

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-009.24-008.6:577.121.7]-092.9-085

Аршиннікова Л.Л.,
Антоненко Л.І.

РОЛЬ ЛАМІКТАЛА В РЕГУЛЯЦІЇ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ СУДОМНОМУ СИНДРОМІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Резюме: Експериментальні дослідження показали здатність ламіктала (10 мг/кг) – протиепілептичного препарату третього покоління відновлювати рівень аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) і показники енергетичного гомеостазу у життєво важливих органах шурів (печінка, нирки) за умов електро-судомного шоку.

Ключові слова: ламіктал, електросудомний шок, аденілові нуклеотиди, шури, серце, печінка, нирки.

Епілепсія вважається найпоширенішим неврологічним захворюванням у світі. За оцінками ВООЗ нею страждають більше 40 млн. чоловік. Епілептичний приступ надає величезний вплив на всі органи, в яких відбуваються значні біохімічні зрушення, спрямовані на енергетичне забезпечення доступу і підтримку життєдіяльності організму. В світовій літературі практично відсутні дані щодо об'єктивізації патології в життєво важливих органах (ЖВО) під час судом. Не визначений також вплив протисудомних препаратів на стан метаболізму серця, печінки, нирки, від діяльності яких у цілому залежить перебіг захворювань та стан здоров'я хворого [1–8].

Поряд з іншими факторами, дезорганізація енергетичного обміну відіграє істотну роль у патогенезі епілепсії. Аденілові нуклеотиди (АН) є найважливішими факторами, що забезпечують спряження між процесами генерування і використання енергії, а рівень АТФ і співвідношення компонентів фракції АН мають суттєвий вплив на метаболізм в клітинах ЖВО [9–14]. Тому визначення вмісту макроергічних сполук в ЖВО при судомному синдромі і під дією лікарських препаратів є однією з важливих задач при вивченні особливостей патогенезу епілепсії та механізмів дії зазначених речовин.

Для своїх досліджень ми використовували ламіктал (Л) (ламотриджин) – протиепілептичний препарат третього покоління із широким спектром дії, ефективний практично при будь-яких типах нападів. Він має більш сприятливі фармакокінетичні характеристики і профілі безпеки, а також

низький ризик лікарських взаємодій у порівнянні з антиконвульсантами першого покоління. Л застосовується більш ніж у 90 країнах, причому більш ніж у 70 – у лікуванні судомних станів у дітей та підлітків. Механізм дії Л пов'язаний з блокуванням потенціал залежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату амінокислоти, що відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу [15–24].

Мета дослідження – вивчити вплив Л на енергетичний обмін ЖВО шурів за умов експериментального електросудомного шока (ЕСШ).

Матеріали і методи

Дослідження проведені на нелінійних шурах обох статей масою тіла 170–200 г. ЕСШ моделювали шляхом дії електричного струму силою 50mA впродовж 0,5 сек. 1 раз на тиждень протягом 3-х місяців. Л вводився за 2 дні до дії електроструму в дозі 10 мг/кг в/очередовинно.

Рівень АН у ЖВО шурів визначали методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією [9, 10]. На підставі отриманих даних розраховували показники, які характеризують стан енергетичного обміну: суму $АН = АТФ + АДФ + АМФ$, співвідношення $АТФ/АДФ$, аденілатний енергетичний заряд Аткинсона (АЕЗ) по формулі: $АТФ + 1/2АДФ / (АТФ + АДФ + АМФ)$; індекс фосфорилування (ІФ) по формулі:

АТФ/(АДФ+АМФ); порівняльний коефіцієнт (Кпор.)=(АТФ+АМФ)/АДФ [11].

Вірогідність отриманих результатів оцінювалася по t-критерію Ст'юдента. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$. Всі дослідження проведені з урахуванням вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою» (м. Страсбург, 1986).

Результати досліджень та їх обговорення

В серці шурів через 1 місяць після відтворення ЕСШ рівень АН достовірно не відрізняється від такого у групі інтактних тварин, хоча при цьому має місце виражена тенденція до зниження концентрації основного макроерга АТФ після моделювання патологічного процесу (табл.). Тим не менше, достовірно зменшені майже всі розрахункові показники порівняно з контролем: співвідношення АТФ/АДФ знижується на 33%, АЕЗ – на 11%.

