Рекомендована д-м мед. наук, проф. К.А. Посоховою
УДК 616.831-005:616.8-009:547.532-092.9

ДИНАМІКА НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ ЯК ПОКАЗНИКА ЗАХИСНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ БЕНЗОТІАЗОЛУ ПРИ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©К.О. Кравченко, В.Й. Мамчур

Дніпропетровська державна медична академія

Резюме: у щурів після двостороннього перев'язування загальних сонних артерій спостерігається виражений неврологічний дефіцит, порушення координації рухів, загибель тварин. При застосуванні боризолу (МНН – рілузол, Борщагівський ХФЗ, Україна), рилутеку (МНН – рілузол, Aventis Pharma, Франція) й амдифлузолу (синтезований в дослідно-впроваджувальній лабораторії Борщагівського ХФЗ, Україна) чітко прослідковується позитивна динаміка прояву їх церебропротекторної дії, що має однонаправленість, проте відрізняється за силою ефекту, оскільки всі речовини мають подібну структуру. Похідні бензотіазолу зменшували загибель тварин, суттєво прискорювати динаміку ліквідації неврологічного статусу. За силою ефекту амдифлузол > боризол = рилуток.

Ключові слова: неврологічний дефіцит, дія, похідні бензотіазолу, мозковий кровообіг.

Вступ. Властивість зменшувати негативний вплив ішемії на метаболізм клітин нервової тканини в зоні з гострим порушенням церебрального кровообігу та запобігати дистрофічним змінам (до нейрональної загибелі) властива лікарським засобам із різних фармакологічних груп. Церебропротективна активність існуючих фармакотерапевтичних засобів реалізується шляхом впливу на певні патогенетичні ланки гострого цереброваскулярного кризу ішемічного генезу. Дослідження та систематизація нових проявів фармакодинаміки, у тому числі й механізмів дії вже відомих лікарських засобів, дозволяє розширити спектр показань до їх застосування та поповнити арсенал засобів фармакотерапії таких тяжких захворювань, як ішемія головного мозку [4].

Найбільш інтенсивно пошук препаратів церебропротективної дії проводиться серед антагоністів кальцієвих каналів, блокаторів фенциклідинового та глутамінового сайтів NMDA-рецепторів, позитивних модуляторів AMPA-рецепторів, агоністів ГАМК-рецепторів, речовин, що нормалізують біоенергетичні процеси у нейроні, та антиоксидантів [1, 5].

Метою роботи є дослідження впливу блокаторів глутаматергічної передачі, до яких належить ряд похідних бензотіазолу – рілутек (МНН – рилузол, Aventis Pharma, Франція), боризол (МНН – рилузол, ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна), амдифлузол (синтезований у дослідно-впроваджувальній лабораторії ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) на виживаність і неврологічний статус тварин за умов гострого порушення мозкового кровообігу.

Методи дослідження. Дослідження виконали на 40 білих безпородних щурах обох статей масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Щурів одержано з розплідника ІФТ АМН України. Усі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали згідно з "Положенням про використання тварин у біомедичних дослідах" [3].

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) моделювали шляхом незворотної двобічної оклюзії загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили згідно з методичними рекомендаціями [2] під натрій-тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Тварини були розділені на групи: псевдопрооперовані тварини (інтактні); контроль (тварини з ГПМК); тварини з ГПМК, що одержували рілутек в дозі 5 мг/кг; тварини з ГПМК, що одержували боризол в дозі 5 мг/кг, тварини з ГПМК, що одержували амдифлузол в дозі 14 мг/кг. У кожній групі було по 8 щурів. Похідні бензотіазолу вводили однократно внутрішньошлунково за 40 хв до оклюзії загальних сонних артерій.

Оцінювальними критеріями церебропротекторної дії похідних бензотіазолу на експериментальній моделі гострого порушення мозкового кровообігу – двобічній оклюзії загальних сонних артерій – була виживаність щурів (в %) в динаміці, а також усунення неврологічного дефіциту згідно з неврологічною шкалою Stroke-index Mc Grow [8]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів. Відзначали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість як прояв невроло-

гічного дефіциту, розглядали втримання щурів на обертовому стрижні діаметром 15 см (3 об./хв). Тварин тестували щодня, виставляючи суму балів.

Дані експериментальних досліджень оброблялись з розрахунком середніх та сигмальних відхилень та з використанням *t*-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію статистики – точного методу Фішера для чотирипольної таблиці [6]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [7].

