

КОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТАМИ ТА АНТИГІПОКСАНТАМИ МЕТАБОЛІЧНИХ І СТРУКТУРНИХ ЗМІН СЕРЦЯ ТА ЕРИТРОЦИТІВ ЗА КОРАЗОВОЇ МОДЕЛІ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

*Колесова Н.А., Хайтович М.В., Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І., Брюзгіна Т.С.,
Чухрай С.М., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М., Жданова О.О.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nauka_ntmu@ukr.net*

Актуальність. Структурним підґрунтям становлення патології міокарда за моделювання коразолових судом є спазм міжм'язевих мікросудин та контрактурні зміни кардіоміоцитів, що обумовлює погіршення кровообігу і зменшення постачання кисню до кардіоміоцитів, їх гіпоенергетизм, порушення ліпідного метаболізму.

Мета – дослідити вплив курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола на стан енергетичного обміну та структури міокарда і еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 26 щурах лінії Вістар масою 170-200 г. Тварини були розподілені на 4 групи: I групу склали інтактні щури (n=8), II групу – щури з моделлю коразолових судом (n=6), III групу – тварини з коразоловими судомами на фоні попереднього курсового введення ламіктала (n=6), IV групу – щури з коразоловими судомами на фоні попереднього поєднаного курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола (n=6).

Результати. Моделювання коразолової моделі судомного синдрому у щурів призводить до розвитку в серці контрактурних змін кардіоміоцитів, спазму міжм'язевих капілярів та інших патологічних змін, які формуються на фоні вірогідних зрушень енергетичного обміну і тканинної гіпоксії. Фармакологічна корекція протисудомним препаратом 3-го покоління ламікталом, а також антиоксидантами та антигіпоксантами роздільно і в комплексі забезпечує зменшення ступеня структурних та енергетичних змін в міокарді.

У тварин III групи, порівняно із тваринами II групи, був на 96 % вищим рівень АТФ, на 47 % – АМФ, на 57 % – сума аденілових нуклеотидів, на 63 % – індекс АТФ/АДФ. У щурів IV групи порівняно із тваринами III групи було вищим співвідношення АТФ/АДФ та вміст у жирнокислотному складі ліпідів серця олеїнової і арахідонової жирних кислот. Показник середнього значення суми поліненасичених жирних кислот у щурів IV групи ($51,7 \pm 1,8\%$) наближався до контрольних цифр ($55,8 \pm 1,3\%$), тоді як у щурів III групи був суттєво нижчим - ($47,6 \pm 1,6\%$).

Застосування трьох препаратів проявило протисудомний ефект, що позитивно вплинуло на стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів.

Таким чином, використання курсового введення ламікталу та його комбінації з пірацетамом та альфа-токоферолом при коразолових судамах є патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним.

Висновки: Застосування антиоксидантів та антигіпоксантів в комплексному лікуванні судомного синдрому дозволяє покращити ліпідний та енергетичний стан кардіоміоцитів та еритроцитів.

Ключові слова: коразоловий судомний синдром, антиоксиданти, антигіпоксанти, корекція, метаболізм, структура, серце, еритроцити.

Виникнення епілептичних нападів зумовлено спонтанною локальною або генералізованою нестабільністю мембран кіркових нейронів, що може бути спричинено успадкованими чи вторинно набутими особливостями метаболічних процесів: дисбалансом збуджувальних та гальмівних нейротрансмітерів [1].

Клінічним проявом епілептичного нападу є раптове виникнення судом, рухових, сенсорних, вегетовісцеральних розладів, які є наслідком надмірного гіперсинхронного розряду в нейронах головного мозку. Характеристика нападу залежить від локалізації цих змін [1].

В клініці для лікування епілепсії застосовують протисудомні засоби нового (3-го) покоління в мі-

німальних дозах з поступовим їх підвищенням. Разом з тим, оптимізація її лікування пов'язана з застосуванням фармпрепаратів, дія яких спрямована на основні патогенетичні ланцюги змін, що розвиваються.

