

3. Загоруйко А.К. Атлас ультраструктурной морфологии бронхов в норме и патологии. – Симферополь, ИАО КГМУ 2003 -104 с., ил.

4. Комплексная электронно-микроскопическая оценка изменений ультраструктуры эпителия бронхиол при бронхиальной астме в эксперименте. А.К. Загоруйко, Т.А. Аскари, А.А. Загоруйко, А.Н. Самойлов. // Украинский пульмонологический журнал. 2002 №2 с.51- 53.

5. Лукомский Г. И., Шлутко М.Л. Бронхопульмонология. Москва. Медицина, 1982г. с.1-40.

6. Непомнящих Г. И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении лёгких. г. Новосибирск, Наука Сибирское отделение 1979г. с.20-150.

7. Чучалин А.Г. Тяжёлые формы бронхиальной астмы. // Международный медицинский журнал. – 2000.- №4. – с.11-14.

8. Черняев А. Л., Жаворонков А. А. Патоморфологическая и морфометрическая диагностика бронхоспастического синдрома при хроническом диффузном бронхите и бронхиальной астме. Архив патологии М. 1981 Т. 43 вып.3, с.60- 66. 9. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма в 2-х т. Москва «Агар» 1997-1998г. Т 1. с.1-50.

10. Roche W.R. // Inflammatory and structural changes in the small Airways in Bronchial Asthma – American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. - Vol 157. pp.S –191 – S194. 1998.

11. Velden V. H., Versnel H.F Bronchial epithelium: morphology, function and pathophysiology in asthma. // Eur. Cytokine Netw.- 1998.- Dec. 9 (4).- P. 585- 597

УДК 615.211:615.212.2

И.В. Киреев, Б.А. Самура

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Национальный фармацевтический университет, г.Харьков

Ключевые слова: производные ксантина, биоэлектрическая активность мозга, вызванные потенциалы.

В работе представлены исследования влияния производных ксантина на биоэлектрическую активность головного мозга. Установлено, что 3-метил-7-гептил-8-пиперидиноаминоксантин (соед. 37) вызывает десинхронизацию ритма биоэлектрической активности головного мозга, увеличение в 1,5-2 раза амплитуды корковых ветвей анализаторов соматосенсорной, висцеральной и слуховой зон, проявляя психостимулирующий эффект. Соединение 60 вызывает урежение тета ритма и увеличение амплитуды медленно волновой активности.

ВПЛИВ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ НА БІОЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ КОРИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

І.В. Кіреєв, Б.А. Самура

В роботі представлені дослідження впливу похідних ксантину на біоелектричну активність головного мозку. Встановлено, 3-метил-7-гептил-8-пиперидиноаминоксантин (з'єд. 37) викликає десинхронізацію ритму біоелектричної активності головного мозку, збільшує в 1,5-2 рази амплітуду коркових віпоїдей аналізаторів соматосенсорної, вісцеральної та слухової зон, виявляючи психостимулюючий ефект. Сполука 60 викликає зрідження тета ритму та збільшення амплітуди повільнохвильових коливань.

Ключові слова: похідні ксантину, біоелектрична активність мозку, викликані потенціали.

Патологія. – 2008. – Т5., №4. – С. 41-43

INFLUENCE XANTHINE DERIVATIVES ON BIOELECTRICAL ACTIVITY IN CORTEX OF LARGE HEMISPHERES OF A HEAD BRAIN

I. V. Kireev, B. A. Samura

In this work the researches of influence xanthine derivatives on bioelectrical activity of a head brain are represented. Is established, what 3-methyl-7-heptyl-8-piperidinoaminoxanthine (compound 37) causes desynchronization of a rhythm of bioelectrical activity in head brain, increase in 1,5-2 times of amplitude cortical response in analyzers for somatosensory, visceral and acoustical zones and show psychostimulant effect. The connection 60 causes for decrease teta-rhythm and increase of amplitude slowly-undulatory activity.

Key words: xanthine derivatives, bioelectrical activity of a brain, caused poten-tials.

Pathologia. 2008; 5(4): 41-43

Важной проблемой современной фармакологической науки является поиск новых более активных и безопасных лекарственных препаратов для фармакологической коррекции нарушений функционального состояния центральной нервной системы. В создании новых нейротропных средств основное значение принадлежит направленному синтезу новых веществ, используя принцип комплементарности структур лекарственного вещества и рецептора [8, 10, 12, 15].

