

Оригінальна стаття

УДК 615.03:591.481.1:616-006.484-092.9

Гридіна Н.Я.¹, Білошицький В.В.², Морозов А.М.¹, Розуменко В.Д.³, Драгунцова Н.Г.¹, Величко О.М.¹, Веселова О.І.¹, Маслов В.П.⁴, Ушенін Ю.В.⁴

¹ Відділ експериментальної нейрохірургії і клінічної фармакології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділення внутрішньомозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділ фізико-технологічних основ сенсорного матеріалознавства, Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України, Київ, Україна

Нові підходи до застосування верапамілу та кетаміну при лікуванні гліом головного мозку

Вступ. Встановлені нові можливості застосування каналних блокаторів верапамілу і кетаміну при лікуванні злоякісних гліом головного мозку в експерименті на прикладі високоінвазивного злоякісного штаму гліоми щурів 101.8 з огляду на патогенетичні механізми впливу на іонотропні NMDA-рецептори, опосередкованого через агрегацію клітин периферійної крові.

Матеріали і методи. У 312 пацієнтів з нейрохірургічними захворюваннями та 15 щурів лінії Вістар досліджували вплив на агрегацію клітин крові верапамілу та кетаміну у різних розведеннях (10^{-1} – 10^{-6}). Експериментальна апробація методу здійснена на 70 щурах, яким вводили препарати у концентраціях, що максимально зменшували агрегацію клітин крові як у хворих з гліобластомою, так і щурів зі щепленою гліомою 101.8, з метою гальмування її росту.

Результати. Введення каналних блокаторів у концентраціях, що оптимально знижували агрегацію клітин крові у хворих з гліобластомою та експериментальних тварин, найбільш ефективно гальмувало ріст щепленої гліобластоми 101.8 у щурів.

Висновки. Вперше експериментально доведено, що верапаміл і кетамін в низьких концентраціях ефективно знижують агрегацію клітин периферійної крові у пацієнтів при нейрохірургічних захворюваннях завдяки механізму гальмування активності іонотропних (voltage-dependent) NMDA-рецепторів. Обґрунтовані та розроблені нові підходи до застосування верапамілу і кетаміну для досягнення протипухлинного ефекту з огляду на механізм впливу каналних блокаторів NMDA-рецепторів при гліомах головного мозку.

Ключові слова: верапаміл, кетамін, NMDA-рецептори, поверхневий плазмонний резонанс, пухлино-асоційоване запалення, агрегація клітин крові, гліома 101.8.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №4. — С. 17-22.

Надійшла до редакції 02.06.14. Прийнята до публікації 19.09.14.

Адреса для листування: Гридіна Ніна Яківна, Лабораторія експериментальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: gridinanina@ukr.net

Вступ. Патогенез злоякісних пухлин головного мозку включає взаємодію механізмів двох процесів, одним з яких є пухлино-асоційоване запалення, що супроводжує ріст пухлини. Прогресування пухлино-асоційованого запального процесу стимулює ріст і прогресію злоякісних гліом [1–3]. Фармпрепарати протизапальної дії сприяють уповільненню росту гліом і збільшенню тривалості життя пацієнтів [4], проте, за тривалого застосування в період ремісії вони справляють побічний вплив на організм.

Застосування лікарських засобів — каналних блокаторів, зокрема, верапамілу і кетаміну, може стати новим фармакотерапевтичним підходом до лікування гліом, що забезпечить захист нейронів від гліома-індукованої ексайтотоксичності і вірогідної проникності через гематоенцефалічний бар'єр токсичних речовин [5–13].

Використання верапамілу і кетаміну в клінічних умовах потребує експериментального обґрунтування доцільності їх застосування при лікуванні гліом головного мозку, що базується на патогенетичному механізмі дії NMDA-рецепторів, на відміну від інших рецепторів, одночасно сприйнятливих до лігандів і змін мембранного потенціалу. Агрегація клітин крові, що побічно відображає рівень трансмембранного потенціалу, є системним показником при запальному процесі, в тому числі пухлино-асоційованому запаленні.

Метою дослідження є розробка нових підходів до використання каналних блокаторів, зокрема, верапамілу і кетаміну, шляхом підбору оптимальної концентрації препаратів, що максимально знижуватиме агрегацію клітин крові в умовах *in vitro* у хворих з гліомами різного ступеня злоякісності (ст. зл.),

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

а також апробація такого підходу для досягнення протипухлинного ефекту на щепленій гліомі штаму 101.8 у щурів.