Через 3 місяці після відтворення ЕСШ у серці шурів відмічено значне зниження АТФ (на 43%) і суми АН (на 28%) порівняно з інтактною групою, та зниження АДФ (на 21%) і суми АН (на 16%) порівняно з групою тварин через 1 місяць після відтворення ЕСШ.

У печінці піддослідних тварин через 30 діб після моделювання патологічного процесу зареєстровано статистично достовірне зниження рівня АТФ (на 44%) і пов'язаних з ним розрахункових показників: АТФ/АДФ (на 62%), АЕЗ (на 28%) та ІФ (на 55%). Енергетичний метаболізм гепатоцитів цілком визначається станом дихального ланцюга мітохондрій. Дефіцит АТФ у печінці через місяць після відтворення ЕСШ вказує на ослаблення енергоутворюючої функції мітохондрій гепатоцитів. Імовірно, характер таких змін обумовлений високим вмістом у системі АМФ. При моделюванні ЕСШ його концентрація збільшилась на 72%. При високому вмісті АМФ здійснюється реакція взаємодії АТФ та АМФ, у результаті чого утворюється дві молекули АДФ і підвищується його кількість в клітинах. Після відтворення ЕСШ концентрація АДФ у печінці піддослідних тварин зросла на 34%.

Через 3 місяці після відтворення ЕСШ у печінці шурів достовірно зменшений рівень АТФ (на 46%) та основні розрахункові показники: сума АН (на 24%), співвідношення АТФ/АДФ (на 45%) та АЕЗ (на 20%) порівняно з контролем, а також зменшена кількість АДФ (на 15%), АМФ (на 37%) та АТФ/АДФ (на 45%) по відношенню до групи шурів через 1 місяць після відтворення ЕСШ.

У нирках шурів через 1 місяць після відтво-

рення ЕСШ також відмічено пригнічення енергообміну: істотно знижені показники АТФ, АДФ, АМФ і сума АН (на 54, 30, 27 і 38% відповідно), а також співвідношення АТФ/АДФ (на 35%), АЕЗ (на 13%) та ІФ (на 79% або у 4,9 рази). Зменшення величини останнього вказує на погіршення умов активації системи окислювального фосфорилування, спрямованих на підтримку вмісту АТФ.

Через 3 місяці після моделювання ЕСШ у нирках шурів зареєстровано найбільш значне пригнічення енергообміну. Має місце зниження рівня АТФ (на 68%), АДФ (на 81%), АМФ (на 41%), АТФ+АДФ+АМФ (на 57%), АЕЗ (на 23%), ІФ (на 81%) порівняно з інтактними тваринами; а також має місце зменшення кількості АТФ, АДФ і суми АН (на 30, 45 і 31% відповідно) по відношенню до групи шурів через 1 місяць після відтворення ЕСШ.

Введення Л шурам з ЕСШ не змінює концентрацію АН у серці тварин, яка також залишається на низькому рівні (АТФ, АДФ, АМФ, сума АН на 45%, 38%, 40%, 41% відповідно менша, ніж у інтактної групи). У печінці піддослідних шурів Л призводить до значного статистично достовірного збільшення всіх основних показників в порівнянні з такими через 3 місяці після відтворення ЕСШ: АТФ (на 171%), АДФ (на 76%), АТФ+АДФ+АМФ (на 77%), АТФ/АДФ (на 72%), АЕЗ (на 42%) та ІФ (на 123%), що значно перевищує їх рівень у інтактних тварин (АТФ, АДФ, сума АН, АЕЗ на 46%, 49%, 35% і 13% відповідно). Енергетичний обмін нирок зазнає найбільш виражені зміни після фармакотерапії Л. Вміст АТФ і АДФ, а також сума АН та ІФ під його впливом збільшилися у 3,6 і 2,6 рази, а також у 2,1 та 2,7 рази відповідно по відношенню до групи шурів з ЕСШ. Тим не менш, у порівнянні з інтактною групою шурів сума АН зменшилася на 10% за рахунок зниження рівня АМФ (на 50%), а Кпор. знизився на 27%.

