



В.І. Опришко, В.Й. Мамчур, І.А. Мазур, К.С. Кравченко, А.В. Куник

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ДІЇ ТАБЛЕТОК КАРБАТРИЛУ В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОЇ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ МОЗКУ

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: *підвищена судомна готовність мозку, збудливість, внутрішньоцентральні взаємовідносини.*

Ключевые слова: *повышенная судорожная готовность мозга, возбудимость, интрацентральные взаимоотношения.*

Key words: *increased convulsive brain readiness, excitability, intracental interactions.*

Наведено нейрофізіологічний аналіз дії «Карбатрилу» – нової фіксованої комбінації карбамазепіну і тіотриазоліну. Доведено, що оптимізація специфічної фармакотерапії підвищеної судомної готовності мозку може бути досягнута за допомогою комбінованої дії антиконвульсантів з антиоксидантами.

Представлен нейрофизиологический анализ действия «Карбатрила» – новой фиксированной комбинации карбамазепина и тиотриазолина. Доказано, что оптимизация специфической фармакотерапии повышенной судорожной готовности мозга может быть достигнута с помощью комбинированного действия антиконвульсантов с антиоксидантами.

Neurophysiological analysis of action of «Carbatril» (new fixed combination of carbamazepine and thiotriazolin) is represented in the article. It is proved that optimization of specific pharmacotherapy of increased brain readiness for convulsions can be reached with the aid of combined action of anticonvulsants and antioxidants.

Останнім часом у світовій практиці простежується тенденція до створення комбінованих лікарських засобів на основі антиоксидантів і базових препаратів, призначених для лікування різноманітних патологічних станів, зокрема, епілепсії. Так, згідно з сучасними уявленнями, епілептиформні судоми супроводжуються гіперпродукцією АФК і NO в енергетичних і нейрохімічних реакціях, активацією процесів вільнорадикального окислення й розвитком оксидативного стресу. Це робить певний внесок у патогенез розвитку судомних станів [1,2].

Оксидантний стрес супроводжується глутамат-кальцієвою токсичністю, десенситизацією рецепторів амінергічної системи ЦНС, дефіцитом гальмівних нейрохімічних факторів, мітохондріальною дисфункцією, ініціацією нейроапоптозу [3,4,5,6]. При цьому окиснювальна модифікація білків призводить до зміни чутливості іонних каналів і рецепторів, що спричинює порушення генерації та провідності нервового імпульсу й синаптичної передачі в цілому. Ось чому оптимізація специфічної фармакотерапії підвищеної судомної готовності мозку може бути досягнута за допомогою комбінованої дії антиконвульсантів з антиоксидантами. Такий підхід теоретично виправданий завдяки уявленням про гальмування антиоксидантами шляхів утворення АФК і безпосередньої їх «деактивації» [7]. Все це визначає наукову і практичну необхідність дослідження фармакологічних ефектів і механізмів поєднаної дії протисудомних засобів і антиоксидантів, що може бути теоретичною основою оптимізації фармакотерапії епілепсії.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення зміни нейрофізіологічної картини мозку на фоні введення «Карбатрилу» – нової фіксованої комбінації карбамазепіну і тіотриазоліну.

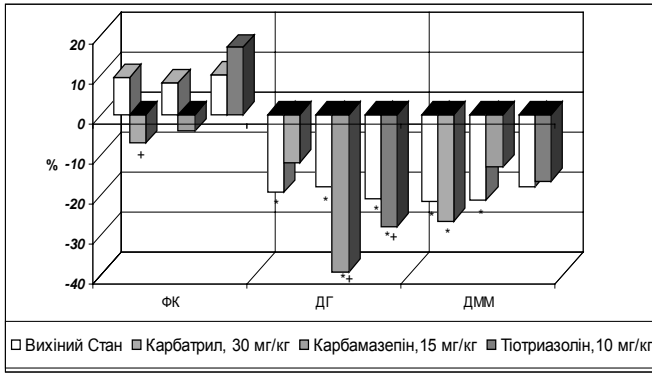
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження виконано на 104 білих