Наші попередні дослідження показали, що структурним підґрунтям становлення патології міокарда за моделювання коразолових судом є поєднана зміна мікросудин та скоротливого міокарда з основним акцентом на розвиток контрактурних змін кардіоміоцитів та спазму міжм'язевих мікросудин, що обумовлює погіршення кровообігу і зменшення постачання кисню до робочих клітин [8]. Структурні зміни міокарда розвиваються на фоні енергетичних зсувів,

які гістохімічно виявляються вірогідним зниженням в кардіоміоцитах активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та підвищенням – лактатдегідрогенази (ЛДГ), що відображає розвиток в міокарді ознак тканинної гіпоксії. Біохімічно встановлено також зростання розпаду та зниження синтезу АТФ. Все це свідчить про наявність за відтворення коразолової моделі судомного синдрому гіпоенергетизму. Проведеними дослідженнями також встановлено, що у щурів за умов експериментальної моделі коразолових судом розвиваються мембранодеструктивні процеси, які виявляються підвищенням мембранної проникності еритроцитів в зв'язку із зниженням їх осмотичної резистентності. Паралельно в умовах відтворення коразолових судом розвивається зміна співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот (ЖК) в серці та крові за рахунок зміни міристинової, пальмітинової ЖК, олеїнової ЖК та суми поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), що може слугувати доказом порушення ліпідного метаболізму.

Таким чином, за моделювання коразолових судом виникає доцільність пошуку і проведення фармако-терапії, спрямованої на активацію енергетичного обміну.

Ламіктал (ламотриджин) – протиепілептичний препарат так званого третього покоління. Він має більш сприятливі фармакокінетичні характеристики і профілі безпеки, а також низький ризик лікарських взаємодій у порівнянні з антиконвульсантами першого покоління. Ламіктал застосовується більш ніж у 90 країнах, причому більш ніж у 70 – у лікуванні судомних станів у дітей та підлітків. Механізм дії ламікталу пов'язаний з блокуванням потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату – амінокислоти, що відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу. Багаторічне вивчення ламікталу, в т.ч. в мультицентрових міжнародних дослідженнях, дозволило охарактеризувати його як антиепілептичний засіб із широким спектром дії, ефективним при практично будь-яких типах нападів [2, 4, 6, 7, 9, 10].

Пірацетам є першим і визнаним в усьому світі класичним ноотропом, який діє на обмінні процеси, впливає на ряд функцій ЦНС, полегшує передачу інформації між півкулями головного мозку, стимулює передачу збудження в центральних нейронах. Він посилює у мозку синтез дофаміну, підвищує вміст норадреналіну. Препарат також збільшує кількість ацетилхоліну на синаптичному рівні і щільність холінорецепторів. З дії препарату не можна виключити ГАМК-ергічні елементи, незважаючи на те, що в ГАМК він не перетворюється. Препарат позитивно впливає на процеси обміну та кровообігу мозку, стимулює окислювально-відновні процеси, збільшує утилізацію глюкози, покращує регіонарний

кровообіг в ішемізованих ділянках мозку, збільшує енергетичний потенціал організму при участі АТФ та аденілатциклази. Оптимізація енергетичних процесів сприяє підвищенню стійкості ЦНС до гіпоксії та різних токсичних факторів. Пірацетам покращує інтегративну діяльність мозку, сприяє консолідації пам'яті, покращує процеси навчання. Застосовується в неврологічній, психіатричній та геронтологічній практиці [3].

Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) – антиоксидант. Він захищає різні ендogenous речовини організму від окислення. Уповільнює перекисне окислення ліпідів, яке активується при багатьох захворюваннях. Бере участь у процесах тканинного дихання, біосинтезі гему та білків, обміні жирів, вуглеводів та інш. При дефіциті вітаміну Е розвиваються дистрофічні зміни у м'язах, підвищується проникність та ламкість капілярів, відмічаються дегенеративні процеси у нервовій тканині та ін. Препарат може підвищувати ефективність протисудомних засобів при епілепсії [5].