Матеріали і методи дослідження. Досліджували кров 312 пацієнтів, розподілених на групи залежно від виду нейрохірургічного захворювання: а) черепно-мозкова травма середньої тяжкості — у 73 хворих; б) гліоми різного ступеня злоякісності (II — у 52, III — у 103, IV — у 84). Як контроль використовували кров 52 практично здорових донорів. Кров брали у хворих до початку лікування натщесерце з ліктьової вени, як антикоагулянт використовували гепарин (0,1 мл на 10 мл крові), що не впливав на показники агрегації клітин крові.

Щурам лінії Вістар (80 тваринам віком 4–6 тиж) в праву тім'яну ділянку прищеплювали 1 млн клітин гліоми 101.8, отриманої з Інституту морфології людини РАН РФ, яка є високозлоякісним і інвазивним аналогом гліобластоми людини. Контроль — 5 інтактних щурів. У 5 інтактних щурів та 10 щурів через 18–20 діб після щеплення гліоми штаму 101.8 після декапітації забирали кров, додавали гепарин з метою підбору оптимальної концентрації верапамілу та кетаміну для вивчення агрегації клітин крові під впливом різних концентрацій препаратів, які визначали методом поверхневого плазмонного резонансу (ППР) на приладі «Плазмон-6» з використанням сучасних нанотехнологій.

Використовували препарати: 0,25% розчин верапамілу гідрохлориду і 5% розчин кетаміну гідрохлориду (50 мг/мл) з деякими фармацевтичними добавками, тому концентрацію препаратів представляли не в молях, а в ступенях розведення безіонною водою.

Досліджували вплив верапамілу і кетаміну при ступенях розведення 10^{-3} – 10^{-6} в умовах *in vitro* на показники агрегації клітин крові у пацієнтів при нейрохірургічних захворюваннях та у щурів з щепленою гліомою 101.8. Кров центрифугували протягом 10 хв зі швидкістю 1500 об./хв. Клітини крові відокремлювали від плазми, розділяли на об'єми по 200 мкл, до яких додавали по 20 мкл препаратів.

Як контроль використовували кров з додаванням 20 мкл безіонної води (без додавання препаратів). Загалом за методом ППР досліджені 636 зразків крові хворих і 10 зразків крові щурів з щепленою гліомою 101.8.

Вперше розроблена методика, що дозволяє досліджувати за методом ППР процеси агрегації клітин крові при різних захворюваннях, зокрема, черепно-мозковій травмі, гліомах різного ступеня злоякісності і метастазах раку в головному мозку. Методика не потребує застосування розчинів електrolітів в складі різних буферів, що, зважаючи на наявність в клітинах крові іонних каналів та іонотропних рецепторів, робить її привабливою в плані об'єктивності й доступності [14, 15]. Показником ППР вважали зрушення резонансної кривої ППР, виміряне в градусах. Плазмон — це хмаринка електронів, що утворюється на поверхні вкритої колоїдним золотом скляної пластинки під впливом лазерного променя. Спектрометр «Плазмон-6» чутливий тільки до тонкого шару клітин крові (порядку 200–300 нм), що стикається з золотом. Тому показник ППР залежить не тільки від кількості клітин крові в пробі, нанесених на шар золота, а й

від загальної площі мембран цих клітин, що безпосередньо взаємодіють з плазмоном. При агрегації клітин крові зменшується відношення поверхні клітинних часток до їх об'єму («монетні стовпчики»), при цьому загальна кількість клітин, у порівнянні з такою в контролі, може бути більше, а площа стикання з золотою плівкою — менше, що зумовлює зменшення зрушення показників ППР [15].

Кетамін при ступенях розведення 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} разів вводили щодня щурам лінії Вістар внутрішньоочеревинно по 50 мкл з 8-ї доби після щеплення гліоми 101.8. Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревинно вводили розчин натрію хлориду у тому самому об'ємі. Тривалість життя тварин після щеплення гліоми становила у середньому 20–22 діб, пухлина добре васкуляризована, після щеплення смертність тварин 100%.