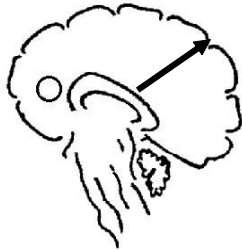
статевозрілих нелінійних щурах масою 180–220 г, 40 білих нелінійних мишах масою 18–25 г, 10 безпородних кроляч масою 2,5–3,5 кг. Таблетки з умовною назвою «Карбатрил», які містять карбамазепіну 150 мг і тіотриазоліну 100 мг, розтиралися в ступці з 1% крохмальним слизом і у вигляді суспензії таблетованої маси вводилися одноразово інтрагастрально тваринам (щурі, миші) за 30 хвилин до тестування в експериментах з вивчення специфічної активності (протисудомна активність). Кролям досліджувані препарати вводили внутрішньом'язово з 1% розчином твіну-80 («Servia») (нейрофізіологічні дослідження).

Для досліджень обрано кілька моделей епілепсії на різних видах тварин, відповідно до методичних рекомендацій ГФЦ МОЗ України [8]. Фармакологічний аналіз дії протисудомних засобів в умовах підвищеної судомної готовності мозку передбачав 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). Для проведення нейрофізіологічних дослідів у кролів (в умовах вільної поведінки тварин) із хронічно імплантованими в утворення мозку (фронтальна кора (ФК), дорзальний гіпокамп (ДГ), дорзомедіальний мигдалик (ДММ), ретикулярна формація (РФ)) біполярними ніхромовими (діаметр 100 мікрон) електродами використано наступні методики: метод вивчення збудливості структур головного мозку [9,10]; інтрацентральні взаємовідношення між деякими структурами головного мозку [9,10,11,12].

Тварини обох статей утримувалися на стандартному раціоні віварію ДДМА. Всі експериментальні дослідження здійснювали відповідно до Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [13], вимог Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986), «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях» [14].



РФ



ДГ

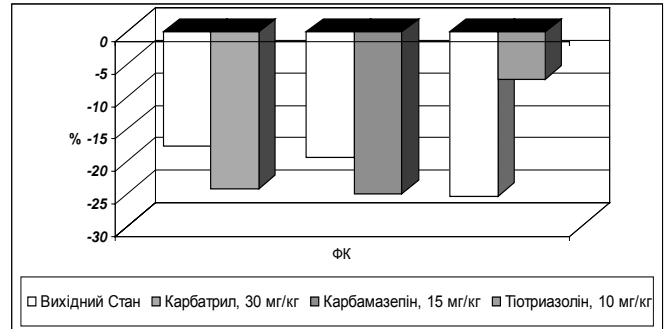


Рис. 1. Зміни збудливості структур головного мозку після попереднього підпорогового подразнення мезенцефалічної ретикулярної формації (РФ – верхній ряд) і дорзального гіпокампі (ДГ – нижній ряд) при введенні карбатрилу тваринам з підвищеною судомною готовністю мозку.

Примітки: * – $p < 0,05$ – вірогідно відносно до рівня збудливості до нанесення кондиціонуючого подразнення; + – $p < 0,05$ – вірогідно, порівняно з вихідним станом.

Дані експериментів обробляли методом варіаційної статистики (t-тест) за допомогою програми StatPlus, OriginPro 8.0 (OriginLab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені експерименти виявили вірогідне потенціювання тіотриазоліном протисудомної активності карбамазепіну на 20–30% на всіх досліджуваних моделях епілепсії – максимальний електрошок – МЕШ, аудіогенні судоми, пентилентетразолові (коразолові) конвульсії, тіосемикарбазидні судоми, модель «розгойдування» гіпокампі у кролів. Так, в