Мета дослідження – дослідити вплив попереднього курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферолу на стан енергетичного обміну та структури міокарда і еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на 26 щурах лінії Вістар масою 170-200 г. Тварини були розподілені на 4 групи: I групу склали інтактні щури (n=8), II групу – щури з моделлю коразолових судом (n=6), III групу – тварини з коразоловими судомами на фоні попереднього курсового введення ламіктала (n=6), IV групу – щури з коразоловими судомами на фоні попереднього поєднаного курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферолу (n=6).

З метою моделювання судом коразол (пентілен-тетразол, *Sigma*, США) вводили одноразово внутрішньочеревинно в дозі 80 мг/кг. За щурами спостерігали протягом 30 хвилин. Реєстрували тривалість латентного періоду, частоту виникнення і тривалість клоніко-тонічних судом.

Фармпрепарати вводили внутрішньочеревинно протягом двох тижнів до моделювання коразолових судом в дозах: ламіктал (10 мг/кг), альфа-токоферол ацетат (200мг/кг) і пірацетам (400 мг/кг).

Гістохімічне вивчення активності окисно-відновних ферментів в міокарді проводили на кріостатних зрізах свіжозамороженої тканини серця товщиною 10 мкм. Досліджували активність сукцинатдегідрогенази за Нахласом і співав., лактатдегідрогенази за Гессом, Скарпеллі і Пірсом, а також НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ за Фарбером. Активність ферментів вивчали напівкількісним методом.

Патоморфологічне та електронномікроскопічне дослідження проведене за загальноприйнятими методиками.

Рівень аденілових нуклеотидів (АН) у серці і нирках щурів визначали методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією. 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) = $АТФ/(АДФ+АМФ)$; порівняльний коефіцієнт ($K_{пор}$) = $(АТФ+АМФ)/АДФ$.

Вивчення жирнокислотного (ЖК) складу ліпідів тканини серця та крові проведено методом газорідної хроматографії. Було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С14:0 – міристинова, С15:0 – пентадеканова С16:0 – пальмітинова, С17:0 – маргарінова, С18:0-стеаринова, С18:1-олеїнова, С18:2 – лінолева, С18:3 – ліноленова, С20:4 – арахідонова. Отримані зразки тканин експериментальних тварин гомогенізували у фізіологічному розчині, після чого здійснювали газохроматографічний аналіз за методикою Яницької Л.В. та ін. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів проводили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК та визначали їх вміст у відсотках.

Вірогідність отриманих результатів оцінювалася за t-критерієм Ст'юдента. Результати вважали вірогідними 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 ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені гістохімічні та патоморфологічні дослідження показали, що використання в якості

протисудомного препарату ламікталу призводить до помірного розширення просвітів спазмованих між'язевих капілярів, що обумовлює покращення трофіки міокарда. Слід також відмітити тенденцію до зниження ступеня та розповсюдженості контрактурних змін кардіоміоцитів всіх відділів серця. Зменшується і ступінь набряку скоротливого міокарда та між'язової сполучної тканини. Разом з тим зберігаються переважно локальні дистрофічні зміни кардіоміоцитів, з залишковими явищами перескорочення та розривів міофібрил. Такі структурні зміни виявляються на фоні тенденції до покращення енергетичного забезпечення функціональної активності кардіоміоцитів за рахунок підвищення активності як ферментів дихання і гліколізу, так і термінального окиснення (табл. 1).

Комбіноване застосування для фармакологічної корекції ламікталу α -токоферолу та пірацетаму не призвело до появи вірогідної різниці між показниками активності окисно-відновних процесів в кардіоміоцитах в групах порівняння, окрім вірогідного посилення активності ЛДГ, що свідчить про активність гліколітичних процесів на фоні тканинної гіпоксії. Структурні зміни міокарда всіх відділів серця тварин цієї групи мали невелику тенденцію до зменшення, але контрактурні зміни кардіоміоцитів виявлялись в багатьох клітинах. Ступінь васкуляризації міокарда дещо покращувався за рахунок вогнищового розширення просвітів між'язевих капілярів, але на меншому протязі, між у щурів, котрим вводили тільки ламіктал.