В этом плане наше внимание привлекли ксантиновые производные которые имеют важное теоретическое и практическое значение. Известно, что пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды оказывают выраженное внеклеточное действие на возбудимые мембраны и могут участвовать в физиологических регуляторных процессах функционального состояния центральной нервной системы [2, 9, 11, 14]. Ранее было установлено, что 7,8-дизамещенные производные 3-метилксантина обладают низкой токсичностью, нейролептической, диуретической и антиаритмической активностями [3, 4, 5, 6, 13].

ЦЕЛЮЮ исследования явилось изучение влияния новых синтетических производных ксантина на биоэлектрическую активность головного мозга.

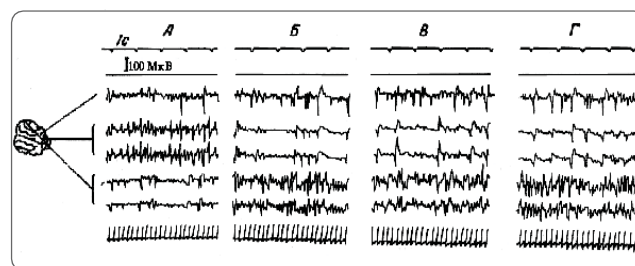


Рис. 1. – Изменение фоновой биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга кошки под влиянием соединения 122.

Сверху вниз: отметка времени 1 с; зона висцеральной проекции (2 кривые); слуховая зона (2 кривые); электрокардиограмма. А – запись до введения соединения; Б – Г – соответственно через 5, 15 и 30 минут после введения соединения 37 в дозе 4,6 мг/кг внутривенно.

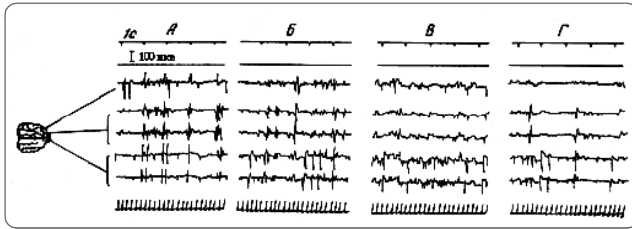


Рис. 2. – Изменение фоновой биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга кошки под влиянием соединения 37.

Сверху вниз: отметка времени 1 с; отметка введения соединения; соматосинсорная зона; зона висцеральной проекции (2 кривые); слуховая зона (2 кривые); электрокардиограмма. А – запись до введения соединения; Б–Г – соответственно через 5, 15 и 30 минут после введения соединения 37 в дозе 4,6 мг/кг внутривенно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одним из объективных методов оценки функционального состояния центральной нервной системы является метод электроэнцефалографии [1]. Данный метод мы использовали при изучении действия синтезированных веществ на центральную нервную систему. У наркотизированных хлоралозой (60 мг/кг) и этиминал-натрием (10 мг/кг) кошек регистрировали фоновую биоэлектрическую активность коры больших полушарий головного мозга. Животных закрепляли в стереотаксическом аппарате. Обнажение коры головного мозга проводилось следующим образом: вскрывали череп, затем снимали твердую мозговую оболочку. В течение всего опыта поверхность мозга постоянно орошали физиологическим раствором, подогретым до температуры тела животного (37°C). В области проекционных зон слухового, кожного и висцерального анализаторов накладывали серебряные хлорированные

электроды, к которым подключали ко входу восьмиканального электроэнцефалографа «Орион» (Венгрия) и регистрировали фоновую биоэлектрическую активность до и после введения изучаемых веществ [7]. Изучаемые соединения растворяли в стерильном физиологическом растворе и вводили в бедренную вену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ электроэнцефалограмм (ЭЭГ) (табл. 1) показывает, что через 5 минут после внутривенного введения соединений 37, 42, 67 и 91 на фоне синхронизации, обусловленной наркозом, отмечались отчетливые признаки десинхронизации. Более выраженное десинхронизирующее действие оказывало соединение 37, под его действием наблюдалось учащение тета-ритма биоэлектрических колебаний (на 15-30%) и уменьшением их амплитуды (на 16,5%), что указывает на наличие «пробуждающего» эффекта.