умовах моделювання пентилентетразолових судом у щурів карбатрил у 1,3 рази перевищував за силою протисудомної дії препарат-референт – карбамазепін. У всіх спостережуваних тварин з електрошоковими судомами на фоні введення карбатрилу конвульсій не було. Введення тіосемикарбазиду мишам контрольної групи призводило до 100% летальності. Застосування досліджуваного комбінованого препарату за 30 хв до тестування захищало 80% тварин (а карбамазепіну – 60%) від загибелі. Результати досліджень показали, що введення карбамазепіну за 30 хв до електростимуляції гіпокампі

Таблиця 1

Вплив карбатрилу на рівень збудливості структур головного мозку у кролів

№ п/п	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
1.	Вихідний стан		60,83 3,96	256,67 6,76	94,17 4,73	191,67 8,7	52,5 3,06	235,0 7,36	68,33 3,52	144,17 6,8
	Карбатрил	30	64,17 3,87	188,83* 6,24	67,50* 5,85	161,67 8,93	59,17 4,99	171,67* 7,19	37,50*+ 3,98	124,17 8,13
2.	Вихідний стан		62,5 2,09	247,5 7,37	95,83 5,33	201,67 8,7	56,67 5,05	237,5 6,54	69,17 4,42	145,83 6,68
	Карбамазепін	15	52,5* 3,3	205,0* 7,74	78,33* 4,08	190,83 10,59	52,5+ 4,92	194,17* 6,36	48,33*+ 5,27	135,0 6,31
3.	Вихідний стан		68,33 2,97	257,5 8,23	89,17 3,0	186,67 8,28	56,67 1,95	236,67 9,0	61,67 3,32	157,5 7,6
	Тіотриазолін	10	80,83* 4,01	236,67 7,60	72,50* 4,19	163,33 7,25	46,67*+ 3,5	210,83 8,59	48,33* 3,95	142,5 9,96

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідні відмінності відносно вихідного стану.

Вплив карбатрилу на характер інтрацентральних взаємовідносин структур головного мозку кролів

№	Структури		Доза мг/кг в/м	Кондиціонуюче подразнення	Збудливість мозкових структур при попередньому подразненні РФ або ДГ (мкА)			
	Умови експерименту				РФ			ДГ
					ФК	ДГ	ДММ	ФК
1.	Інтактні тварини	Вихідний стан	30	До	250,66±4,17	99,16±2,8	178,33±5,26	249,16±6,11
				Після	300,83±4,72*	80,83±4,9*	154,16±8,7	204,16±8,1*
		Досліджувані таблетки		До	248,33±4,36	91,66±5,56	200,83±8,85	250,83±5,28
				Після	240,83±3,96+	66,66±5,1*+	163,33±9,88*	202,5±8,63*
2.	Інтактні тварини	Вихідний стан	15	До	251,66±5,81	99,16±4,95	200,83±5,17	252,5±4,58
				Після	297,5±7,38*	80±5,16*	155±7,07*	199,16±7,79*
		Карбамазепін		До	256,66±4,7	95±3,97	195,83±7,46	245,83±11,06
				Після	238,33±6,79+	74,16±6,5*+	164,16±11,5	208,33±11,37
3.	Інтактні тварини	Вихідний стан	10	До	251,66±6,76	94,16±5,01	196,66±4,23	254,16±5,04
				Після	302,5±9,97*	76,66±4,77*	158,33±4,94*	192,5±6,67*
		Тіотриазолін		До	256,66±7,93	90,83±5,38	194,16±4,48	250,83±5,68
				Після	321,66±7,81*	65,83±6,5*+	160,83±6,11*	232,5±7,15+
1.	Судомні тварини	Вихідний стан	30	До	241,66±6,27	72,5±3,79	157,5±5,41	241,66±11,53
				Після	264,16±7,27	58,33±3,33*	123,33±7,03*	199,16±13,38
		Досліджувані таблетки		До	231,66±4,61	69,16±4,48	159,16±5,58	240,83±7,27
				Після	215±8,56+	60,83±7	116,66±7,71*	182,5±7,15*+
2.	Судомні тварини	Вихідний стан	15	До	239,16±6,01	69,16±2,8	156,66±5,04	228,33±5,26
				Після	258,33±7,49	56,66±3,57*	123,33±5,1*	184,16±5,54*
		Карбамазепін		До	238,33±7,16	65,83±3,59	157,5±3,79	239,16±5,12
				Після	228,33±7,03	40±3,87*+	136,66±8,02	179,16±7*+
3.	Судомні тварини	Вихідний стан	10	До	232,5±5,57	67,5±3,06	148,33±8,9	242,5±4,58
				Після	255,83±8,20	53,33±3,33*	121,66±9,18	180,83±4,72*
		Тіотриазолін		До	228,33±8,63	68,33±3,82	144,16±8,53	238,33±6,74
				Після	266,66±13,51	49,16±5,23*+	120±9,57	220,83±6,5+