Таким чином, моделювання коразолової моделі судомного синдрому у щурів призводить до розвитку в серці контрактурних змін кардіоміоцитів, спазму між'язевих капілярів та інших патологічних змін, які формуються на фоні вірогідних зрушень енергетичного обміну і тканинної гіпоксії. Фармакологічна корекція протисудомним препаратом 3-го покоління ламікталом, а також антиоксидантами та антигіпоксантами роздільно і в комплексі забезпечує зменшення ступеня структурних та енергетичних змін в міокарді.

На ультраструктурному рівні за відтворення ко-

Таблиця 1

Гістохімічний показник активності окисно-відновних ферментів в міокарді щурів за моделювання коразолової моделі судомного синдрому та його фармакологічної корекції (M \pm m; P; одиниці активності)

Група	Ферменти		
	СДГ	ЛДГ	НАД-Н ДГ
I (n=8) – контроль	2,65 \pm 0,03	2,20 \pm 0,01	2,70 \pm 0,03
II (n=6) – коразол	2,25 \pm 0,02*	2,45 \pm 0,01*	2,55 \pm 0,02*
III (n=6) – ламіктал	2,55 \pm 0,02*	2,25 \pm 0,01**	2,65 \pm 0,02
IV (n=6) – ламіктал + α -токоферол + пірацетам	2,50 \pm 0,01	2,25 \pm 0,02**	2,60 \pm 0,02

Примітки: * - вірогідність ($p < 0,05$) порівняно з контролем;

** - вірогідність ($p < 0,05$) порівняно з коразолом без лікування.

Таблиця 2

Рівень аденілових нуклеотидів у серці щурів з моделлю коразолових судом та на фоні попереднього курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола (M±m, P)

Показники	Групи тварин			
	Інтактні тварини (n=8)	Коразолові судоми (n=6)	Коразолові судоми на фоні введення ламіктала (n=6)	Коразолові судоми на фоні терапії трьома препаратами (n=6)
АТФ, ммоль/кг	2,35±0,42	1,38±0,09*	2,71±0,41**	2,50±0,07**
АДФ, ммоль/кг	1,84±0,16	0,94±0,09*	1,00±0,03	0,61±0,07**
АМФ, ммоль/кг	1,47±0,15	0,62±0,06*	0,91±0,03**	0,44±0,02**
Сума, ммоль/кг	5,66±0,39	2,94±0,17*	4,62±0,45**	3,55±0,13**
АТФ/АДФ	1,30±0,13	1,61±0,18	2,63±0,37**	4,54±0,38**
АЕЗ Аткинсона	0,57±0,02	0,63±0,02	0,66±0,03	0,79±0,005**
ІФ	0,71±0,07	0,92±0,07	1,38±0,19**	2,44±0,12**
K _{пор}	2,19±0,21	2,35±0,30	3,54±0,37**	5,38±0,47**

Примітки: * - вірогідність (p<0,05) по відношенню до групи інтактних тварин;

** - вірогідність (p<0,05) по відношенню до групи щурів з моделлю коразолових судом.

разолової моделі в міокарді розвиваються зміни, що носять деструктивно-дистрофічний характер. Вони поширюються на скоротливий і енергетичний апарат кардіоміоцитів. При цьому скоротливий апарат зазнає деструктивних змін, в той час як в енергетичному апараті виникають дистрофічні та компенсаторно-приспосувальні реакції. Стан кардіоміоцитів пов'язаний з ушкодженнями в ендотеліальному вистеленні кровоносних мікросудин, де поширені процеси набряку та дистрофії.

Застосування ламікталу в значній мірі зменшує поширеність ділянок перескорочення міофібрил, але повністю не запобігає їх деструкції. Більш позитивно впливає ламіктал на кровоносні мікросудини, викликаючи збільшення їх просвітів, які були здебільшого звужені при судомному стані.

Комплексне застосування ламікталу, пірацетама та альфа-токоферолу найкраще позначається на ультраструктурі міокарду серця щурів. Більшість кардіоміоцитів мають структурно збережені міофібрили, організовані у типові саркомери, хоча і залишаються окремі, локальні ділянки контракції. Стан ядра, мітохондрій, гіперплазія саркоплазматичної сітки, присутність органел біосинтетичного плану свідчать про активні відновлювальні процеси в кардіоміоцитах при цьому лікуванні. Встановлена наявність значної кількості кровоносних мікросудин із розкритим просвітом.