Данные явления аналогичны тем которые наблюдали при первичной фармакологической оценке общего действия соединения 37, острой токсичности и взаимодействия с барбитуратами, когда у животных отмечались

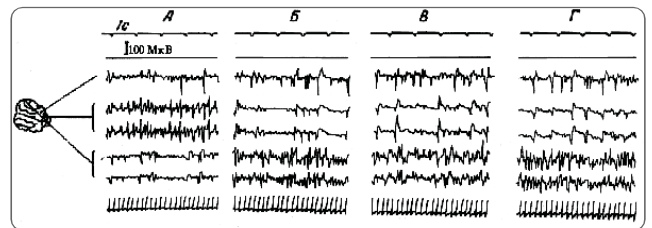


Рис. 3. – Влияние производных ксантина на первичные корковые ответы. А – запись до введения препарата; Б – запись после введения соединения 37; В – после введения соединения 122; 1 – анализатор сомато-сенсорной зоны; 2 – анализатор висцеральной проекции; 3 – анализатор слуховой зоны.

Таблица 1

Влияние производных ксантина на биоэлектрическую активность коры головного мозга кошки

Соединения №№	Доза мг/кг	Альфа (М±m)		Тета (М±m)		Дельта (М±m)	
		Частота	Амплитуда (мкВ)	Частота	Амплитуда (мкВ)	Частота	Амплитуда (мкВ)
Контроль	-	-	-	7,9±0,11***	109,1±3,4***	2,9±0,12**	271,5±4,9...
13	22,8	-	-	5,2±0,16**	133,7±4,2**	2,2±0,17**	295,1±5,2
37	4,6	16,6±2,3	21,6±3,1	9,2±0,14***	94,8±4,9...	-	-
42	19,1	14,3±3,1	20,4±2,8	8,9±0,22***	92,6±4,3...	-	-
43	19,1	-	-	5,8±0,31**	130,6±2,9**	2,1±0,13*	280,4±3,8
52	4,1	-	-	5,7±0,19**	121,4±2,6***	2,3±0,14	278,6±3,2
60	20,6	-	-	4,5±0,09***	143,4±4,6**	1,8±0,07	296,5±5,4
67	8,0	13,9±1,2	22,0±2,3	9,0±0,34...	91,3±4,2...	-	-
122	7,7	12,4±1,6	19,5±2,1	8,4±0,33...	89,8±3,6***	1,9±0,16*	264,5±3,9...
124	12,3	-	-	6,4±0,23***	124,5±3,1***	2,4±0,11**	282,2±4,8
Кофеин	10,0	14,5±2,1	22,6±2,2	9,5±0,42***	90,0±3,8***	-	-
Аминазин	5,0	-	-	5,4±0,14**	151,6±6,1**	1,7±0,12*	296,3±5,1*

Примечание. «*» - достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

Примечание. «**» - достоверность различий с кофеином $p < 0,05$.

Примечание. «***» - достоверность различий с аминазином $p < 0,05$.

признаки повышенной двигательной активности и антагонизм к наркотическому действию этаминал-натрия. После введения 3-метил-7-гептил-8-пиперидиноаминоксантина (соед. 37) в дозе 4,6 мг/кг наиболее выраженной была реакция десинхронизации (рис. 1). Более слабая реакция усиления биоэлектрической активности наблюдалась после введения соединения 122 (рис. 2). Явления десинхронизации и усиления биоэлектрической активности (на 20 – 35%) продолжали нарастать и были хорошо выражены через 15 минут после введения веществ.

Реакция, вызванная соединениями 37 и 122, продолжалась, и на ЭЭГ наблюдались отчетливые признаки десинхронизации. Через 40-50 минут после инъекции соединения 37 биоэлектрическая активность коры мозга возвращалась к исходному состоянию.

Явления десинхронизации, вызванные соединением 122, продолжались в течение 60-70 минут. По степени выраженности десинхронизирующего эффекта и продолжительности действия на первое место можно поставить соединение 37, а затем – соединение 122. Соединение 37 вызывало более длительный десинхронизирующий эффект.

После введения соединений 37 и 122 в дозе 4,6 и 7,7 мг/кг вызванные потенциалы в кожной, слуховой и висцеральной проекционных зонах увеличивались в 1,5-2 раза. Латентный период при этом несколько укорачивался (рис. 3).