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідні відмінності відносно рівня збудливості до нанесення кондиціонуючого подразнення; + – різниця достовірна, порівняно з вихідним станом.

знижувало кількість кролів з розгорненим епілептичним припадком на 70% ($p < 0,05$). Одночасно карбатрил призводив до усунення конвульсій у 100% тварин.

Також встановлено, що введення препаратів супроводжується зміною функціонального стану досліджених утворень головного мозку (табл. 1). Так, через 30 хв після введення карбамазепіну тваринам з підвищеною судомною готовністю мозку спостерігалось зниження рівня збудливості дорзальної області гіпокампу (на 30,1%; ($p < 0,05$)) і фронтальної кори (на 18,3%; ($p < 0,05$)) (табл. 1, рис. 1). Крім того, антиконвульсант посилював пригнічуючий вплив РФ на ДГ (у 2,17 рази; ($p < 0,05$)) (табл. 2, рис. 1). Одноразова ін'єкція тіотриазоліну в цих умовах призводила до підвищення збудливості РФ на 17,7% ($p < 0,05$) і пригнічення активності ДГ на 21,6% ($p < 0,05$) (табл. 1). Антиоксидант підсилював гальмівний вплив РФ на ДГ (в 1,48 рази) (табл. 2, рис. 1).

Введення карбатрилу викликало глибше гальмування ДГ (на 45,12%; $p < 0,05$) і ФК (на 26,95%; $p < 0,05$) (табл. 1).

Виявлено, що на фоні сформованої підвищеної судомної готовності досліджуваній препарат вірогідно посилював гальмівний контроль РФ відносно ДММ (у 1,23 рази) і ДГ (у 2,17 рази) (табл. 2, рис. 1).

Отже, введення досліджуваних таблеток приводить до більш сильного пригнічення судомної структури мозку (гіпокамп), у порівнянні з препаратом-референтом карбамазепіном і нівелювання депримуєчого впливу антиконвульсанта відносно активуючої структури мозку – ретикулярної формації. Крім того, комбінований препарат більш виражено посилює гальмівний вплив РФ на судомні структури мозку – дорзальний гіпокамп і дорзомедіальний мигдалик.

ВИСНОВКИ

Карбатрил при одноразовому внутрішньошлунковому введенні має виражений протисудомний ефект, який за силою дії перевершує препарат-референт – карбамазепін.

Потенціювання тіотриазоліном протисудомної активності карбамазепіну, ймовірно, має місце завдяки зниженню збудливості судомних структур мозку (гіпокамп), нівелюванню



пригнічуючого впливу антиконвульсанту відносно активуючої структури мозку (ретикюлярної формації) та посиленню гальмівного впливу РФ на ДГ та ДММ.

