

ANTIDIABETOGENIC EFFECT OF SUCCINANYLIC ACID DERIVATIVE IN THE ABSOLUTE INSULIN INSUFFICIENCY OF AUTOIMMUNE GENESIS

O.M. Kirichenko, ¹V.V. Poltorak

National University of Pharmacy, ¹Institute for Endocrine Pathology Problems by V.Ya. Danylevsky of AMS of Ukraine, Kharkiv

Summary: preventive effect of phenylethylamide of succinanylic acid on the absolute insulin insufficiency development was studied on the model of low-dose-streptozotocin-induced diabetes in mice. Administration of compound has been established to improve glycaemic control and to decrease the degree of lymphocytic infiltration in pancreatic islets of experimental animals.

Key words: type 1 diabetes mellitus, phenylethylamide of succinanylic acid, antidiabetogenic action.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. К.А. Посоховою

УДК 615.217.3:544.475:547.466.64:616.8 – 009.12

ПРОТИСУДОМНІ ЕФЕКТИ КОМБІНАЦІЇ КАРБАМАЗЕПІНУ З АНТАГОНІСТОМ ГЛУТАМАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ – РИЛУЗОЛОМ

©К.О. Кравченко, В.І. Опришко, В.Й. Мамчур

Дніпропетровська державна медична академія

Резюме: роботу присвячено експериментальній оцінці протисудомної дії комбінації класичного антиконвульсанта карбамазепіну (10, 15 мг/кг) з антагоністом глутаматних рецепторів рилузол (5, 10 мг/кг) на щурах. Як моделі судом використовували коразоловий тест і максимальний електрошок. Виявлено посилення протисудомного ефекту підпорогової дози карбамазепіну з метою зниження його нейротоксичної дії.

Ключові слова: карбамазепін, рилузол, протисудомні ефекти.

Вступ. При сучасному медикаментозному забезпеченні на даний час лікування епілепсії все ж таки залишається значною проблемою. Насамперед, це зумовлено наявністю значної кількості форм цієї патології, а застосування відомих протисудомних засобів супроводжується їх серйозною побічною дією їх, і саме щодо ЦНС. Наявність великої кількості нейромедіаторних амінокислот в різних відділах нервової системи, їх унікальна фізіологічна роль в роботі мозку, в механізмах нервово-психічної діяльності та пластичності можуть вказувати на перспективність використання сполук, які впливають на глутаматергічну нейромедіаторну систему як лікарських засобів різного типу дії (протисудомних, протиішемічних, нейропротективних засобів, анальгетиків та ін.) [1].

Тетразолілгліцин – потужний селективний агоніст NMDA-рецепторів, викликає судом, є ексайтотоксином, використовується в наукових дослідженнях [18]. AP7 – вибірково уповільнює

активний центр NMDA-рецептора, має ефекти антиконвульсанта у щурів, генетично схильних до епілепсії. Судоми викликали інтраперітонеальним введенням пілокарпіну 380 мг/кг після ін'єкцій AP7 в структури мозку – ретикулярну формацію, нігральну субстанцію або нуклеус [17]. CGP-37849 – сильний антиконвульсанта в експериментах на тваринах, досліджувався для лікування епілепсії [14]. Мідафотел – спочатку розроблений як потенційна терапія ексайтотоксичності, епілепсії або невропатичного болю. Є конкурентним антагоністом NMDA, не впливає на інші рецептори. Препарат блокував світлочутливі епілепсії у бабуїнів. Проте він був виключений з клінічних випробувань, оскільки не забезпечив чіткої протисудомної дії при епілепсії, а також мав побічні ефекти, які привели до виведення багатьох пацієнтів із досліджень [16]. PEAQX – у випробуваннях на тваринах надає захисний ефект на моделі максимального електрошоку в

мишей [10]. У селфотелу доклінічні дослідження показали наявність протисудомних властивостей, але подальші експериментальні дослідження і клінічні випробування показали його нейротоксичність, і таким чином, клінічне випробування зупинене [11]. Ламотриджин – використовується в клініці для терапії парціальних і генералізованих епілептичних нападів, має антидепресивні властивості в лікуванні біполярних розладів. Еліпродил – має антиконвульсантні ефекти в експериментальному дослідженні, не викликає седативний ефект або амнезію. Досліджувався в терапії інсульту і епілепсії, але клінічні випробування не показали сприятливої дії [15].