Таким чином, при експериментальному ЕСШ спостерігається депресія енергообміну (більш виражена через 3 місяці) у всіх досліджуваних ЖВО, яка характеризується, перш за все, суттєвим зниженням вмісту АТФ. У серці і нирках шурів протягом усього періоду формування патологічного процесу концентрація АДФ і АМФ була зниженою, а у печінці (через місяць після відтворення ЕСШ) рівень АДФ і АМФ в більшості випадків був підвищеним. Помірне зростання вмісту цих компонентів у печінці може бути оцінено двояко: по-перше, як компенсаторне в плані попередників ресинтезу АТФ за схемою АМФ→АДФ→АТФ і, по-друге, як наслідок поси-

Таблиця.

Рівень аденилових нуклеотидів у життєво важливих органах щурів за умов електросудомного шоку та після фармакотерапії ламікталом ($M \pm m$)

Групи тварин Показники	Інтактні (n=8)	Через 1 місяць після відтворення ЕСШ (n=10)	Через 3 місяці після відтворення ЕСШ (n=10)	ЕСШ + ламіктал (n=7)
Серце				
АТФ, ммоль/кг	2,35±0,42	1,55±0,10	1,35±0,15 *	1,29±0,12*
АДФ, ммоль/кг	1,84±0,16	1,82±0,10	1,44±0,12**	1,15±0,15*
АМФ, ммоль/кг	1,47±0,15	1,48±0,10	1,24±0,13	0,88±0,07*,***
Сума, ммоль/кг	5,66±0,39	4,86±0,18	4,06±0,18*,**	3,32±0,32*
АТФ/АДФ	1,30±0,13	0,87±0,06*	1,05±0,14	1,2±0,10
АЕЗ Аткинсона	0,57±0,02	0,51±0,01*	0,63±0,09	0,56±0,01
ІФ	0,71±0,07	0,46±0,03*	0,58±0,09	0,66±0,05
Кпор.	2,19±0,21	1,90±0,23	1,92±0,15	2,01±0,13
Печінка				
АТФ, ммоль/кг	1,93±0,22	1,08±0,10*	1,04±0,11*	2,82±0,06*,***
АДФ, ммоль/кг	1,26±0,10	1,69±0,11*	1,07±0,07**	1,88±0,16*,***
АМФ, ммоль/кг	1,02±0,06	1,75±0,18*	1,11±0,08**	0,98±0,22
Сума, ммоль/кг	4,20±0,13	4,52±0,22*	3,21±0,16*	5,68±0,33*,***
АТФ/АДФ	1,75±0,30	0,66±0,08*	0,96±0,07*,***	1,65±0,18***
АЕЗ Аткинсона	0,60±0,03	0,43±0,03*	0,48±0,03*	0,68±0,02*,***
ІФ	0,76±0,16	0,34±0,05*	0,48±0,05	1,07±0,13***
Кпор.	2,10±0,44	1,71±0,12	2,08±0,14	2,17±0,21
Нирки				
АТФ, ммоль/кг	1,52±0,23	0,70±0,0*	0,49±0,08*,***	1,78±0,13***
АДФ, ммоль/кг	1,24±0,05	0,87±0,04*	0,48±0,06*,***	1,24±0,09***
АМФ, ммоль/кг	1,35±0,13	0,98±0,08*	0,80±0,05*	0,68±0,07*
Сума, ммоль/кг	4,11±0,15	2,55±0,09*	1,77±0,18*,***	3,70±0,09*,***
АТФ/АДФ	1,27±0,17	0,82±0,04*	1,03±0,11	1,53±0,17***
АЕЗ Аткинсона	0,52±0,03	0,45±0,02*	0,40±0,02*	0,65±0,03*,***
ІФ	1,94±0,10	0,40±0,03*	0,37±0,04*	1,00±0,12*,***
Кпор.	1,89±0,29	2,05±0,12	2,89±0,31*,***	2,10±0,17***

Примітка: * - вірогідність ($p < 0,05$) по відношенню до групи інтактних тварин, ** - вірогідність ($p < 0,05$) по відношенню до групи щурів через 1 місяць після відтворення ЕСШ, *** - вірогідність ($p < 0,05$) по відношенню до групи щурів через 3 місяці після відтворення ЕСШ.