Попереднє курсове введення протисудомного препарату ламікталу призводить також до значної інтенсифікації енергетичного обміну і збільшення вмісту АН у серці тварин в порівнянні з тими ж показниками у щурів при моделюванні коразолових судом без введення ламікталу: АТФ (на 96 %), АМФ (на 47 %), АТФ+АДФ+АМФ (на 57 %), АТФ/АДФ (на 63 %), ІФ (на 50 %) та K_{пор} (на 51 %).

Отримані експериментальні дані свідчать про

досить високу активність ламікталу у щурів з коразоловими судомами: відзначена повна нормалізація та подальше зростання рівня АН у серці дослідних тварин на фоні попереднього курсового введення ламікталу. Пошук літератури про вплив ламіктала на енергетичний обмін організму не привів до позитивних результатів.

Поєднана попередня фармакотерапія ламікталом, пірацетамом та альфа-токоферолом збільшує сумарний вміст АН в міокарді щурів на 21 % за рахунок достовірного зростання концентрації АТФ на 81 %. Співвідношення АТФ/АДФ, ІФ та K_{пор} також збільшуються в 2,8; 2,7 і 2,3 рази, відповідно.

Отримані нами результати свідчать про те, що попередня поєднана фармакотерапія ламікталом, пірацетамом та альфа-токоферолом стимулює обмін макроергічних з'єднань і збільшує їх енергетичний заряд у серці щурів при моделюванні коразолових судом.

У літературі є численні відомості про церебропротекторні і енергостабілізуючі ефекти пірацетама: про його здатність надавати захисну дію при ушкодженнях головного мозку, що викликаються гіпоксією, інтоксикаціями, електрошоком; а також про його властивості підвищувати концентрацію креатинфосфату, аденілових нуклеотидів та їх енергетичного заряду в тканині мозку, посилювати синтез РНК і фосфоліпідів, стимулювати гліколітичні процеси, посилювати утилізацію глюкози і зменшувати лактоацидоз при ішемії та ушкодженні ЦНС [7-9]. Однак, нами не виявлені дані про вплив пірацетама на вміст АН в життєво важливих органах при епілепсії та інших захворюваннях, що супроводжуються судомним синдромом.

За даними літератури, альфа-токоферол ацетат (вітамін Е) є активним антиоксидантом, гальмує перекисне окислення ліпідів, яке посилюється при

багатьох захворюваннях, попереджує пошкодження клітинних структур вільними радикалами. Він також бере участь у процесах тканинного дихання, біосинтезі гемму та білків, обміні жирів та вуглеводів, проліферації клітин та інших метаболічних процесах. При його дефіциті в організмі розвиваються дегенеративні процеси у нервовій тканині, гепатоцитах та в м'язах. Є відомості про те, що альфа-токоферол підвищує ефективність протисудомних засобів у хворих на епілепсію, у яких виявлено підвищений вміст у крові продуктів перекисного окислення ліпідів [11].

Як показали наші дослідження, використання курсового введення ламікталу та його комбінації з пірацетамом та альфа-токоферолом при коразолових судах є патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним.

Наші дослідження показали також, що введення коразолу на фоні двотижневого застосування ламіктала не викликало судом, а показники гемолізу еритроцитів у всіх концентраціях NaCl практично залишалися на рівні контрольних величин (табл. 3). У 0,5 % та 0,45 % розчинах NaCl гемоліз, як і у інтактних тварин, був відсутнім. У 0,4 % розчину NaCl

він дорівнював 25,9±3,3 % проти 27,2±3,4 % у контролі; у 0,35 % NaCl – 58,8±3,5 % проти 67,6±6,1 %, відповідно. Ці дані свідчать про відсутність зростання низькостійких еритроцитів у даній групі щурів.