Пошук лікарських засобів серед лігандів рецепторів глутамату привів до створення препаратів з протисудомною та ноотропною (мемантин), протипаркінсонічною (амантадин, будіпін) та анальгетичною (кетамін, декстрометорфан) активністю; препарата для лікування бокового аміотрофічного склерозу (рилузол). В найближчому майбутньому найбільш вірогідне застосування глутаматергічних засобів в комплексній терапії. Перспективними є комбінації неконкурентних антагоністів NMDA-рецепторів та антипаркінсонічних засобів, антагоністів AMPA-рецепторів та протисудомних препаратів, позитивних модуляторів AMPA-рецепторів та атипичних нейролептиків. Такий підхід дозволяє знизити дозу засобів традиційної терапії та зменшити їх побічні ефекти.

Мета нашого дослідження – вивчення ефективності сумісного застосування препаратів, що мають протисудомну активність, але реалізують її через різні механізми дії. Відомо, що карбамазепін є ГАМК-міметиком. Препаратом-компонентом для нього ми обрали рилузол – антагоніст глутаматних рецепторів, тому що судоми розвиваються саме на тлі порушення рівноваги між пригнічувальною та збуджувальною системами мозку. У нашій лабораторії рилузол показав протисудомний ефект, протиішемічну та протипаркінсонічну дію [6].

Методи дослідження. У наших дослідженнях брали участь 140 білих нелінійних щурів масою 180-220 г. Догляд і утримання лабораторних тварин здійснювали відповідно до вимог [3-5] у стандартних умовах віварію ДДМА при вільному доступі до води та їжі, щури одержані з розплідника ІФТ АМН України. Тварин розділили на групи залежно від препарату, що вводили. На початку досліду за 40 хв тваринам внутрішньошлунково вводили розчини з ТВІНом-80: рилузолу в дозі 5 і 10 мг/кг, карбамазепіну – 10 і 15 мг/кг; контрольній групі внутрішньошлунково вводили ізотонічний розчин хлориду натрію

з ТВІНом-80. Гострий напад клоніко-тонічних судом у щурів створювали шляхом одноразової внутрішньоочеревиної ін'єкції коразолу в дозі 40 мг/кг (доза залежить від чутливості експериментальних тварин) [3]. Судоми моделювали максимальним електрошоком (МЕШ), який викликали за допомогою вушних електродів, використовуючи надпорогові подразнення струмом (50 Гц, 50 мА, 0,2 с). Оцінювали активність препаратів за кількістю щурів з тонічними судомами та тривалістю судом [2]. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [7].

Результати й обговорення. Згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України коразоловий тест вважають моделлю малих нападів та абсансів. Використання коразолу в низьких дозах викликає абсансоподібні судоми. У помірних дозах коразол веде до розвитку клонічних судом, а високі його дози індукують тоніко-клонічні судоми і навіть загибель тварини. Діє коразол через пікротоксиновий сайт ГАМК-рецепторного комплексу, пригнічуючи роботу рецепторів і викликаючи закриття каналів для іонів хлору, що призводить до зниження гіперполяризації нейронів і підвищення їх збудливості [8].

Наші результати показали, що на моделі коразолових судом введення карбамазепіна в дозі 15 мг/кг продовжує латентний період на 35,4 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), практично не змінює тривалість клоніко-тонічної фази судом – на 10 %, знижує тривалість тонічної фази – на 28,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Карбамазепін у підпороговій дозі 10 мг/кг проявляє тенденцію пролонгації латентного періоду до початку судом на 25,3 %, до скорочення клоніко-тонічної фази на 18,3 % і тонічної фази судом на 20,2 %.

Рилузол в дозі 5 мг/кг продовжує тривалість латентного періоду на 68,9 % ($p < 0,05$), а в дозі 10 мг/кг – на 137,4% ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Введення комбінації рилузола з карбамазепіном в різних дозах підсилює протисудомну дію обох препаратів: у щурів тривалість латентного періоду в 2-3 рази більша за цей показник у контрольній групі, також значно зменшується тривалість конвульсій.