Результати й обговорення. Протиішемічну активність досліджуваних речовин оцінювали в динаміці за показником летальності, а також за перебігом клінічної картини ГПМК у порівняльному аспекті з контрольною групою тварин (без введення препарату). Результати проведеної серії скринінгових досліджень фармакопрофілактичної активності похідних бензотіазолу в умовах модельованої форми ГПМК представлені на рис. 1, із якого можна зробити висновок, що речовини проявляють протиішемічну активність різного ступеня, яка реалізується збільшенням відсотка виживаності щурів порівняно з контролем.

Згідно з нашими дослідженнями показано, що введення боризолу і препарату порівняння – рілутеку сприяє більшій тривалості життя тварин з експериментальним ішемічним інсультом. Так, максимальний нейропротекторний ефект в умовах ГПМК боризол і рілутек проявляють на 24 годину – вижило 37,5 % тварин, тоді як у контрольній групі на 24 годину залишилося 12,5 % щурів. Важливо відмітити, що на момент 100 % загибелі контрольних щурів – 36 годин вижило 37,5 % щурів як у групі, яка отримала боризол, так і в групі з рілутеком. На 72 годину спостереження в групах боризол і рілутек вижило 25% тварин (рис. 1).

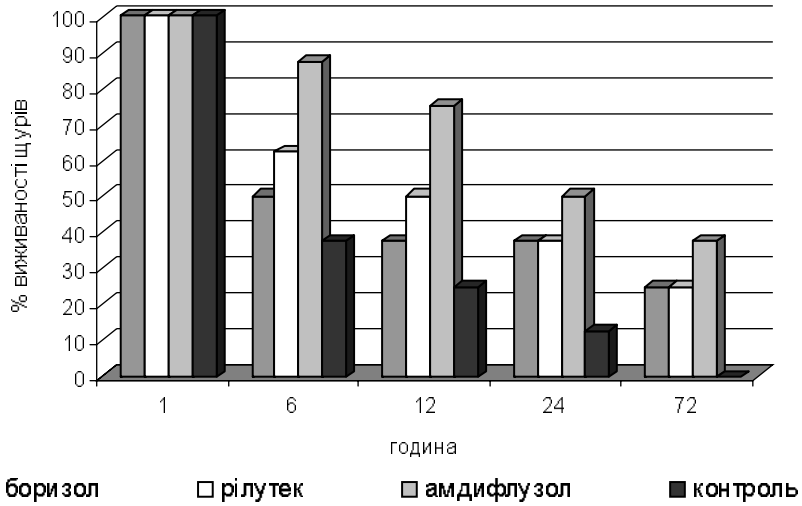


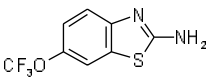
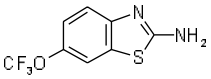
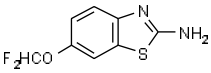
Рис. 1. Протиішемічна активність похідних бензотіазолу.

На момент стовідсоткової загибелі щурів – 36 годин, в групі амдифлузол вижило 50 % щурів, а на 72 годину залишилось 37,5 % тварин живих. Це найкращий показник серед усіх досліджуваних речовин.

Дослідження тварин, які вижили, за шкалою Stroke-index Mc Grow показало, що протягом першої доби після білатеральної перев'язки загальних сонних артерій стан щурів важкий, тварини загальмовані, малорухомі, слабко реагують на зовнішнє подразнення. Частина щурів знаходилася у коматозному стані. У 30 % тварин відзначені порушення характеру подиху і серцева аритмія. Знижено рефлекси на світлові, звукові і больові подразники. Тварини мають рухові розлади: підвищений тонус розгиначів спини і задніх кінцівок, тонічні судоми і тремор м'язів кінцівок. Тварини відмовлялися від води і їжі. У щурів рогівка ставала склоподібною, мутною; зникав рогівковий рефлекс. Наростали явища порушень подиху і серцевого ритму. Тремор кінцівок переходив у конвульсії і тварина гинула. На 24 годину після двобічної оклюзії сонних артерій у тварин контрольної групи, які вижили, середній бал за шкалою Mc Grow складав 10,4 бала (табл. 1).

Досліджувані сполуки помітно послаблювали у тварин неврологічний дефіцит. Особливо яскраво цей ефект виявлявся при введенні щурам амдифлузолу. Починаючи з 2 доби після введення, амдифлузол на 20 % знижував кількість тварин з тяжкою неврологічною симптоматикою. До 3 доби експерименту в цій групі відсоток тварин з тяжкими неврологічними розладами знизився до 40 %. Введення боризолу визначало позитивну динаміку зниження неврологічного дефіциту, починаючи з 1 доби. Однак з 2 доби спостереження середній бал у цій експериментальній групі складав 7,6, як у групі амдифлузол він складав 6,6. При введенні рілутеку позитив-

Таблиця 1. Оцінка неврологічного дефіциту тварин з ішемічним інсультом за шкалою Mc Grow, по добі в балах *(середній бал/ % тварин з тяжкою симптоматикою)*