Аналогічна картина, хоча і менш виражена, спостерігається і при моделюванні коразолових судом на фоні двотижневого поєднаного застосування трьох препаратів – ламіктала, пірацетама та α-токоферола. У 0,5-0,45 % розчинах NaCl гемоліз також був відсутнім. У 0,4 % він дорівнював 36,0±2,9 %, у 0,35 % – 85,7 %, тобто на 30 % і 10 %, відповідно, був нижчим у порівнянні з інтактними щурами, яким вводився коразол. В той же час на 39 % і 46 %, відповідно, він перевищував рівень гемолізу у щурів, яким вводили тільки ламіктал.

Таким чином, застосування ламіктала проявило протисудомний ефект, що позитивно вплинуло на стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів у даній групі тварин. Як відомо, ламіктал блокує потенціалзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригнічує надлишкове вивільнення глутамату амінокислоти, що відіграє значну роль у розвитку судом.

Таблиця 3

Осмотична резистентність мембран еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом та на фоні попереднього двотижневого застосування лікарських препаратів (M±m,P)

Група тварин	Концентрація розчину NaCl, %				
	0,50	0,45	0,40	0,35	0,10
	Кількість гемолізованих еритроцитів, %				
Інтактні (n=8)	0	0	27,2±3,4	67,6±6,1	100±0
Інтактні + коразол (n=6)	0	4,9±0,7*	51,4±3,1*	95,6±4,7*	100±0
Ламіктал + коразол (n=6)	0	0	25,9±3,3**	58,8±3,9**	100±0
Ламіктал + пірацетам + α-токоферол + коразол (n=6)	0	0	36,0±2,9**	85,7±6,1	100±0

Примітки: * - вірогідність (p<0,05) відносно групи «інтактні щури»

** - вірогідність (p<0,05) відносно групи «інтактні щури + коразол»

Таблиця 4

Жирнокислотний спектр ліпідів тканин серця (%)

	Норма	Ламіктал	Ламіктал + пірацетам+ альфа-токоферол
C _{14:0}	1,3 ± 0,3	2,7 ± 0,3	1,5 ± 0,3
C _{15:0}	0,6 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,7 ± 0,05
C _{16:0}	19,3 ± 1,0	22,0 ± 1,0	21,2 ± 1,0
C _{17:0}	0,4 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,4 ± 0,05
C _{18:0}	12,7 ± 1,0	11,4 ± 1,0	10,3 ± 1,0
C _{18:1}	8,3 ± 0,8	16,0 ± 1,3*	14,2 ± 0,9*
C _{18:2}	18,8 ± 1,3	18,5 ± 1,0	17,7 ± 1,1
C _{18:3}	0,4 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,1 ± 0,05
C _{20:4}	36,6 ± 1,5	28,8 ± 1,0*	33,9 ± 1,3
ΣНЖК	34,4 ± 1,6	36,6 ± 1,8	34,1 ± 2,0
ΣННЖК	65,6 ± 1,6	63,4 ± 1,8	65,9 ± 2,0
ΣПНЖК	55,8 ± 1,3	47,6 ± 1,6*	51,7 ± 1,8*

Примітки: * - вірогідність (p<0,05) при зрівнянні з контролем

де: ΣНЖК – сума насичених жирних кислот;

ΣННЖК – сума ненасичених жирних кислот;

ΣПНЖК - сума поліненасичених жирних кислот.

Відсутність тяжких зрушень з боку вище названих систем організму в умовах дії ламіктала позитивно відбилося і на функціональному стані клітинних мембран.

Проведеними газохроматографічними дослідженнями встановлено (табл. 4), що після лікування ламікталом в жирнокислотному складі ліпідів серця має місце нормалізація ліпідного комплексу за рахунок зміни вмісту арахідонової ЖК, що не вплинуло на співвідношення насичених і ненасичених ЖК. Сума ПНЖК знизилась за рахунок арахідонової ЖК.

Як бачимо із таблиці 4, після лікування комплексом фармпрепаратів в жирнокислотному складі ліпідів серця експериментальних щурів має місце зміна ліпідного комплексу за рахунок олеїнової і арахідонової ЖК. Очевидно, застосування антиоксидантів в комплексному лікуванні нормалізує вміст арахідонової ЖК і дозволяє рівень ПНЖК довести до норми.