У пакеті прикладних програм Statistica 10v показники виживання аналізували методом множинної оцінки Каплана–Мейера. Для порівняння окремих функцій виживання використовували F-критерій Кокса.

Для виявлення відмінностей між групами та з'ясування, наскільки вірогідно відрізняються показники однієї виборки досліджуваних від іншої, використовували параметричний t-критерій Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. При дослідженні показників ППР на клітинах крові виявлені вірогідні ($p \leq 0,001$) відмінності у здорових осіб і хворих з гліомами II ст. зл. ($p \leq 0,01$) і III–IV ст. зл. ($p \leq 0,01$) (рис. 1). Зменшення ефекту ППР на клітинах крові свідчить про підвищення рівня агрегації клітин крові і, опосередковано, про зниження їх електричного заряду на клітинних мембранах, що характерне для початкових етапів запального процесу. Слід зазначити, що показники ППР на клітинах периферійної крові при гліомах II–IV ст. зл. знижуються поступово, мінімальні показники встановлені у пацієнтів з гліомами високого (IV) ступеня злоякісності. Проте, у порівнянні з показниками в групах пацієнтів з ЧМТ, вони більш високі, що може свідчити про наявність

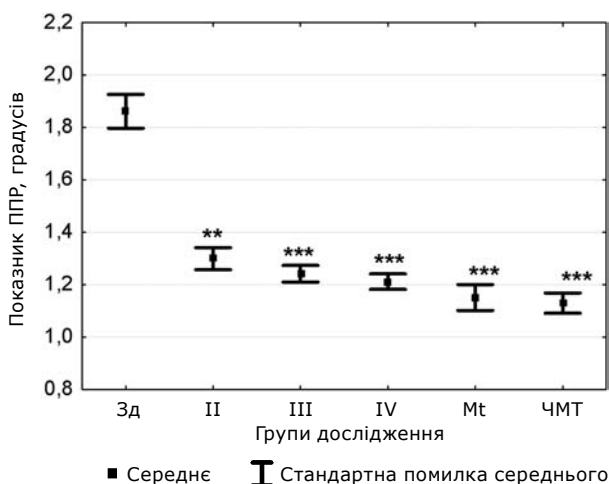


Рис. 1. Показники агрегації клітин крові (значення кутового зрушення) ППР. Зд — здорові особи; II — гліоми II ст. зл.; III — гліоми III ст. зл.; IV — гліоми IV ст. зл.; Mt — метастази раку у головному мозку; ЧМТ — черепно-мозкова травма; * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

підгострого запального процесу або мікрозапалення при злоякісних гліомах.

У групі хворих з гліомами IV ст. зл. верапаміл у розведенні 10^{-1} сприяє підвищенню агрегації клітин крові (рис. 2). За ступеня розведення 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} і 10^{-6} препарат суттєво знижує агрегацію клітин крові у порівнянні з такою в контролі: при розведенні 10^{-3} і 10^{-6} — з вірогідністю ($p \leq 0,05$), 10^{-4} і 10^{-5} ($p \leq 0,01$).

Отже, високодозові розведення верапамілу сприяють підвищенню агрегації клітин крові при нейрохірургічних захворюваннях, а низькодозові, навпаки, її зниженню.

При порівнянні показників ППР при гліомах різного ступеня злоякісності встановлено, що у міру збільшення ступеня злоякісності пухлин ефективність верапамілу щодо зниження агрегації клітин крові збільшується. При гліомах IV ст. зл. відзначали найбільші показники ППР, отже, максимальне зниження агрегації клітин крові.

Ці дані можуть пояснити розбіжності поглядів дослідників щодо протипухлинної активності верапамілу. Ймовірно, отримані в роботі результати щодо впливу верапамілу на ступінь агрегації клітин крові залежно від концентрації препарату можуть свідчити про різну дію верапамілу на ріст пухлин. Залежно від концентрації верапамілу і його дії на агрегацію клітин крові ріст пухлини може бути стимульованим, при цьому відзначатимуть підвищення агрегації клітин крові, або пригнічуваним на тлі зниження агрегації клітин крові.

Результати вивчення впливу різних розведень препарату в умовах *in vitro* показали, що за більших розведень препарату вірогідно зменшується агрегація клітин крові, що слід взяти за основу під час подальших досліджень з розробки методів протизапальної терапії пухлин ЦНС.

