних тварин. Під впливом ліпіну стан тварин покращився: зросли рухова, дослідницька активність, вегетативний супровід емоційних реакцій у порівнянні з контрольною групою. Загалом усі досліджувані препарати чинили достовірний позитивний ефект в умовах гострого загального охолодження за показником «сума всіх активностей» у співвідношенні з тваринами групи контрольної патології. За кількістю активних тварин у тесті відкритого поля на тлі ліпіну (група 3) результати були кращими порівнянно з мишами, що отримували АСК (група 4), за горизонтальним та вертикальним компонентами рухової активності, а також за рівнем вегетативного супроводу емоційних реакцій. Відсоток тварин, що виявили активність, у групі 3 дещо переважав відсоток групи 5 (отримували бемітил) за кількістю перетнутих квадратів і кількістю дефекацій та уринацій. Він був однаковим у цих двох групах за кількістю стійок та кількістю обстежених отворів.

Таким чином, ліпін і препарати порівняння в тесті відкритого поля в ранньому відновлювальному періоді після гострого загального охолодження сприяли кращому відновленню пригнічених функцій ЦНС.

За результатом тесту стрижня, що оберта-

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

ється (табл. 2.), холодний вплив спричинив зниження тонусу скелетних м'язів та погіршив координацію рухів тварин контрольної та всіх дослідних груп.

Таблиця 1. Вплив ліпіну, ацетилсаліцилової кислоти та бемітилу на поведінку мишей у тесті відкритого поля після гострого загального охолодження

Показники	Група 1 – інтактний контроль n=10	Група 2 – контроль-на патологія n=11	Група 3 – ліпін, 734 мг/кг n=7	Група 4 – АСК, 25 мг/кг n=8	Група 5 – бемітил, 50 мг/кг n=7
Рухова активність: - кількість перетнутих квадратів	31,1±5,49 (10/100%)	3,4±1,25* (7/63,6%)	4,4±2,3*# (4/57,1%)	1,9±1,22*# (4/50,0%)	5,6±5,08*# (3/42,9%)
Кількість стійок	7,0±1,76 (9/90%)	0,45±0,31* (2/18,2%)	0,9±0,71*# (2/28,6%)	0,13±0,1*# (1/12,5%)	2,4±2,27*# (2/28,6%)
Кількість обстежених отворів	30,1±3,19 (10/100%)	7,18±2,55* (10/90,9%)	10,6±3,79*# (5/71,4%)	12,5±5,25* (6/75,0%)	11,4±4,92*# (5/71,4%)
Кількість дефекацій та уринацій	0,10±0,10 (1/10%)	0±0 (0/0%)	0,14±0,14*# (1/14,3%)	0±0 (0/0%)	0±0 (0/0%)
Грумінг	1,1±0,55 (4/40%)	0,18±0,12 (2/18,2%)	0±0* (0/0%)	1,3±0,86* (3/37,5%)	1,4±0,81* (4/57,1%)
Сума всіх активностей	69,4±6,2	11,2±2,8*	16,0±6,4*#	15,6±6,9*#	20,9±12,6*#

Примітки: * - достовірні відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$); # - з групою контрольної патології ($p \leq 0,05$); у дужках – кількість тварин, що виявили активність (абс / %).

Таблиця 2. Вплив ліпіну та препаратів порівняння на м'язовий тонус і координацію рухів у мишей після гострого загального охолодження в тесті стрижня, що обертається

Стрижень, що обертається	Інтактний контроль n=10	Контрольна патологія n=11	Ліпін, 734 мг/кг n=7	АСК, 25 мг/кг n=8	Бемітил, 50 мг/кг, n=7
кількість тварин, що втрималися менше 30 с, абс. та %	8 (80,0 %)	9 (90,9%)	6 (85,7%)	8 (100 %*)	6 (85,7%)
кількість тварин, що втрималися більше 30 с, абс. та %	2 (20,0%)	2 (9,1%)	1 (14,3%)	0 (0%*)	1 (14,3%)

Примітка: * - достовірні відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Найбільш негативно охолодження відбилося на групі тварин, що отримувала АСК (жодна з тварин не втрималася на стрижні більше 30 с). У тварин, яким вводили ліпін та бемітил, спостерігалася слабка тенденція до відновлення координації рухів (14,3% у порівнянні з 9,1% контрольної групи).