Препарат	Доза, мг/кг	Статистичні показники	Доба експерименту		
			1	2	3
Інтактні щури (псевдопрооперовані)		M ± m %	2,00+0,60 0	2,00+0,60 0	0,00+0,00 0
Боризол 	5	M + m %	8,40+2,22 100	7,60+1,54 80	4,80+1,33 60
Рілутек 	5	M ± m %	8,20+1,90 100	7,60+1,35 80	4,50+2,12 60
Амдифлузол 	14	M ± m %	7,40+1,88 100	6,60+1,33 80	4,00+0,24 40
Контроль (фіз. розчин)	0,1 мл/ 100 г	M ± m %	10,4+2,44 100	9,2+1,17 100	-

на динаміка в цьому тесті спостерігалася з 2 доби, зниження кількості тварин з тяжкою симптоматикою на 3 добу експерименту до 60 %.

На четверту добу після операції тварини, що одержували амдифлузол і препарати рилузолу, за соматичним і неврологічним статусом практично не відрізнялися від інтактних щурів. Вони приймали нормальну позу, цілком відновлювалися адекватні реакції на зовнішні подразники. Крім того, цілком відновлювалися адекватні реакції на зовнішні подразники. Також відновлювався харчовий рефлекс, але зберігалася напруга м'язів шиї.

Висновки. 1. У щурів після двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій спостерігається виражений неврологічний дефіцит, порушення координації рухів, загибель тварин.

2. При застосуванні амдифлузолу, боризолу і рілутеку чітко простежується позитивна динаміка проявів їх церебропротекторної дії, що має одну спрямованість, але відрізняється за силою ефекту, оскільки всі сполуки мають подібну структуру. Сполуки запобігали загибелі щурів, істотно прискорюючи динаміку усунення неврологічного статусу.

За силою ефекту амдифлузол > боризол = рілутек.

Література

1. Гусев Е.И.. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред.Стефанова О.В. – Київ: "Авіцена", 2002. – 527с.
3. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Эксперим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108-109.
4. Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов – СПб.: "Невский Диалект", 2002. – 384 с.
5. Комісаров І.В. Церебропротектори регулюючого типу при ішемічних ушкодженнях мозку // Досягнення біології та медицини. – 2003. – № 2. – С. 6-12.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: "Морион", 2001. – 408 с.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Т.А. Сайретдінова. – Київ, 2002. – 155 с.
McGrow C.P. // Arch. Neurol. – 1977. – V. 34, № 6. – P. 334-366.

ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА КАК ПОКАЗАТЕЛЯ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИАЗОЛА ПРИ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К.О. Кравченко, В.И. Мамчур

Днепропетровская государственная медицинская академия

Резюме: у крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий наблюдается выраженный неврологический дефицит, нарушения координации движений, гибель животных. При применении боризола (МНН – рилузол, Борщаговский ХФЗ, Украина), рилутека (МНН – рилузол, Aventis Pharma, Франция) и амдифлузола (синтезированный в опытно-внедренческой лаборатории Борщаговского ХФЗ, Украина) четко прослеживается позитивная динамика проявлений их церебропротекторного действия, что имеет однонаправленность, однако отличается по силе эффекта, поскольку все вещества имеют похожую структуру. Производные бензотиазола уменьшали гибель животных, существенно ускоряя динамику устранения неврологического статуса. По силе эффекта амдифлузол > боризол = рилутек.

Ключевые слова: неврологический дефицит, действие, производные бензотиазола, мозговое кровообращение.

DYNAMICS OF NEUROLOGICAL DEFICIENCY AS AN INDEX OF PROTECTIVE ACTION OF BENZOTHYAZOLE DERIVATIVES AT INFRINGEMENT OF CEREBRAL CIRCULATION IN EXPERIMENT

K.O. Kravchenko, V.Y. Mamchur

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Summary: in rats after bilateral bandaging the common carotids is observed well-expressed neurological deficiency, infringements of movement co-ordination, death of animals. Application of borizol (ITN – riluzole, Borschagovsky Chemist-Pharmaceutical Plant, Ukraine), rilutek (ITN – riluzole, Aventis Pharma production, France) and amdifluzol (synthesized in research-invention laboratory of Borschagovsky Chemist-Pharmaceutical Plant, Ukraine) has shown positive dynamics of single-orientation cerebroprotective action developing, however, they differed at power effect, because all substances have similar structure. Benzothyazole derivatives prevented the death of animals, weakened the dynamics of neurological deficiency development. By power effect amdifluzol > borizol = rilutek.

Key words: neurological deficiency, action, benzothyazole derivatives, cerebral circulation.