Кетамін не впливає на агрегацію клітин крові у здорових осіб, в той же час у міру збільшення ступеня злоякісності гліом він ефективніше сприяє зниженню агрегації клітин крові у максимальних розведеннях. При запальних процесах і злоякісних гліомах кетамін найактивніше впливає на процеси клітинної агрегації, ймовірно, тому, що активність NMDA-рецепторів залежить від зміни мембранного потенціалу, опосередкованим показником якого є агрегація клітин крові. При збільшенні розведення препарату вплив на зниження агрегації клітин крові більш виражений (рис. 3).

Для вивчення впливу каналних блокаторів на процеси гальмування росту експериментальної гліоми 101.8 досліджений вплив верапамілу та кетаміну у різних концентраціях на агрегацію клітин крові у щурів на 18–20-ту добу після щеплення гліоми 101.8 за виражених ознак передагональної стадії.

На рис. 4 представлені дані щодо впливу на агрегацію клітин крові кетаміну у різних розведеннях у інтактних щурів та щурів зі щепленою гліомою 101.8. Ці показники майже не відрізнялися від таких у хворих з гліобластомою.

Результати вивчення впливу верапамілу і кетаміну у різних концентраціях на агрегацію клітин крові у хворих з гліобластомою та експериментальних тварин зі щепленою гліомою 101.8 стали обґрунтуванням для



Рис. 2. Вплив різних розведень верапамілу на агрегацію клітин крові у хворих з гліомами IV ст. зл.



Рис. 3. Вплив різних розведень кетаміну на агрегацію клітин крові у хворих з гліомами IV ст. зл.

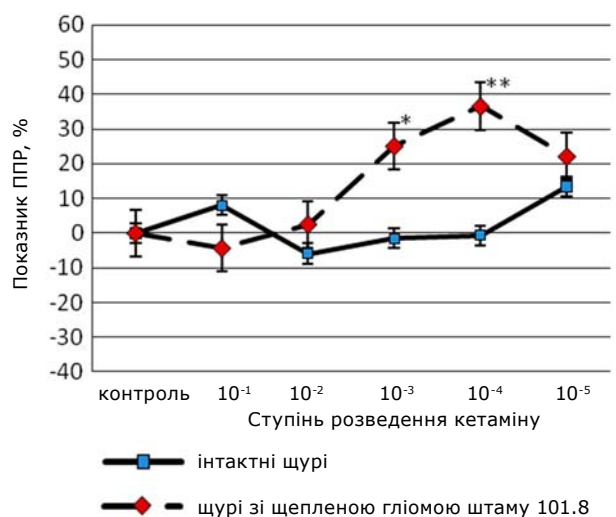


Рис. 4. Вплив різних розведень кетаміну на агрегацію клітин крові у інтактних щурів та щурів зі щепленою гліомою 101.8.

вибору концентрацій каналних блокаторів з метою їх застосування в експерименті на щурах.

На рис. 5–8 представлені дані щодо збільшення тривалості життя тварин зі щепленою гліомою 101.8 під впливом верапамілу і кетаміну у різних концентраціях. Для експериментів на щурах було потрібно визначити необхідні концентрації верапамілу і кетаміну

для їх внутрішньоочеревинного введення. Маса тіла щурів у середньому 75–100 г, об'єм крові в організмі щура не перевищував 2 мл. У дослідженні показників ППР на клітинах крові щурів з того самого посліду з щепленою гліомою перед експериментом встановлено, що максимальне зменшення показників ППР відбувалося при дії 20 мкл мембраномодифікуючих препаратів за розведення 10^{-3} і 10^{-4} на 0,2 мл клітин крові тварини. Тому для експериментів використані препарати у розведенні від 10^{-2} до 10^{-4} .

Введення верапамілу у розведенні 10^{-3} і 10^{-4} сприяло вірогідному збільшенню тривалості життя тварин, при розведенні 10^{-3} — з вірогідністю $p \leq 0,05$ (рис. 5), 10^{-4} — $p \leq 0,01$ (рис. 6).

Використані концентрації кетаміну не впливали на поведінку тварин, не спричиняли змін м'язових реакцій. На рис. 7–8 представлені дані щодо тривалості життя тварин під впливом різних концентрацій кетаміну. Показано, що введення кетаміну у розведеннях 10^{-3} і 10^{-4} сприяло вірогідному збільшенню тривалості життя тварин, при цьому у розведенні 10^{-4} — більш ефективно ($p \leq 0,01$).