При нанесении одиночных стимулов на какой-либо отдел афферентной нервной системы (висцеральной, слуховой и кожной) вызванные потенциалы существенно не различались между собой как по амплитуде, так и по конфигурации. После введения изучаемых препаратов амплитуда первичных ответов вызванных потенциалов увеличилась в 1,3 – 1,8 раза.

При повторном применении данных раздражителей, с увеличением частоты стимула раздражителя наблюдалось снижение амплитуды вызванных потенциалов вплоть до их полного выпадения. Наиболее слабая реакция отмечалась в проекционной зоне висцерального анализатора. В слуховой и кожной корковых проекциях реакция обнаружилась более отчетливо.

Более активными оказались соединения 37 и 122, после их введения трансформация по амплитуде и ритму развивалась при более высокой частоте раздражителя.

После введения соединений 13, 43, 52, 60 и 124 на электроэнцефалограмме появлялась десинхронизация, на фоне которой нередко регистрировались периоды медленно волновой активности, что, по-видимому, связано с улучшением кровообращения в коре больших полушарий головного мозга кошки.

Под действием соединений 13, 43, 52, 60 и 124 на ЭЭГ наблюдали урежение частоты тета ритма на 26,6%–43,1% и увеличение амплитуды биоэлектрических колебаний тета ритма на 11,3% – 31,4%, что свидетельствует об деприми-

рующем действии этих веществ. Наиболее активным оказалось соединение 60, депримирующая активность которого сопоставима с действием аминазина.

Таким образом, изученные замещенные и конденсированные производные ксантина оказывают разнонаправленное действие на биоэлектрическую активность коры больших полушарий головного мозга. Наиболее выраженное психостимулирующее действие оказывает соединение 37, которое увеличивает амплитуду вызванных потенциалов висцеральной, слуховой и кожных проекционных зон коры головного мозга кошки, улучшает усвоение ритма. Депримирующее влияние на центральную нервную систему проявило соединение 60.

ВЫВОДЫ

1. Соединение 37 вызывает десинхронизацию ритма биоэлектрической активности головного мозга, проявляя психостимулирующий эффект, который сопоставим с действием кофеина.

2. Соединения 37 и 122 увеличивают амплитуды корковых ответов анализаторов соматосенсорной, висцеральной и слуховой зон в 1,5-2 раза.

3. Соединение 60 на фоне десинхронизации обусловленной действием хлоралозо-небуталового наркоза на ЭЭГ регистрировалось урежение тета-ритма и увеличение амплитуды медленно волновой активности.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.-Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.
3. Приймєнко Б.А., Строкін Ю.В., Свєнтух Д.В. и др. // Запорожский медицинский журнал.-2004.-№1.-С. 23-25.
4. Приймєнко Б.А., Самура Б.А., Приймєнко А.О. и др. // Запорожский медицинский журнал.-2004.-№1.-С. 26-27.
5. Самура И.Б., Приймєнко Б.А. // Запорожский медицинский журнал.-2003.-№4.-С. 101-103.
6. Самура И.Б., Лєпахин В.К., Романенко Н.И. и др. // Запорожский медицинский журнал.-2006.-№1.-С. 129-132.
7. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. –М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.
8. Flack J.M. // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61, № 12. – P. 2093-2102.
9. Kakuda T; Nozawa A; Unno T; Okamura N; Okai O. // Biosci Biotechnol Biochem. – 2000.– Vol. 64, № 2. – P. :287-293.
10. Keane M.A., James J.E, Hogan M.J. // Neuropsychobiology. – 2007.– Vol. 56, №4. – P. 197-207.
11. -Malacco E., Omboni S. // Adv. Ther. – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 1006-1015.
12. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 931-938.
13. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y. // J. Hypertens. Res. – 2007. – Vol. 30, №9. – P. 831-837.
14. Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // J. Asthma. – 2002. – Vol. 39, №1. – P. 21-27.
15. Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. // Blood Press. – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 1-9.

Сведения об авторах:

Киреев И.В., к.мед.н., доцент кафедры фармакотерапии НФаУ;

Самура Б.А., д.фарм.н., профессор, зав. кафедры фармакотерапии НФаУ

Адрес для переписки: Киреев Игорь Владимирович, 61023 г. Харьков, ул. Сумская 73 кв. 37, тел.р. 8-067-718-43-90