Модель МЕШ – генералізована судомна активність в результаті дії на тварин електричного току – має ряд відмінностей від інших моделей. З одного боку, однократне застосування електрошоку використовується як один із обов'язкових тестів при скринінгу протиепілептичних препаратів [19]. З іншого боку, повторюваний електрошок у тварин є повним аналогом електроконвульсивної терапії, яку до сьогодні використовують у клініці при лікуванні пацієнтів з деякими психічними захворюваннями, насам-

Таблиця 1. Вплив препаратів та їх комбінацій на параметри судом при введенні коразолу (40 мг/кг), N=10

Групи тварин	Стат. показник	Латентний період, с	Тривалість клонікотонічної фази, с	Тривалість тонічної фази, с
Контроль	M±m	204,0±11,2	38,0±3,1	19,0±2,0
Карбамазепін 15 мг/кг	M±m %	276,2±21,6 +35,4*	34,2±4,1 -10,0	13,6±1,2 -28,4*
Карбамазепін 10 мг/кг	M±m %	255,6±33,3 +25,3	31,5±7,2 -18,3	15,2±6,8 -20,2
Рилузол 5 мг/кг	M±m %	344,5±18,9 +68,9*	29,6±3,9 -22,1*	11,3±1,9 -40,5*
Рилузол 10 мг/кг	M±m %	484,3±22,5 +137,4*	24,2±4,1 -36,3*	10,5±2,2 -44,7*
Карбамазепін 10 + Рилузол 5	M±m %	422,1±15,6 +106,9*	21,3±3,6 -43,9*	8,2±1,7 -56,8*
Карбамазепін 10 + Рилузол 10	M±m %	587,3±25,2 +187,9*	15,0±2,6 -60,5*	Немає судом

Примітка: *p<0,05 відносно контролю.

перед, із депресією, резистентною до лікарських засобів [13], окремими формами шизофренії й манії [12].

При однократному введенні карбамазепіну (10 мг/кг) у 60 % щурів розвивались судом, при введенні його в дозі 15 мг/кг – тільки у 20 % тварин були конвульсії (табл. 2). Рилузол в дозах 5 і 10 мг/кг справляє захисний ефект на 40% щурів.

Введення комбінації рилузолу (5 мг/кг) і карбамазепіну (10 мг/кг) запобігає розвитку епілептичного нападу у 80 % тварин, судоми з'являються тільки у 20 %. Комбінація рилузолу (10 мг/кг) з карбамазепіном (10 мг/кг) не викликає судом у жодного з 10 щурів. Комбінації карбамазепін+риллзуол у різних співвідношеннях за силою протисудомної активності перевищували

Таблиця 2. Вплив препаратів та їх комбінацій на прояви максимальних електрошокових судом у щурів

Групи тварин	Стат. показник	Кількість щурів у групі	Кількість щурів з електрошоковими судомами	Тривалість електрошокових судом	Тривалість тонічної екстензії задніх кінцівок
МЕШ	M±m	10	10	48 ± 0,8	19,6 ± 0,5
Карбамазепін 10	M±m %	10	6	9,5 ± 0,4 -80,2*	5,16 ± 0,4 -73,7*
Карбамазепін 15	M±m %	10	2	5,5 ± 0,5 -88,5*	Немає судом
Рилузол 5	M±m %	10	6	19,6 ± 1,2 -59,1*	13,9 ± 0,7 -28,7*
Рилузол 10	M±m %	10	6	5,9 ± 0,3 -87,7*	3,0 ± 0,2 -84,7*
Карбамазепін 10 + Рилузол 5	M±m %	10	2	13,7 ± 0,4 -71,5*	9,5 ± 0,6 -51,7*
Карбамазепін 10 + Рилузол 10	M±m %	10	0	Немає судом	Немає судом

Примітка: *p<0,05 відносно контролю.