Ці дані узгоджуються з патофізіологічним механізмом гальмування каналними блокаторами іонотропного рецептора NMDA [10–11]. При гліомах головного

мозку гальмування NMDA-рецепторів відбувається під впливом низьких концентрацій (мікромольних), при запальних процесах чи у здорових осіб — під впливом високих концентрацій.

Така різниця механізмів впливу NMDA-рецепторів при пухлинних і запальних процесах дає можливість застосовувати їх протягом тривалого часу з метою гальмування рецидивів гліом без ураження інтактних клітин організму.

Проте, слід зазначити, що штам гліоми щурів є високозлоскісним і таким, що швидко росте. Тварини вмирають у середньому через 20 діб від початку експерименту. Для апробації методу така модель росту гліом не зовсім адекватна, особливо у порівнянні з строками рецидивів гліом після оперативного втручання, курсів хіміотерапії та радіотерапії у хворих.

Індивідуальні відмінності тривалості життя тварин свідчать про необхідність розробки більш досконалих методів обчислення по потрібних концентраціях препаратів каналних блокаторів в клінічних умовах.

Більш висока концентрація кетаміну не сприяла збільшенню тривалості життя експериментальних тварин, в той же час під впливом низької концентрації кетаміну тривалість життя тварин збільшувалася на 5 діб (рис. 9). Такий результат свідчить про специфіку

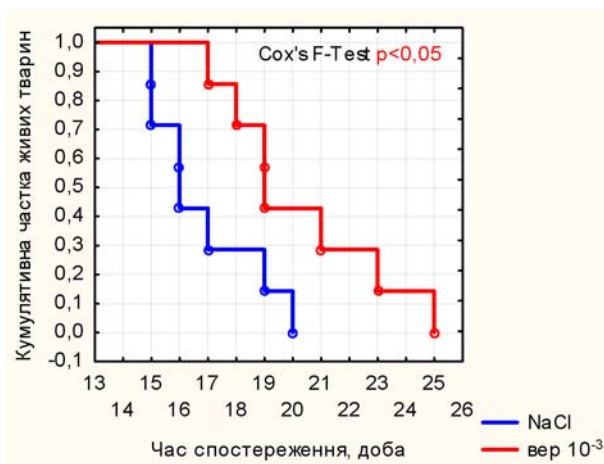


Рис. 5. Вплив верапамілу (10^{-3}) на тривалість життя тварин зі щепленою гліомою штаму 101.8.

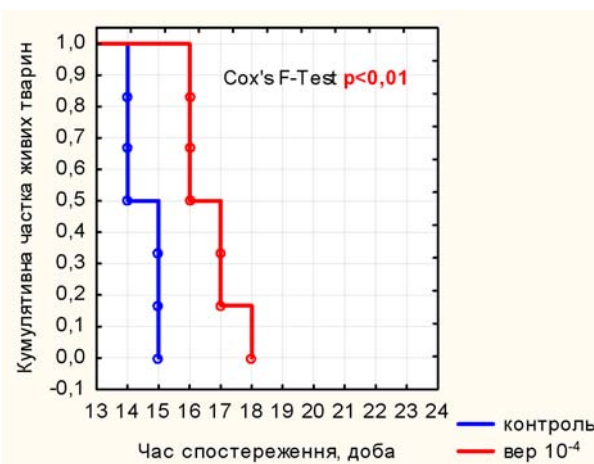


Рис. 6. Вплив верапамілу (10^{-4}) на тривалість життя тварин зі щепленою гліомою штаму 101.8.

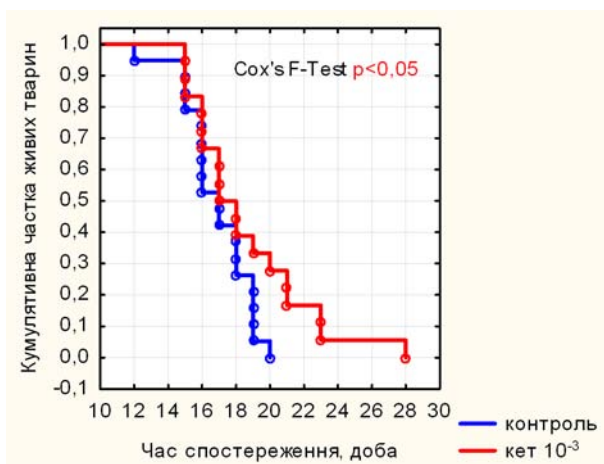


Рис. 7. Вплив кетаміну (10^{-3}) на тривалість життя тварин зі щепленою гліомою штаму 101.8.