Підсумовуючи результати проведених комплексних морфологічних та біохімічних досліджень профілактичного введення ламікталу, пірацетаму та альфа-токоферолу для фармакологічної корекції судомного синдрому, можна дійти висновку про доцільність рекомендації до застосування, поряд з антисудомними препаратами, антиоксидантів та антигіпоксантів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Браун Т. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. [Текст] / Т. Браун, Г. Холенс // М.: Изд-во "БИНОМ", 2006. – 288 с.
2. Власов П.Н. Ламотриджин в терапии эпилепсии у женщин [Текст] / П.Н. Власов, Д.В. Дранко, О.В. Агранович // Журнал неврологии и психи-

- атрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 5 (Вып. 2. Эпилепсия). – С. 38-42.
3. Исследование ноотропной и нейропротективной активности тиоцетама в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности [Текст] / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, А.В. Абрамов [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 6 (22). – С. 55-59.
4. Киричок Л.Т., Щербань М.Г. Метаболітні та метаболітотропні препарати в системі стрес протекції [Текст] / Л.Т. Киричок, М.Г. Щербань // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 103-108.
5. Краснокутський С.В. Вітамін Е у профілактиці та лікуванні захворювань, пов'язаних з активацією перекисного окиснення ліпідів [Текст] / С.В. Краснокутський, С.В. Шапоренко // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 1-2. – С. 109-114.
6. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции [Текст] / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова [и др.] // К., 2009. – 155 с.
7. Метаболитотропные препараты [Текст] / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.] // Запорожье, 2007. – 309 с.
8. Метаболічні і структурні серця та еритроцитів білих щурів за коразолової моделі судомного синдрому [Текст] / Н.А. Колесова, М.В. Хайтович, Л.Л. Аршиннікова [та ін.] // Науковий вісник НМУ. – 2013. – № 1. – С. 9-14.
9. Перунова Н.Ю. Опыт применения ламиктала для лечения больных резистентной эпилепсией в амбулаторных условиях [Текст] / Н.Ю. Перунова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 1. – С. 30-34.
10. Willmore L.J. Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles [Text] / L.J. Willmore // Epilepsy Behav. – 2005. – Vol. 7, Suppl. 3. – P. 25-28.

Отримано: 10.10.13.

КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТАМИ И АНТИГИПОКСАНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ КОРАЗОВОЙ МОДЕЛИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Колесова Н.А., Хайтович М.В., Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.И., Брюзгина Т.С., Чухрай С.М., Литвиненко В.И., Сухарева Н.М., Жданова О.О.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Структурной основой становления патологии миокарда при моделировании коразоловых судорог является спазм межмышечных микрососудов и контрактурные изменения кардиомиоцитов, что обуславливает ухудшение кровообращения и уменьшение снабжения кислородом кардиомиоцитов, их гипознергетизм, нарушение липидного метаболизма.

Цель – изучить влияние курсового введения ламиктала, пирацетама и альфа-токоферолу на состояние энергетического

обмена и структуры миокарда и эритроцитов у крыс с моделью коразоловых судорог.

Материалы и методы. Исследования проведены на 26 крысах линии Вистар массой 170-200 г. Животные были разделены на 4 группы: I группу составили интактные крысы (n=8), II группу – крысы с моделью коразоловых судорог (n=6), III группу – животные с коразоловыми судорогами на фоне предыдущего курсового введения ламиктала (n=6), IV группу – крысы с коразоловыми судорогами на фоне предыдущего курсового введения ламиктала, пирacetama и альфа-токоферола (n=6).

Результаты. Моделирование коразоловой модели судорожного синдрома у крыс приводит к развитию в сердце контрактурных изменений кардиомиоцитов, спазма межмышечных капилляров и других патологических изменений, которые формируются на фоне возможных сдвигов энергетического обмена и тканевой гипоксии. Фармакологическая коррекция противосудорожным препаратом 3-го поколения ламикталом, а также антиоксидантами и антигипоксантами отдельно и в комплексе обеспечивает уменьшение степени структурных и энергетических изменений в миокарде.