леної утилізації клітинними елементами АТФ при недостатній швидкості ресинтезу цього основного макроергічного з'єднання. Можливо, мають місце обидва механізми формування зрушень з боку аденілової системи та енергетичного метаболізму в цілому. Отримані результати свідчать про наявність синдрому гіпоенергетизму і узгоджуються з результатами інших авторів про пригнічення енергетичного обміну в тканинах мозку щурів з генералізованими нападами судом, що викликаються дією електричного подразника [25] та в плазмі крові у хворих на епілепсію [26-30]. Феномен енергодефіциту може бути обумовлений виснаженням енергетичних запасів організму в результаті необхідності енергозабезпечення нападу, ліквідації його наслідків, а також запуску природних протиепілептичних систем організму.

Встановлена досить висока активність Л у щурів після відтворення ЕСШ, тобто його здатність стимулювати енергетичний обмін у печінці та нирках. Тим

не менш, препарат не чинив позитивного впливу на міокард при даній патології, і всі досліджувані показники енергообміну були на низькому рівні, характерному для щурів з ЕСШ. Це свідчить про часткове збереження синдрому гіпоенергетизма.

Висновки

1. В умовах експериментального електросудомного шока спостерігається значне порушення стану енергетичного обміну у життєво важливих органах щурів (серце, печінка, нирки), та найбільш виражене у нирках через 3 місяці після моделювання патологічного процесу.
2. Курсове введення ламіктала щурам після відтворення електросудомного шока стимулює синтез аденілових нуклеотидів у печінці та нирках за рахунок інтенсивного накопичення всіх фракцій і не надає позитивного впливу на серце.

РОЛЬ ЛАМИКТАЛА В РЕГУЛЯЦІЇ ЕНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ

Аршинникова Л.Л., Антоненко Л.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме. Экспериментальные исследования показали способность ламиктала (10 мг/кг) - противозиплептического препарата третьего поколения восстанавливать уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и показатели энергетического гомеостаза в жизненно важных органах крыс (печень, почки) в условиях электросудорожного шока.

Ключевые слова: ламиктал, электросудорожный шок, адениловые нуклеотиды, крысы, сердце, печень, почки.

THE ROLE OF LAMIKTAL IN REGULATION OF ENERGY HOMEOSTASIS IN CONVULSIVE SYNDROME

Arshynnikova L., Antonenko L.

Bogomolets National Medical University

Abstract. Experimental researches have demonstrated the ability of lamiktal (10 mg / kg) - the third-generation antiepileptic drug to restore the level of adenine nucleotides (ATP, ADP, AMP) and the indices of energy homeostasis in vital organs of the rats (liver, kidneys) in conditions electroconvulsive shock.

Key words: lamiktal, electroconvulsive shock, adenine nucleotides, rats, heart, liver, kidneys.

Список літератури

1. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина, 1990. - 336 с.
2. Гафуров Б.Г., Абдурахманова Н.Д. Кардиоваскулярные расстройства у больных с различными клиническими формами эпилепсии // Международный неврологический журнал. - 2009. - №7 (29). - С. 101-108.
3. Дубенко А.Е., Череватенко Г.Ф., Васильева О.А., Линская А.В., Бабкина Ю.А. Особенности мозговой гемодинамики у больных эпилепсией с сопутствующей патологией сосудистого генеза по данным ультразвуковой доплерографии // Український вісник психоневрології. - 2009. - Т.17, вип. 2(59). - С. 80-84.