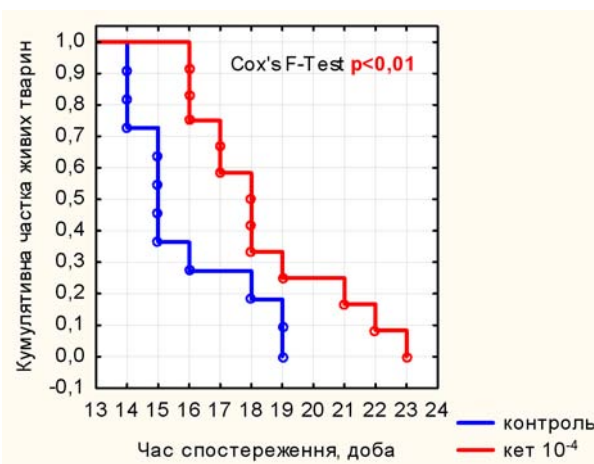


Рис. 8. Вплив кетаміну (10^{-4}) на тривалість життя тварин зі щепленою гліомою штаму 101.8.

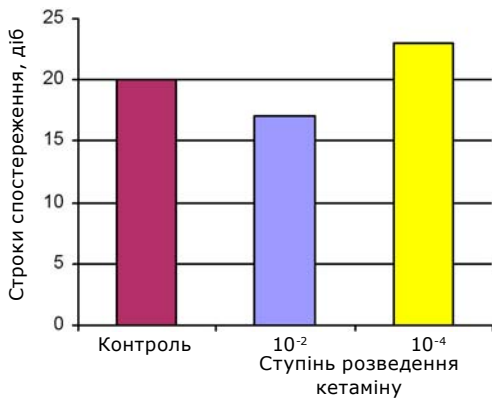


Рис. 9. Вплив кетаміну у низьких (10^{-4}) і високих (10^{-2}) дозах на тривалість життя щурів з щепленою гліомою 101.8.

принципів хіміотерапевтичного підходу під час лікування злоякісних пухлин.

Отримані результати свідчать, що протипухлинний ефект верапамілу і кетаміну у великих розведеннях корелює з ступенем зменшення агрегації клітин крові.

Проведені дослідження показали, що трансмембранний потенціал, опосередкований через ступінь агрегації клітин крові, як один з найважливіших механізмів прогресування запального процесу є також фундаментальним системним показником, що впливає на прогресію злоякісних гліом. Протипухлинний ефект верапамілу і кетаміну залежить від їх впливу на ступінь агрегації клітин крові. Чим менший цей показник, тим більший протипухлинний вплив препарату. Отже, вперше в експерименті розроблений принципово новий підхід до застосування цих препаратів, який передбачає аналіз механізму дії каналних блокторів NMDA-рецепторів, що впливають на трансмембранний потенціал (voltage dependent), з метою пригнічення росту гліом, який суттєво відрізняється від загальноприйнятих принципів застосування хіміотерапії при злоякісних пухлинах.

Висновки. 1. Вперше експериментально доведено, що застосування верапамілу і кетаміну, які є блокторами Ca^{+2} -каналів та іонотропних NMDA-рецепторів, в низьких концентраціях сприяє зниженню агрегації клітин крові у пацієнтів при нейрохірургічних захворюваннях.

2. Вперше в експериментах на щурах зі щепленою гліомою 101.8, яка є аналогом гліобластоми людини, встановлений взаємозв'язок між протипухлинною дією верапамілу і кетаміну та їх оптимальними концентраціями, що найефективніше зменшують агрегацію клітин крові.

2. Встановлені нові можливості та розроблені нові підходи до застосування верапамілу і кетаміну для досягнення протипухлинного ефекту з огляду на механізм дії цих каналних блокторів при гліомах головного мозку.