антиконвульсивні властивості карбамазепіну. У тварин не тільки скорочувалася тривалість конвульсій, а й підвищувалася стійкість до судомогенного фактора, вони швидше і легше виходили з стану нерухомості у постпароксизмальному періоді, зменшувалася смертність тварин.

Висновки. 1. Рилузол у комбінації з карбамазепіном в умовах коразолової інтоксикації та

МЕШ проявляють виражену протисудомну активність, що дозволяє припустити їх ефективність щодо абсансів та парціальних та/або тоніко-клонічних припадків.

2. Включення в стандартну протисудомну терапію рилузолу дає можливість знизити дозу карбамазепіна в експерименті, тим самим підвищити його ефективність та безпечність.

Література

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. – С-Пб., 2000. – 297 с.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) За ред. О.В. Стефанова – Київ: Вид. дім “Авіцена”, 2002. – 527с.
4. Этика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.
5. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними. – Київ, 2002. – 155 с.
6. Кравченко К.О., Опришко В.І., Мамчур В.Й. Новый взгляд на відомий лікарський засіб – рилузол // Ліки. – №5-6. – 2007. – С. 3-8.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: “Морион”, 2001. – 408 с.
8. Методичні рекомендації «Доклінічне вивчення спеціальної активності потенціальних протисудомних препаратів» ДФЦ МОЗ України / За ред. М.А. Головенко, Л.О. Громов – 2003. – 70 с.
9. Патент на винахід №80748 МПК (2006) А61К 31/425. Засіб і фармацевтична композиція на основі 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолу та спосіб запобігання або лікування епілептичних станів // Кравченко К.О., Нужа Ю.О., Мамчур В.Й. та ін.; ЗАТ НВЦ «БХФЗ» (Україна); Опубл. 25.10.2007.
10. Auberson Y., Allgeier H. et al. 5-Phosphono-
11. methylquinoxalinediones as competitive NMDA receptor antagonists with a preference for the human 1A/2A, rather than 1A/2B receptor composition // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2002. – № 12 (7). – P. 1099-1102.
12. Davis S.M., Lees K.R. et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist // Stroke. – 2000. – № 31 (2). – P. 347-354.
13. Fink M. How does electroconvulsive therapy work? // Neuropharmacol. – 1990. – №3. – P. 73-82.
14. Glass R.M. Electroconvulsive therapy: time to bring it out of the shadows // JAMA. – 2001. – № 285. – P. 1346-1348.
15. Jessa M., Nazar M., Bidzinski A., Plaznik A. The effects of repeated administration of diazepam, MK-801 and CGP 37849 on rat behavior in two models of anxiety // European Neuropsychopharmacology. – 1996. – № 6 (1). – P. 55-61.
16. Kohl B.K., Dannhardt G. The NMDA receptor complex: a promising target for novel antiepileptic strategies // Current Medicinal Chemistry. – 2001. – № 8 (11). – P. 1275-1289.
17. Lowe D.A., Emre M. et al. The pharmacology of SDZ EAA 494, a competitive NMDA antagonist // Neurochemistry International. – 1994. – № 25 (6). – P. 583-600.
18. Meldrum B., Millan M., Patel S., de Sarro G. Antiepileptic effects of focal micro-injection of excitatory amino acid antagonists // Journal of Neural Transmission. – 1988. – № 72 (3). – P. 191-200.
19. Schoepp D.D., Smith C.L. et al. D,L-(tetrazol-5-yl) glycine: a novel and highly potent NMDA receptor agonist // European Journal of Pharmacology. – 1991. – № 203 (2). – P. 237-243.
20. White H.S. Animal models of epileptogenesis // Neurology. – 2002. – № 59 (suppl.5). – P. 7-14.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ КАРБАМАЗЕПИНА С АНТАГОНИСТОМ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ – РИЛУЗОЛОМ

К.А. Кравченко, В.И. Опришко, В.И. Мамчур

Днепропетровская государственная медицинская академия

Резюме: работа посвящена экспериментальной оценке противосудорожного действия комбинации классического антиконвульсанта карбамазепина (10, 15 мг/кг) с антагонистом глутаматных рецепторов рилузолом (5, 10 мг/кг) на крысах. В качестве моделей судорог использовали коразоловый тест и максимальный электрошок. Выявлено усиление антиконвульсантного эффекта подпороговой дозы карбамазепина с целью снижения его нейротоксического действия.