Новий комбінований препарат «Карбатрил» підвищує ефективність протисудомної фармакотерапії і може використовуватись при лікуванні епілепсії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Древаль О. Патогенетическое обоснование нейропротективной профилактики нейрогенного болевого синдрома / О. Древаль, М. Рябыкин // Боль. – 2005. – №1 (6). – С. 54–57.
2. Naseer M.I. Maternal epileptic seizure induced by Pentylene-tetrazol: Apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain / M.I. Naseer; L. Shupeng, M.O. Kim // Mol. Brain. – 2009. – №2 (1). – P. 20.
3. Литовченко Т.А. Применение препаратов нейрометаболического действия в комплексном лечении при эпилепсии / Т.А. Литовченко // Архив психиатрии. – 2001. – №3 (26). – С. 52–54.
4. Capasso A. The involvement of prostaglandins and nitric oxide in the development of brain excitability: a relationship study / A. Capasso // Curr Med. Chem. – 2008. – №15 (24). – P. 2518–2526.
5. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Ю.М. Колесник [и др.]. – Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 262 с.
6. Кульчицкий О.К. Процессы перекисидации липидов в стенке аорты крыс разного возраста / Кульчицкий О.К., Потапенко Р.И., Новикова С.Н., Нижанковская О.В. // Пробл. старения и долголетия. – 2004. – Т. 13, №4. – С. 502–509.
7. Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури) / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, С.Л. Левицький [та ін.] // Со-временные пробл. токсикологии. – 2002. – №3. – С. 24–31.
8. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів: [Методичні рекомендації] / під ред. акад. Головенко М.А., проф. Л.О. Громова – К.: ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.
9. Бородин Ю.С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутри-центральной регуляции и отношения между ними: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакология» / Ю.С. Бородин. – Л., 1967. – 38 с.
10. Крауз В.А. Сравнительная характеристика действия ряда центральных М- и Н- холиномиметиков на различные структуры и системы головного мозга: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 «Фармакология» / В.А. Крауз – Л., 1969. – 210 с.
11. Мамчур В.И. Нейрофизиологический анализ механизмов общего обезболивания и экспериментальное обоснование повышения его эффективности: дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.03.05. «Фармакология» / В.И. Мамчур – Л., 1988. – 385 с.
12. Волошин М.Я. Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте / М.Я. Волошин. – К.: Наук. думка, 1987. – 192 с.
13. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації] / О.В. Стефанов – К.: Авіцена, 2002. – 527 с.
14. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт із ними / [Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А.]. – К., 2002. – 155 с.

УДК: 615.31:547.792]+615.015.25]:616.36-02:615.212.065

К.А. Посохова, А.С. Вольська, І.А. Демчук

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ Й АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ УРАЖЕННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: гепатит, парацетамол, тіотриазолін, ацетилцистеїн, печінка, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система.

Ключевые слова: гепатит, парацетамол, тиотриазолин, ацетилцистеин, печень, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Key words: hepatitis, paracetamol, thiotriazolin, acetylcysteine, liver, lipid peroxidation, antioxidant system.

Вивчено патогенетичні ланки ураження печінки при гострому парацетамоловому отруєнні. Встановлено, що тіотриазолін виявляє більшу гепатопротекторну активність, порівняно з ацетилцистеїном, що підтверджується суттєвішим зменшенням рівнів маркерних ферментів цитолізу й холестаза, продуктів перекисного окислення мембранних ліпідів, нормалізацією активності антиоксидантної системи й відновленням енергозабезпечуючих процесів мітохондрій у печінці.

Изучены патогенетические звенья поражения печени при остром парацетамоловом отравлении. Установлено, что гепатопротекторная активность тиотриазолина выше, по сравнению с ацетилцистеином, что подтверждается более выраженным уменьшением уровней маркерных ферментов цитолиза и холестаза, продуктов перекисного окисления мембранных липидов, нормализацией активности антиоксидантной системы и восстановлением энергообеспечивающих процессов митохондрий в печени.

Pathogenesis of paracetamol acute liver poisoning was studied. It was revealed that thiotriazolin had more potent hepatoprotective activity in comparison with acetylcysteine, it was proved by decreasing of cholestasis marker enzymes and cytolysis levels, lipid peroxidation, normalization of antioxidative system's indices and improvement of cellular respiration in mitochondrias.

Одним із популярних медикаментозних середників в Україні й світі є парацетамол (ПА) (ацетамінофен), який рутинно вважається найбільш безпечним серед

обширної групи засобів з анальгетичною/антипіретичною дією [9]. Разом з тим, відомо, що передозування, а також застосування його на фоні провокуючих чинників (гострі й