Список літератури

1. Filder I.J. The organ microenvironment and cancer metastasis / I.J. Filder // *Differentiation*. — 2002. — V.70, N9–10. — P.498–505.
2. Лучник А.Н. Общее звено в механизме самоподдержания злокачественного роста: синдром незаживающей раны / А.Н. Лучник // *Онтогенез*. — 2000. — Т.31, №3. — С.227–231.
3. Schwartzburd P.M. Chronic inflammation as inductor of pro-cancer microenvironment: Pathogenesis of dysregulated feedback control / P.M. Schwartzburd // *Cancer & Metastasis Reviews*. — 2003. — V.22. — P.95–102.
4. Association of aspirin and non aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs with cancer incidence and mortality / A. Bardia, J.O. Ebbert, R.A. Vierkant, P.J. Limburg, K. Anderson, A.H. Wang, J.E. Olson, C.M. Vachon, J.R. Cerhan // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — V.99, N11. — P.881–889.
5. Dissection of mitogenic and neurodegenerative actions of cystine and glutamate in malignant gliomas / N.E. Savaskan, S. Seufert, J. Hauke, C. Tränkle, I.Y. Eypoglu, E. Hahnen // *Oncogene*. — 2011. — V.30. — P.43–53.
6. Tetramethylpyrazine inhibits activities of glioma cells and glutamate neuroexcitotoxicity: Potential therapeutic application for treatment of gliomas / Y.-S. Fu, Y.-Y. Lin, S.-C. Chou, T.-H. Tsai, L.-S. Kao, S.-Y. Hsu, F.-C. Cheng, Y.-H. Shih, H. Cheng, Y.-Y. Fu, J.-Y. Wang // *Neuro-Oncology*. — 2008. — N10. — P.139–152.
7. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kappaB expression / T. Sakai, T. Ichiyama, C.W. Whitten, A.H. Giesecke, J.M. Lipton // *Can. J. Anaesth.* — 2000. — V.47, N10. — P.1019–1024.
8. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) / Е.И. Верещагин // *Журн. интенсив. терапии*. — 2006. — №3. — С.4–28.
9. Беспалов А.Ю. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. — СПб.: Невский диалект, 2000. — 297 с.
10. The time course of glutamate in the synaptic cleft / J.D. Clements, R.A.J. Lester, G. Tong, C.E. Jahr, G.L. Westbrook // *Science*. — 1992. — V.258. — P.1498–1501.
11. Amino-alkyl-cyclohexanes are novel uncompetitive NMDA receptor antagonists with strong voltage-dependency and fast blocking kinetics: In vitro and in vivo characterization / C.G. Parsons, W. Danysz, A. Bartmann, Spielmanns, T. Frankiewicz, M. Hesselink, B. Eilbacher, G. Ouack // *Neuropharmacology*. — 1999. — V.38. — P.88–108.
12. Rogawski M.A. Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: Channel blockers and 2,3-benzodiazepines / M.A. Rogawski // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1992. — V.14. — P.325–331.
13. Antiproliferative effect of verapamil alone on brain tumour cells in vitro / W.F. Schmidt, K.R. Huber, R.S. Ettinger, R. W. Neuberger // *Cancer Res.* — 1988. — V.48. — P.3617–3621.
14. Lactose repressor-operator DNA interactions: Kinetic analysis by a surface plasmon resonance biosensor / K. Bondeson, A. Frostell-Karlsson, L. Fagerstam, G. Magnusson // *Analyt. Biochem.* — 1993. — V.214. — P.245–251.
15. Surface plasmon resonance biosensor / N. Gridina, G. Dorozinsky, R. Khristosenko, V. Maslov, A. Samoylov, Yu. Ushenin, Yu. Shirshov // *Sensors & Transducers*. — 2013. — V.149, N2. — P.60–68.

Гридина Н.Я.¹, Белошицкий В.В.², Морозов А.Н.¹, Розуменко В.Д.³, Драгунцова Н.Г.¹, Величко О.Н.¹, Веселова О.И.¹, Маслов В.П.⁴, Ушенин Ю.В.⁴

¹ Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Отдел нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

³ Отдел внутримозговых опухолей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁴ Отдел физико-технологических основ сенсорного материаловедения, Институт физики полупроводников им. В.Е. Лашкарева НАН Украины, Киев, Украина

Новые подходы к применению верапамила и кетамина при лечении глиом головного мозга

Вступление. Разработан новый подход к применению канальных блокаторов верапамила и кетамина при лечении злокачественных глиом головного мозга в эксперименте на примере высокоинвазивного и злокачественного штамма глиомы крыс 101.8 с учётом патогенетического механизма влияния на ионотропные NMDA-рецепторы, опосредованные через агрегацию клеток крови.