У животных III группы, по сравнению с животными II группы, был на 96 % выше уровень АТФ, на 47 % – АМФ, на 57 % – сумма адениловых нуклеотидов, на 63 % – индекс АТФ/АДФ. У крыс IV группы, по сравнению с животными III группы, было выше соотношение АТФ/АДФ и содержание олеиновой и арахидоновой жирных кислот в жирнокислотном составе липидов сердца. Показатель среднего значения суммы полиненасыщенных жирных кислот у крыс IV группы (51,7±1,8 %) приближался к контрольным цифрам (55,8±1,3 %), тогда как у крыс III группы был ниже – (47,6±1,6 %).

Применение трех препаратов обусловило противосудорожный эффект, что положительно повлияло на состояние осмотической резистентности мембран эритроцитов.

Таким образом, использование курсового введения ламиктала и его комбинации с пирacetamом и альфа-токоферолом при коразоловых судорогах является патогенетически обоснованным и клинически целесообразным.

Выводы: Применение антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении судорожного синдрома позволяет улучшить липидное и энергетическое состояние кардиомиоцитов и эритроцитов.

Ключевые слова: коразоловый судорожный синдром, коррекция, метаболизм, структура, сердце, эритроциты.

ANTIOXIDANTS AND ANTIHYPOXANTS CORRECTION OF THE METABOLIC AND STRUCTURAL CHANGE IN HEART AND ERYTHROCYTES WITH CORASOL MODEL OF CONVULSIVE SYNDROME

Kolesova N.A., Khaitovych M.V., Arshynnikova L.L., Antonenko L.I., Bruzgina T.S., Chuhraj S.M., Litvinenko V.I., Suhareva N.M., Jdanova O.O.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Basic structural cause of myocardial pathology due to corasol-induced seizures modelling is associated with the spasm of intermuscular vessels and contractural changes in cardiomyocytes, which provides the impaired blood circulation and reduced oxygen blood supply to cardiomyocytes, their hypoenergetism, and imbalance in lipid metabolism.

Aim: to investigate the influence of course administration of lamictal, piracetam and alpha-tocopherol on the energy metabolism condition and myocardial structure in rats with corasol model of convulsive syndrome.

Materials and methods. 26 Wistar rats weighing 170-200 g were randomly divided into four groups. The I control group included intact animals (n=8), the II group – rats with corasol model of convulsive syndrome (n=6), the III group – animals with corasol model of convulsive syndrome against a background of the course administration of lamictal (n=6), the IV group – rats with corasol-induced seizures because of the course administration of lamictal, piracetam and alpha-tocopherol (n=6).

Results. The modelling of corasol-induced seizures in rats leads to the development of contractural changes in cardiomyocytes, spasm of intermuscular vessels and other pathological changes formed against a background of possible shifts of energetic metabolism and tissue hypoxia. Pharmacological correction with the third generation anticonvulsant lamictal as well as antioxidants and antihypoxants separately and in complex administration provides diminishing of structural and energetic changes in myocardium.

The animals of the III group contrary to the II group demonstrated increased ATP level by 96 %, AMP level – by 47 %, amount of adenylic nucleotides – by 57 % and ATP/ADP ratio – by 63 %. The rats of the IV group compared to the III group of experimental animals had increased ATP/ADP ratio and higher amount of oleinic and arachidonic fatty acids in the fatty acid composition of the heart lipids. The average value of polyunsaturated fatty acids sum in the IV group of rats (51,7±1,8 %) approached the check digits (55,8±1,3 %), while it was significantly lower (47,6±1,6 %) in the III group of rats.

Treatment with three medicines provided anticonvulsive effect which had favourable influence on the osmotic resistance state of erythrocytes membrane.

Consequently, the course administration of lamictal and their combination with piracetam and alpha-tocopherol is pathogenically substantiated and clinically reasonable in case of corasol-induced seizures.

Conclusion. The complex treatment of convulsive syndrome with antioxidants and antihypoxants allows ameliorating lipid and energetic state of cardiomyocytes and erythrocytes.

Keywords: corasol convulsive syndrome, antioxidants, antihypoxants, correction, metabolism, structure, heart, erythrocytes.