Ключевые слова: карбамазепин, рилузол, противосудорожные эффекты.

ANTICONVULSANT EFFECTS OF COMBINATION OF CARBAMAZEPINE WITH ANTAGONIST OF GLUTAMATE RECEPTOR RILUZOLE

K.O. Kravchenko, V.I. Opryshko, V.Y. Mamchur

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Summary: work is devoted to the experimental estimation of anticonvulsant action of combination of classic anticonvulsant carbamazepine (10, 15 mg/kg) with the antagonist of glutamate receptors of riluzole (5, 10 mg/kg) on rats. As models of convulsions used a corazole test and maximal electroshock. Strengthening of anticonvulsant effect of under-threshold dose of carbamazepine is exposed with the purpose of decline of its neurotoxic action.

Key words: carbamazepine, riluzole, anticonvulsant effects.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Б.П. Громовиком

УДК 615.2/3:796

ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СПОРТІ

©І.Я. Городецька, Г.Й. Ванюк, Ю.О. Івасюта, О.М. Корнієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: показана необхідність підвищення рівня освідомленості спортсменів про вживання лікарських засобів та розробки алгоритмів фармацевтичної опіки, спрямованих на покращення фармакологічної підтримки спорту.

Ключові слова: допінг, лікарські засоби, перелік речовин, заборонених Всесвітнім Антидопінговим Агенством (WADA).

Вступ. Основними завданнями спортивної фармакотерапії є збереження, зміцнення та моніторинг здоров'я спортсмена, контроль за використанням лікарських засобів у спорті та масовій фізичній культурі, управління реабілітаційними процесами після специфічних навантажень і травм. Стан здоров'я осіб, які займаються фізичною культурою та спортом, до останнього часу не був предметом достатнього поширення і вивчення. Тому питання раціонального використання лікарських засобів у спорті є актуальним, особливо в світлі загострення боротьби з допінгом. Аналіз стану антидопінгової кампанії розкриває нові аспекти проблеми: по-перше, підвищення відповідальності за здоров'я та якість життя спортсмена, особливо після закінчення спортивної кар'єри; по-друге, необхідність надзвичайної обережності та усвідомленості при прийманні спортсменами будь-яких лікарських засобів та БАД.

Особливості фармакології спортивних досягнень систематизовані в роботах О.Н. Шаповал [5, 6]; моральні, правові та економічні аспекти допінгу у спорті вивчались О.Б. Блавацькою [1, 2]. Проте аналіз використання діючими спортсменами лікарських засобів та біологічно активних добавок не проводився.

Мета роботи – дослідження стану споживання лікарських засобів діючими спортсменами та рівня їх освідомленості про важливість пос-

тійного контролю та недопущення потрапляння в організм речовин, в 100 % безпечності котрих немає впевненості.

Методи дослідження. На питання спеціально розробленої анкети відповідали студенти Львівського державного університету фізичної культури, члени збірної команди області та України, які регулярно тренуються і беруть участь в змаганнях обласного, всеукраїнського та міжнародного рівня. Була опрацьована статистично достовірна сукупність анкет. Вік спортсменів становив від 17 до 20 років, з них вони займались спортом регулярно від 5 до 10 років; дівчат 47% і хлопців 53%. Серед видів спорту були представлені легка атлетика (33%), біатлон (24%), велоспорт (23%) та гірські лижі (20%). 50% спортсменів є кандидатами в майстри спорту, 27% – майстри спорту, 23% – першорядники. Важливим є охоплення різних типів спортивної діяльності. Так, для легкої атлетики і біатлону провідною якістю є витривалість, а велосипедний спорт і гірські лижі – швидкісно-силові.

Результати й обговорення. Досвід використання та знайомство з лікарськими засобами оцінювали у кількісних і якісних показниках. Узагальнення кількісних значень представлено на діаграмі 1.

Як видно з діаграми, найкраща ознайомленість з лікарськими засобами у легкоатлетів; всього