Материалы и методы. У 312 пациентов с нейрохирургическими заболеваниями и 15 крыс линии Вистар изучено влияние на агрегацию клеток крови верапамила и кетамина в разных разведениях (10^{-1} – 10^{-6}). Экспериментальная апробация метода проведена на 70 крысах, которым вводили препараты в концентрациях, максимально снижающих агрегацию клеток крови как у больных с глиобластомой, так и крыс с перививной глиомой 101.8 в целях торможения ее роста.

Результаты. Введение канальных блокаторов в концентрациях, которые оптимально снижали агрегацию клеток крови у больных с глиобластомой и экспериментальных животных, наиболее эффективно тормозило рост перививной глиомы 101.8 крыс.

Выводы. Впервые экспериментально доказано, что применение верапамила и кетамина в низких концентрациях эффективно снижает агрегацию клеток периферической крови у пациентов при нейрохирургических заболеваниях за счет механизма блокирования активности ионотропных (voltage-dependent) NMDA-рецепторов. Разработаны новые подходы к применению верапамила и кетамина для достижения противоопухолевого эффекта с учетом механизма влияния канальных блокаторов NMDA-рецепторов при глиомах головного мозга.

Ключевые слова: верапамил, кетамин, NMDA-рецепторы, поверхностный плазмонный резонанс, опухоль-ассоциированное воспаление, агрегация клеток крови, глиома 101.8.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №4. — С. 17-22.

Поступила в редакцию 02.06.14. Принята к публикации 19.09.14.

Адрес для переписки: Гридина Нина Яковлевна, Лаборатория экспериментальной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: gridinanina@ukr.net

Gridina N.Ya.¹, Biloshytsky V.V.², Morozov A.N.¹, Rozumenko V.D.³, Draguntsova N.G.¹, Velichko O.N.¹, Veselova O.I.¹, Maslov V.P.⁴, Ushenin Yu.V.⁴

¹ Department of Experimental Neurosurgery and Clinical Pharmacology, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

² Neurotrauma Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

³ Intracerebral Tumors Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

⁴ Department of Physics and Technological Bases of Sensory Materials, Institute of Semiconductor Physics named after V.E. Lashkarev NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine

New approaches to verapamil and ketamine use in brain gliomas treatment

Introduction. A new experimental approach to channel blockers verapamil and ketamine use in treatment of malignant brain gliomas was elaborated on highly invasive and malignant rat glioma strain 101.8 taking into consideration influence of pathogenic mechanism on ionotropic NMDA-receptors mediated through blood cells aggregation.

Materials and methods. Effects of verapamil and ketamine in different dilutions (10^{-1} – 10^{-6}) on blood cells aggregation were studied in 312 patients with neurosurgical diseases and 15 Wistar rats. Experimental testing of the method was performed in 70 rats, which received drugs in concentrations that maximally reduced blood cells aggregation as in patients with glioblastoma and rats with glioma 101.8, in order to inhibit its growth.

Results. Channel blockers administration in concentrations that optimally decreased blood cells aggregation in patients with glioblastoma and experimental animals, most effectively inhibited glioma's 101.8 growth in rats.

Conclusions. It has been experimentally proved that use of verapamil and ketamine in low concentrations effectively decreased blood cells aggregation in patients with neurosurgical diseases through inhibition of activity of ionotropic NMDA-receptors. New approaches of verapamil and ketamine use for antitumor effect at brain glioma through NMDA-receptors channel blocking were elaborated.

Key words: verapamil, ketamin, brain glioma, NMDA-receptors, surface plasmon resonance, tumor-associated inflammation, blood cells aggregation, glioma 101.8.

Ukr Neyrokhir Zh. 2014; 4: 17-22.

Received, June 02, 2014. Accepted, September 19, 2014.

Address for correspondence: Nina Gridina, Laboratory of Experimental Neurosurgery, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, 32 Platona Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: gridinanina@ukr.net