Результати вивчення фізичної витривалості мишей в тесті плавання з навантаженням через 2,5 год після охолодження показали, що три-

валість плавання під впливом холодової травми достовірно зменшилася (44,1±5,40 с контрольної групи порівняно з 70,5±4,78 с групи інтактного контролю). Введення ліпіну значно покращило цей показник (72,7±22,4 с), на відміну від АСК (53,0±10,78 с), а особливо бемітилу (45,7±7,79 с) (табл. 3). Таким чином, у тварин, що отримали ліпін, спостерігається тенденція до підвищення фізичної витривалості у співвідношенні з препаратами порівняння.

Таблиця 3. Оцінка фізичної витривалості мишей за тестом примусового плавання з навантаженням через 2,5 години після гострого загального охолодження

Групи тварин	Кількість мишей, що утримались на поверхні води (абс. /%)				Тривалість плавання, с
	До 30 с	0,5–1 хв	1–2 хв	понад 2 хв	
Інтактний контроль n=10	0	3 (30%)	7 (70%)	0	70,5±4,78
Контрольна патологія n=11	2 (18%)*	6 (55%)	3 (27%)*	0	44,1±5,40*
Ліпін 734 мг/кг n=7	0*§	4 (57%)	2 (29%)*	1 (14%)	72,7±22,4
АСК 25 мг/кг n=8	1 (13%)	4 (50%)	3 (37%)	0	53,0±10,78*
Бемітил 50 мг/кг n=7	2 (29 %)*	4 (57%)	1 (14%)*	0	45,7±7,79*

Примітка: * – достовірні відмінності з групою інтактного контролю ($p < 0,05$); # – з групою контрольної патології ($p < 0,05$); § – з групою, що отримувала бемітил.

Отже, всі досліджувані препарати чинили позитивний вплив на функції ЦНС в ранньому відновлювальному періоді після гострого загального охолодження. При цьому АСК та бемітил діяли лише на окремі досліджувані показники, а ліпін виявив більш виражену активність за всіма показниками.

Заключення: Встановлено, що ліпосома-

льний препарат ліпін, введений внутрішньоочеревинно одноразово у профілактичному режимі в дозі 367 мг/кг підвищує пригнічені показники рухової, дослідницької активності, вегетативний супровід емоційних реакцій, а також фізичну витривалість тварин у ранньому відновлювальному періоді після гострого загального охолодження. Бемітил у дозі 50

мг/кг збільшив показники рухової, дослідницької активності та емоційності, але не покращив фізичну витривалість мишей. Введення