4. Власов П.Н. Современные аспекты эпилептологии // Неврологический журнал. - 2002. - № 5. - С. 59-63.
5. Карлов В.А. Ключевые вопросы проблемы эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2003. - Т. 103, вып. 3. - С. 41-45.
6. Браун Т., Холенс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: Изд-во "БИНОМ", 2006. - 288 с.
7. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение. - СПб.: НИЦ Балтика, 2004. - 302 с.
8. Громов С.А., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение. СПб.: НИЦ ВМА, 2008. - 392 с.
9. Воскобойников Г.В. Биохимия. - 1966. - № 5. - С. 1041-1045.
10. Sato T. K., Thomson J.F., Danforth W.T. Electrochromatographic separation of inorganic phosphate adenosine monophosphate, adenosine diphosphate and adenosine triphosphate // *Analyt. Biochem.* - 1963. - V. 5. - P. 542-547.
11. Ленинджер А. Основы биохимии. - М.: Мир, 1985. - Т. 1-3. - 1056 с.
12. Аршинникова Л.Л., Антоненко Л.И., Арутюнова К.Ш. Аденілові нуклеотиди – основний критерій оцінки енергетичного обміну в організмі // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2007. - № 1-2. - С. 13-18.
13. Аршинникова Л.Л., Арутюнова К.Ш., Антоненко Л.И. Аденілатна система у патогенезі різних захворювань // Лікарська справа. - 2007. - № 7. - С. 3-9.
14. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология. - 2004. - Т.52. - № 2. - С. 2-11.
15. Перунова Н.Ю. Опыт применения ламиктала для лечения больных резистентной эпилепсией в амбулаторных условиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2003. - № 1. - С. 30-34.
16. Ридер Ф.К., Бадалян О.Л., Ковалева Е.И., Бурд С.Г., Авакян Г.Н. Клинико-нейрофизиологический анализ эффективности ламиктала у больных эпилепсией // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2004. - Т. 6. - № 1. - С. 28-32.
17. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2004. - Т. 6. - № 1. - С. 21-25.
18. Перунова Н.Ю., Сорокова Е.В., Шершевер А.С. Опыт применения ламиктала для лечения больных резистентной эпилепсией в амбулаторных условиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - N 2. - С. 30-34.
19. Сорокова Е.В., Агафонова М.К. Опыт проведения монотерапии ламикталом при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - N 9. - С. 69-70.
20. Власов П.Н., Дранко Д.В., Агранович О.В. Ламотриджин в терапии эпилепсии у женщин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2011. - Т. 11. - №5 (вып. 2. Эпилепсия). - С. 38-42.
21. Северный А.А. Применение противоэпилептического препарата ламиктала (ламотриджина) у детей и подростков // Вопросы психического здоровья детей и подростков. - 2003 (3). - N 1. - С. 86-92.
22. Бакунц Г.О., Бурд Г.С., Вайнтруб М.Я. Ламиктал в лечении больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии. - 1995. - N 3. - С. 41-44.
23. Aldenkamp A.P., Arends J., Bootsma H.P. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers // *Epilepsia.* - 2002. - № 43(1). - P. 19-26.
24. Choi H., Morrell M.J. Review of lamotrigine and its clinical applications in epilepsy // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* - 2003. - № 4(2). - P. 243-251.
25. Погодаева В.К., Туманова Л.Н. Окислительное фосфорилирование в коре и стволовой части мозга крыс по фазам электросудорожного и аудиогенного припадков // Укр. біохімічний журнал. - 1974. - № 2. - С. 107-112.
26. Дубенко А. Е. Состояние активности органоспецифических ферментов у больных эпилепсией // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 1999. - № 1(5). - С. 41-46.
27. Дубенко А.Е. Роль нарушений энергетического обмена в развитии эпилептической энцефалопатии // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2000. - № 1(7). - С. 92-94.
28. Дубенко А.Е., Литовченко Т.А. Концепция патогенетической терапии эпилепсии восстанавливающими энергетический обмен препаратами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2002. - N 7. - С. 25-31.
29. Дубенко А.Е. Энергетический обмен при эпилепсии // Неврологический журнал. - 1998. - N 5. - С. 32-33.
30. Dubenko A. Changes in the condition of energetic metabolism in cases of more frequent fits in patients with epilepsy // *European Journal of Neurology.* - V. 2. Sup 1. - 1995. - P. 131-132.