АСК (25мг/кг) покращило рухову активність та емоційність, але не вплинуло на м'язовий тонус та координацію рухів тварин.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Архангельская А.** 200 самых полезных лекарственных растений / А. Архангельская. – Донецк: ООО «Агенство Мультипресс», 2007. – 288 с.
2. **Бігуняк В.В.** Термічні ураження / В.В. Бігуняк, М.Ю. Повстаний. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 196 с.
3. **Домар Н.А.** Експериментальне обґрунтування використання ліпосомального препарату ліпіну як фрігопротектора / Н.А. Домар, С.Ю. Штриголь // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 78–81.
4. **Квітчатя Г.І.** Вестибулопротекторна активність і механізм дії бемітилу і етоксібемітилу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Г.І. Квітчатя. – Київ, 2001. – 23 с.
5. **Мищук Н.Е.** Холодовая болезнь (гипотермия) / Н.Е. Мищук // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №4(5). – С. 42–47.
6. **Назаренко Н.А.** Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы: автореф. дис. на соискание науч. степени д. мед. наук: спец. 05.26.02 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях», 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / Н.А. Назаренко. – Архангельск, 2001. – 38 с.
7. **Новиков В.С.** Фармакологическая коррекция гипертермии и гипотермии / В.С. Новиков, Е.Б. Шустов, В.В. Горанчук // ЦЭМПИНОФОРМ. – 2001. – №4 (46). – С.15–16.
8. Пат. 52379, Україна, МПК² А61К 36/00, А61Р 17/02 (2006.01). Застосування ліпіну як засобу фрігопротекторної дії / **Домар Н.А., Штриголь С.Ю., Пімінов О.Ф., Бондарев Є.В.**; заявник та патенто-власник Національний фармацевтичний університет. – № u201001836; заявл. 19.02.2010; опубл. 25.08.2010. – Бюл. №16.
9. Пат. 2336896, Российская Федерация, МПК⁷ А61К36/38, А61К36/738, А61К36/185, А61К36/704, А61К36/484, А61К36/28, А61К36/02. Сбор лекарственных растений «Фитоморозко», обладающий фригопротекторным действием / **Назаренко Н.А., Киселева Т.Л., Алиева А.А., Назаренко М.Ю., Карпеев А.А.**; заявитель и патентообладатель «ГОУ ВПО СГМУ Росздрава» (РФ). – №2006142403/15; заявл. 30.11.06; опубл. 27.10.08.
10. Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara* / **Дрозд Ю.В., Бондаренко С.В., Яснецов В.В. и др.** // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1991. – Т. 111, №4. – С.383–384.
11. **Шаповалов К.Г.** Холодовая травма как причина стойкого изменения состояния микроциркуляторного русла / К.Г. Шаповалов, В.А. Сизоненко // Хирургия. – 2009. – №2, С. 28–31.
12. *Ambiances termiques: travailler au froid* / Ganem Y., Pomian JI., Laborde L. et al. // Documents pour le Medecin du Travail. – 2006. – Vol. 107, №3. – P. 279–295.

Домар Н.А., Штриголь С.Ю. Вплив ліпіну на стан центральної нервової системи мишей після гострого загального охолодження // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 73-75.

В дослідах на мишах встановлено, що ліпосомальний препарат ліпін і препарат порівняння ацетилсалицилова кислота та бемітил в тесті відкритого поля в ранньому відновлювальному періоді після гострого загального охолодження сприяли кращому відновленню пригнічених функцій центральної нервової системи. Доведено, що ацетилсалицилова кислота та бемітил діяли лише на окремі показники, а ліпін виявив більш виражену активність за всіма досліджувальні показниками.

Ключові слова: холодова травма, фрігопротектори, ліпосомальні препарати, ліпін.

Домар Н.А., Штриголь С.Ю. Влияние липина на состояние центральной нервной системы мышей после острого общего охлаждения // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 73-75.

В опытах на мышах установлено, что липосомальный препарат липин и препараты сравнения ацетилсалициловая кислота и бемитил в тесте открытого поля в раннем восстановительном периоде после острого общего охлаждения способствовали лучшему восстановлению угнетенных функций центральной нервной системы. Доказано, что ацетилсалициловая кислота и бемитил воздействовали только на отдельные показатели, а липин проявил более выраженную активность по всем показателям.

Ключевые слова: холодовая травма, фригопротекторы, липосомальные препараты, липин.

Domar N.A., Shtrygol S.Yu. Effect of lipin on the state of the central nervous system of mice after acute general cooling // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 73-75.

In experiments on mice found that the liposomal drug lipin and the comparison drug acetylsalicylic acid and bemythil in the open field test in the early recovery period after an acute general cooling contributed to a better recovery of the oppressed of the central nervous system. Proved that acetylsalicylic acid and bemythil worked only on individual performance, and lipin showed a more pronounced activity for all indicators.

Key words: cold injury, frigoprotectors, liposomal drugs, lipin.

Надійшла 24.10.2010 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова