

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 3 (69), 2022 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Журнал є офіційним виданням Українського наукового товариства патофізіологів

Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.м.н. Л.М.Шафран	The scientific editor	L.M.Shafran
Відповідальний секретар	к.б.н. Д.В.Большой	The responsible secretary	D.V.Bolshoy

Редакційна колегія

PhD П.Бартік (Словакія), PhD Н.С.Бадюк (Україна), д.м.н. Є.П.Белобров (Україна), PhD Е.А.Бормусова (Ізраїль), д.м.н. Р.С.Вастьянов (Україна), д.м.н. Л.І.Власик (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Р.Гжеготський (Україна), акад. НАМНУ, д.б.н. М.Я. Головенко (Україна), д.м.н. В.С.Гойдик (Україна), д.м.н. О.В.Горша (Україна), д.м.н. В.Жуков (Польща), д.м.н. С.В.Зяблицев (Україна), д.м.н. Л.А.Ковалевська (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.О.Колісник (Україна), д.м.н. М.О. Клименко (Україна), д.б.н. І.А.Кравченко (Україна), д.м.н. Б.А.Насібуллін (Україна), д.м.н. Б.В.Панов (Україна), д.б.н. О.Г.Пихтєєва (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Г.Проданчук (Україна), д.б.н. Е.М.Псядло (Україна), д.м.н., М.С.Переда (Україна), д.м.н., д.м.н. Р.Мускієта (Польща), д.м.н. А.Рзаєва (Азербайджан), д.м.н. І.В.Савицький (Україна), д.м.н. І.В.Сергета (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ А.М. Сердюк (Україна), д.м.н. Д.Г.Ставрев (Болгарія), д.м.н. А.Н.Стоянов (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ, чл.-кор. НАНУ І.М.Трахтенберг (Україна), д.б.н. Третякова О.В., д.м.н. К.Ш.Шайсултанов (Казахстан), д.м.н. К.О.Шарі-пов (Казахстан), PhD К.Л.Шафран (Великобританія), д.м.н. В.В. Шевляков (Білорусь), д.м.н. О.М.Шевченко (Україна), д.м.н. В.В.Шухтін (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ О.П.Яворовський (Україна)

Editorial board

P.Bartik (Slovakia), N.S.Baduk (Ukraine), Ye.P.Belobrov (Ukraine), E.A. Bormusova (Israel), R.S.Vastyanov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotzky (Ukraine), N.Ya.Golovenko (Ukraine), V.S.Gojdyk (Ukraine), O.V.Gorsha (Ukraine), V.Zhukov (Poland), S.V.Ziablitsev (Ukraine), L.A.Kovalevskaya (Ukraine), M.O.Kolosnyk (Ukraine), M.A.Klymenko (Ukraine), I.A.Kravchenko (Ukraine), B.A.Nasibullin (Ukraine), B.V.Panov (Ukraine), E.G.Pykhtieieva (Ukraine), N.G.Prodanchuk (Ukraine), E.M.Psiadlo (Ukraine), M.S. Regeda (Ukraine), R.Muszkietta (Poland), A.Rzayeva (Azerbaijan), I.V.Savytskyi (Ukraine), V.Sergeta (Ukraine), A.M.Serdyuk (Ukraine), D.G.Stavrev (Bulgaria), A.N.Stoyanov (Ukraine), A.I.M.Trakhtenberg (Ukraine), Tretyakova E.V. (Ukraine), K.Sh.Shaisultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.L.Shafran (Great Britain), V.V.Shevlyakov (Belarus), Shevchenko O.M. (Ukraine), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

3

Адреса редакції: вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна Тел.: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net	The address of editorial office: Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine Phone: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Категорія «Б», наказ міністра науки і освіти України № 886 від 02.07.2020)
Журнал зареєстрований в міжнародній наукометричній базі Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після сліпого рецензування

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316
Адреси електронної версії:

<http://apmt.com.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Підписано до друку 30.09.2022 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 15,2.
Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V", м. Одеса, вул. Комітетська, 24А.

Содержание:		Content:
ДИНАМІКА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ЗМІН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ НА ОСНОВНИХ ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ — <i>Полясний В.О., Савицький І.В., Казарновський М.О., Руснак С.В., Москаленко О.М.</i>	50	DYNAMICS OF PATHOPHYSIOLOGY CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM AT THE MAIN STAGES OF BREAST CANCER TREATMENT — <i>Polyasnyi V.O., Savytskyi I.V., Kazarnovskyi M.O., Rusnak S.V., Moskalenko O.M.</i>
ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА. ВИКЛИКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ — <i>Хубетова І., Гоженко А.І.</i>	58	TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE. CHALLENGES AND PROSPECTS — <i>Hubetova I., Gozhenko A.I.</i>
ДО ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНИХ КАТАСТРОФ В УМОВАХ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО КЛІНІЧНОГО ЦЕНТРУ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ — <i>Тещук В.Й., Тещук Н.В., Руських О.О., Москаленко Є.І.</i>	65	TO THE ISSUE OF TREATMENT OF CEREBRAL CATASTROPHES IN THE CONDITIONS OF THE MILITARY MEDICAL CLINICAL CENTER OF THE SOUTHERN REGION — <i>Teshchuk V.J., Teshchuk N.V., Russkykh O.O., Moskalenko Y.I.</i>
Питання психофізіології	72	The Psychophysiology Questions
ДОСЛІДЖЕННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 З ВИКОРИСТАННЯ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ТЕСТІВ — <i>Френкель С.</i>	72	RESEARCH OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19 USING NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS — <i>Frankel S.</i>
Экспериментальные исследования	78	The Experimental Researches
ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ — <i>Регада М.С., Олекшій П.В., Колішецька М.А.</i>	78	SIGNIFICANCE OF DISORDERS OF NITRIC OXIDE METABOLISM FOR THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND IMMOBILIZATION STRESS — <i>Regeda M.S., Olekshii P.V., Kolishetska M.A.</i>
ВМІСТ РИБОФЛАВІНУ І ЛЮМІХРОМУ В МОЗКУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ — <i>Федорко Н.Л., Козлик К. О., Петров С.А.</i>	83	THE CONTENT OF RIBOFLAVIN AND LUMICHROME IN THE BRAIN OF RATS OF DIFFERENT AGES — <i>Fedorko N.L., Kozlik K.O., Petrov S.A.</i>
ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ — <i>Вастьянов Р.С.</i>	92	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS INFLUENCE ON CHRONIC SEIZURE ACTIVITY MANIFESTATION IN CONDITIONS OF STATUS EPILEPTIC — <i>Vastyanov R.S.</i>

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853
DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7188306>

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ

Вастьянов Р.С.

Одеський національний медичний університет, rvastyanov@gmail.com

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА

Вастьянов Р.С.

Одесский национальный медицинский университет, rvastyanov@gmail.com

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS INFLUENCE ON CHRONIC SEIZURE ACTIVITY MANIFESTATION IN CONDITIONS OF STATUS EPILEPTIC

Vastyanov R.S.

Odessa National Medical University, rvastyanov@gmail.com

92

Summary/Резюме

The efficacy of epilepsy treatment does not satisfy specialists. One of the reasons for the unsatisfactory state of affairs in the treatment of patients with epilepsy is the epileptic syndrome pathogenesis insufficient investigation. In epileptogenesis leading pathogenetic factor development - the generator of pathologically enhanced excitation - an essential role is played by the enhancement of lipid peroxidation which entails the membrane conformational disturbances, a pathological increase in its permeability and voltage-dependent calcium channels work disruption. The aim of the work is to study the effect of calcium channel blockade on the severity of chronic convulsive activity in status epilepticus. Nimotop dose-dependent anticonvulsant effect in conditions of kainate-induced epileptic status was established. It was manifested in rats protecting from chronic convulsive syndrome development, both the convulsive reactions latency and duration reduction as well as the spontaneous seizures development prevention. Riodipine and carbamazepine combined administration antiepileptic efficacy in conditions of kainate-induced status epilepticus was also shown. The data obtained testify in favor of calcium channel blockers and anticonvulsants combined administration pronounced antiepileptic effect in the chronic form of convulsive syndrome.

Key words: *nimotop, riodipine, valproic acid, carbamazepine, status epilepticus, chronic seizure activity, treatment*

Ефективність лікування епілепсії не задовольняє фахівців. Однією з причин незадовільного стану справ при лікуванні хворих на епілепсію є недостатнє дослідження патогенезу епілептичного синдрому. У формуванні провідного патогенетич-

ного чинника епілептогенезу - генератора патологічно посиленого збудження - істотну роль відіграє підсилення процесів ліпопероксидації, що спричиняє конфірмаційні порушення мембрани, патологічне посилення її проникності та порушення функціонування вольт-залежних кальцієвих каналів. Мета роботи - дослідження впливу блокади кальцієвих каналів на вираженість хронічної судомної активності при епілептичному статусі. Встановлено залежну від дози протисудомну дію німотопу за умов каїнат-викликаного епілептичного статусу, яка проявлялась у захисті щурів від розвитку даної форми хронічного судомного синдрому, скороченням латентного періоду його розвитку та тривалості, а також запобіганням розвитку спонтанних судом. Показано також антиепілептичну ефективність сумісного введення рідипіну та карбамазепіну за умов каїнат-спричиненого епілептичного статусу. Отримані дані свідчать на користь вираженої антиепілептичної дії сумісного введення блокторів кальцієвих каналів з протисудомними препаратами за умов хронічної форми судомного синдрому.

Ключові слова: німотоп, рідипін, вальпроєва кислота, карбамазепін, епілептичний статус, хронічна судомна активність, лікування

Эффективность лечения эпилепсии не удовлетворяет специалистов. Одной из причин неудовлетворительного положения дел при лечении больных эпилепсией является недостаточное исследование патогенеза эпилептического синдрома. В формировании ведущего патогенетического фактора эпилептогенеза – генератора патологически усиленного возбуждения – существенную роль играет усиление процессов липопероксидации, что влечет за собой конформационные нарушения мембраны, патологическое усиление ее проницаемости и нарушение функционирования вольт-зависимых кальциевых каналов. Цель работы – исследование влияния блокады кальциевых каналов на выраженность хронической судорожной активности при эпилептическом статусе. Установлено зависимое от дозы противосудорожное действие нимотопа в условиях каинат-индуцированного эпилептического статуса, которая проявлялась в защите крыс от развития данной формы хронического судорожного синдрома, сокращением латентного периода его развития и продолжительности, а также предотвращением развития спонтанных судорог. Показана также антиэпилептическая эффективность совместного введения ридипина и карбамазепина в условиях каинат-вызванного эпилептического статуса. Полученные данные свидетельствуют в пользу выраженного антиэпилептического действия совместного введения блокаторов кальциевых каналов и противосудорожных препаратов при хронической форме судорожного синдрома.

Ключевые слова: нимотоп, ридипин, вальпроєвая кислота, карбамазепин, эпилептический статус, хроническая судорожная активность, лечение

Вступ

Епілепсія характеризується хронічним перебігом і виникненням повторних судом [17, 22]. Частота виникнення епілепсії в різних країнах коливається від 50 до 70 випадків на 100000 населення, різними формами епілепсії та її ускладненнями страждають близько

1.7-2.4% населення Землі [11]. Медикаментозне лікування епілепсії, яке здійснюється із застосуванням існуючих синтетичних протисудомних препаратів, включаючи похідні барбітурової кислоти, гідантоїни, карбамазепін, бензодіазепіни та ін., у 60-80% випадків дозволяє усувати клінічні прояви хвороби [8, 19]. Про-

те, і в цьому випадку пацієнти продовжують вживати антиепілептичні препарати [13, 15, 16, 19]. Відомо про повторне виникнення судом після 2-річної ремісії в 8 % випадків [17, 18] та після 5-річної ремісії в 1,6 % випадків [9, 21], внаслідок чого також відбувається пролонгований прийом протисудомних фармакологічних сполук. Отже, враховуючи наявність значної кількості хворих на епілепсію, які є резистентними щодо фармакотерапії, яка застосовується, слід зазначити, що ефективність лікування епілепсії не задовольняє фахівців.

Однією з причин незадовільного стану справ при лікуванні хворих на епілепсію є недостатнє дослідження патогенезу епілептичного синдрому. Одним з ключових положень теорії генераторних, детермінантних і системних механізмів нейропатологічних синдромів є формування в певних утвореннях нервової системи генератора патологічно посиленого збудження (ГППЗ), який є автономно працюючим пулом гіперактивних нейронів [2, 7]. Встановлено, що у формуванні ГППЗ істотну роль відіграють ендogenous чинники - патологія нейрональної мембрани, енергетичний дефіцит, порушення механізмів внутрішньоклітинного гомеостазу. Крім того, у формуванні ГППЗ важливе значення має посилення перекисного окислення ліпідів та гідроліз фосфоліпідів нейрональних мембран [7]. Посилення ПОЛ призводить до накопичення гідроперекисів та продуктів вільно радикального окислення, які у свою чергу є причиною конформаційних порушень мембрани та патологічного посилення її проникності, що зумовлює порушення функціонування іонних каналів, у тому числі вольт-залежних кальцієвих каналів [2].

Показано протисудомні ефекти похідного 1,4-дигідропіридину рідипіну в умовах фокальної пеніцилін-індукованої форми епілептичної активності [3]. Крім того, досліджували протисудомний

вплив нового похідного 1,4-дигідропіридину глутапірону [5]. Отримані дані переконливо свідчили про важливу роль активації вольт-залежних кальцієвих каналів у модуляції епілептичної активності та вказували на принципову можливість її пригнічення за допомогою блокування активності названих каналів [24].

Метою дослідження є встановлення впливу блокади кальцієвих каналів на вираженість хронічної судомної активності при епілептичному статусі. Для оцінки вираженості протисудомних ефектів блокаторів кальцієвих каналів вивчали в порівняльному аспекті протисудомні впливи вальпроєвої кислоти та карбамазепіну за модельних умов.

Матеріали і методи дослідження

Робота з експериментальними тваринами провадилася у відповідності до вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Роботу з лабораторними тваринами проводили, дотримуючись норм проведення дослідів, прийнятих комісією з етики проведення експериментальних досліджень ОНМедУ, та правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.. Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 152 щурах-самцях лінії Вістар статевозрілого віку масою від 180 до 250 г. З метою приручення тварин і відсутності у них стресової реакції у відповідь на взяття їх корнцангом, щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало подальші експериментальні дослідження з тваринами [1].

Епілептичний статус у щурів відтворювали внутрішньошлуночковим введенням агоніста метаботропних глутаматергічних рецепторів – каїнової кислоти (0,75 мкг; “Sigma”, США), розчиненої у фізіологічному розчині, яку вводили щурам лінії Вістар за умов вільної поведінки крізь завчасно внутрішньошлуночково імплантовані канюлі. Канюлі - електролітично заточені голки з нержавіючої сталі із зовнішнім діаметром 0.6 мм; довжина канюлі залежала від локалізації структури і складала, в середньому, від 5.0 до 9.0 мм. Для імплантації канюль тварин наркотизували за допомогою внутріочеревинних ін’єкцій гексенала (100 мг/кг) і фіксували в стереотаксичному апараті Ковача (Угорщина).

Стереотаксичну імплантацію канюль через висвердлені за допомогою бор-машини БЕМ-06М трепанаційні отвори проводили у відповідності до атласу [20] внутрішньошлуночково по координатах - AP=0,8; L=1,5; H=3,5.

При дослідженні ефективності пригнічення судомних проявів за умов каїнат-спричиненого епілептичного статусу застосовували німотоп (1,5 мг/кг та 2,0 мг/кг, в/очер; “Bayer Schering Pharma AG”, Німеччина), ріодипін (ЗАО ННПЦ «Борщаговський», Україна), вальпроєву кислоту (ВК, 100 мг/кг та 150 мг/кг, в/очер; “Sigma”, США) та карбамазепін (“TEVA Operations”; 20 мг/кг), які вводили за 15 хв до введення каїнату.

Судомні прояви у щурів реєстрували візуально протягом 120 хв після застосування фармакологічних сполук. Інтенсивність судомних проявів оцінювали в балах, прийнявши таку оцінку ознак: 0 балів - відсутність судомних реакцій; 1 бал - міофасціальні здригання або стрімкі пробіжки (при застосуванні КК - чухальні рухи); 2 бали - клонічні судоми; 3 бали - клоніко-тонічні судомні напади з падінням тварини на бік, фазою тонічної екстензії кінцівок; 4 бали -

повторні клоніко-тонічні судомні напади і/або загибель тварин. За високої інтенсивності судом застосовували більш інформативну шестибальну оцінку ознак.

Отримані результати обробляли статистично із застосуванням параметричного критерію одноваріантної АНО-ВИ, який супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Куллза. При обчислюванні ординальних значень застосовували непараметричний критерій Крушквалліса. $p < 0.05$ вважали мінімальною статистичною вірогідністю.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Дослідження проти судомної ефективності німотопу

Поведінкові прояви епілептичного статусу, який ми відтворювали шляхом внутрішньошлуночкового введення каїнової кислоти, характеризувалися появою перших судомних реакцій через 40-90 секунд після припинення введення каїнату. Латентний період перших судомних реакцій за модельних умов дорівнював в середньому $0,88 \pm 0,07$ хв. Перші судомні прояви надалі поступово з підступних патологічних розчухувань (які ми оцінювали як розвиток клонічних судом) перетворювались до тривалих клоніко-тонічних приступів із виразною екстензією задніх та флексією передніх кінцівок.

Тривалість епілептичного статусу дорівнювала в середньому $5,1 \pm 0,7$ годин. Протягом наступних 10-14 днів ми зареєстрували розвиток відстрочених спонтанних судом. Безпосередньо епілептичний статус було відтворено у 32 (86 %) щурів.

При застосуванні за 15 хв до індукції епілептичного статусу німотоп дозою 1.5 мг/кг захистив від індукції патологічного стану лише 4 щури із 11 (табл. 1). Латентний період епілептичного статусу при цьому дорівнював

1,11±0,12 хв, його тривалість становила 3,4±0,5 год, що було співставно з відповідними контрольними показниками.

За умов введення німотопу дозою 2,0 мг/кг від розвитку епілептичного статусу вдалося захистити 7 щурів із 11, що було більше, ніж у групі щурів без введення німотопу ($p < 0,05$). Латентний період епілептичного статусу при цьому дорівнював 2,33±0,13 хв, його тривалість становила 2,9±0,4 год, що виявилось значно менше порівняно з відповідними контрольними показниками ($p < 0,05$).

В разі введення ВК дозою 100 мг/кг від розвитку епілептичного статусу вдалося захистити 8 щурів із 13, що було більше, ніж у групі щурів без введення ВК ($P < 0,05$). Латентний період ЕС при цьому дорівнював 2,19±0,11 хв, його тривалість становила 2,0±0,5 год, що виявилось в 2,2 рази та в 2,5 рази менше, відповідно, при порівнянні з такими показниками в щурів контрольної групи ($P < 0,05$).

Після введення ВК дозою 150 мг/кг від розвитку епілептичного статусу вдалося захистити 11 щурів із 16, що було більше, ніж у групі щурів без введення ВК ($p < 0,01$). Латентний період перших судомних реакцій при цьому дорівнював 3,78±0,14 хв, тривалість епі-

ілептичного статусу дорівнювала 1,6±0,4 год, що виявилось в 4,3 рази та в 3,2 рази менше, відповідно, порівняно з такими показниками в щурів контрольної групи ($p < 0,05$; табл. 1).

2. Дослідження протисудомної ефективності ріодипіну

Підставою для проведення цієї серії експериментальних досліджень було намагання ймовірності підвищення ефективності пригнічення епілептичного статусу через сумісне введення блокатору кальцієвих L-типу каналів ріодипіну та карбамазепіну.

За умов застосування ріодипіну препарат захистив від розвитку епілептичного статусу 5 щурів із 12, що виявилось краще, ніж в контрольній групі щурів ($p < 0,05$, табл. 2). Латентний період епілептичного статусу при цьому дорівнював 1,06±0,09 хв, його тривалість становила 4,1±0,5 год, що виявилось співставними показниками з такими в контролі ($p > 0,05$). У щурів розвивалися відстрочені спонтанні судоми.

При роздільному введенні карбамазепіну за умов каїнат-індукованого епілептичного статусу препарат захистив від його розвитку лише 2 щури із 12 ($p > 0,05$). Латентний період перших судом при цьому дорівнював 1,32±0,11 хв, що було в 1,5 рази більше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Проте, тривалість епілептичного статусу за цих умов дорівнювала 4,5±0,4 год, що виявилось співставними показниками з такими в контролі ($p > 0,05$). У щурів також розвивалися відстрочені спонтанні судоми.

За умов сумісного введення ріодипіну та карбамазепіну

Таблиця 1

Вплив німотопу та вальпроєвої кислоти (ВК) на прояви каїнат-індукованого епілептичного статусу (ЕС) у щурів

Групи щурів, уведені препарати (دوزи)	Число щурів з ЕС	Латентний період ЕС, хв.	Тривалість ЕС, год.	Розвиток спонтанних судом
1. Каїнова кислота в/шлун (0,75 мкг), $n = 23$	20 (87 %)	0,88 ± 0,07	5,1 ± 0,7	+
2. Німотоп (1,5 мг/кг), $n = 11$	7 (64 %)	1,11 ± 0,12	3,4 ± 0,5	+
3. Німотоп (2,0 мг/кг), $n = 11$	4 (36 %) #	2,33 ± 0,13*	2,9 ± 0,4*	-
4. ВК (100 мг/кг), $n = 13$	5 (38 %) #	2,19 ± 0,11*	2,0 ± 0,5*	-
5. ВК (150 мг/кг), $n = 16$	5 (31 %) ##	3,78 ± 0,14*	1,6 ± 0,4*	-

Примітки: * — $P < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест). # — $P < 0,05$ і ## — $P < 0,01$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (критерій Крушкел-Валліс).

від розвитку епілептичного статусу вдалося захистити 12 щурів із 17, що було більше відповідних показників в контрольній групі щурів, а також у щурів із роздільним введенням ріодипіну та карбамазепіну ($p < 0,05$). Латентний період перших судомних проявів при сумісному введенні ріодипіну та карбамазепіну дорівнював $1,61 \pm 0,15$ хв, його тривалість становила $2,3 \pm 0,4$ год, що виявилось значно менше порівняно з відповідними контрольними показниками, а також при роздільних введеннях ріодипіну та карбамазепіну ($p < 0,05$; табл. 2). За умов сумісного введення цих двох препаратів в щурів не реєструвалися випадки розвитку спонтанних судом.

Таким чином, отримані дані виявили залежну від дози протисудомну дію німотопу за умов каїнат-викликаного епілептичного статусу, яка проявлялась у захисті щурів від розвитку даної форми хронічного судомного синдрому, скороченням латентного періоду його розвитку та тривалості, а також запобіганням розвитку спонтанних судом. Протисудомний ефект німотопу співставний з відповідним ефектом вальпроєвої кислоти дозою 100 мг/кг, зважаючи на перспективи клінічного тестування його протисудомної активності, на що ми вказували раніше [23].

Наші дані певним чином узгоджуються з думкою окремих колег. На моделі максимальних електрошокових судом було показано посилення протисудомного впливу традиційних протисудомних препаратів при їх поєднаному застосуванні з блокатором кальцієвих каналів ріодипіном [6, 14].

Цікавими є дані про запобігання під впливом верапамілу та ріодипіну збільшення концентрації вільного кальцію в синаптосомах мозку щурів при коразоловому кінлінгу [4]: при хронічній формі ЕпА в синаптосомах мозку суттєво зростає концентрація кальцію, що розглядається в якості патофізіологічного механізму формування підвищеної судомної готовності тварин при фармакологічному кіндлінзі. Стійке накопичення вільного кальцію в синаптосомах мозку, скоріше за все, пов'язане з пластичними перебудовами нервової тканини, що виникають при хронічному впливі субконвульсивних доз епілептогенів [10].

Будучи вторинним внутрішньоклітинним месенджером, іони кальцію беруть участь у здійсненні найважливіших внутрішньоклітинних процесів, у тому числі і синтез структурних і функціональних білків, вносячи тим самим свій внесок у здійснення патологічних пластичних процесів, що лежать в основі хронічного епілептогенезу [25].

Таблиця 2

Вплив роздільного та сумісного введення ріодипіну та карбамазепіну на прояви каїнат-індукованого ЕС в щурів

Групи щурів, уведені препарати (دوزи)	Число щурів з ЕС	Латентний період ЕС, хв.	Тривалість ЕС, год.	Розвиток спонтанних судом
1. Каїнова кислота в/шлун (0,75 мкг), $n = 37$	32 (86 %)	$0,88 \pm 0,07$	$5,1 \pm 0,7$	+
2. Ріодипін, (1,0 мг/кг), $n = 12$	7 (58 %) #	$1,06 \pm 0,09$	$4,1 \pm 0,5$	+
3. Карбамазепін (20 мг/кг), $n = 12$	10 (83 %)	$1,32 \pm 0,11^*$	$4,5 \pm 0,4$	+
4. Ріодипін + карбамазепін, $n = 17$	12 (71 %) ## $P_2-P_4 < 0,05$ $P_3-P_4 < 0,05$	$1,61 \pm 0,15^*$ $P_2-P_4 < 0,05$ $P_3-P_4 < 0,05$	$2,3 \pm 0,4^*$ $P_2-P_4 < 0,05$ $P_3-P_4 < 0,05$	-

Примітки: * — $P < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест). # — $P < 0,05$ і ## — $P < 0,01$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (критерій Крускал-Валліс).

При цьому до речно згадати, що іони кальцію регулюють принаймні 3 важливі функції клітини: скорочення, енергопостачання та реактивність. Розрізняють 2 основних механізми надходження кальцію в клітину – електро- та хемозбудли-

вий, виходячи з чого кальцієві канали класифікуються як потенціал-залежні (швидкі та повільні) та хемочутливі. Слід зазначити, що при деполяризації клітинної мембрани її проникність для іонів кальцію значно зростає, тому що відкриваються вольт-залежні кальцієві канали, чутливі до блокуючої дії антагоністів кальцію [14].

Антагоністи кальцію блокують вибірково пропускають кальцієві канали. Первинною точкою їх застосування є іонні процеси, що зумовлюють спайкову активність у клітинній мембрані. Цей механізм реалізується на кшталт конкурентної взаємодії з іонами кальцію. Осільки кальцію є посередником у модуляції активуючих впливів, антагоністи кальцію мають пригнічуючу дію на функцію клітин. Зменшуючи деполяризуючі струми, що викликаються надходженням іонів кальцію в негативно заряджену цитоплазму, антагоністи кальцію тим самим пригнічують збудливі процеси клітини. Цим, можливо, пояснюються нейропротективні ефекти блокаторів кальцієвих каналів [4, 10, 24].

Іншим важливим позитивним моментом роботи можливо вважати виявлену антиепілептичну ефективність ріодипіну та карбамазепіну за умов експериментального каїнат-спричиненого епілептичного статусу – моделі хронічної судомної активності, яка є резистентною до впливу протисудомних сполук. Наші дані вказують на особливість протисудомної дії ріодипіну та карбамазепіну за умов моно- і політерапії хронічної епілептичної активності. Наші результати переконливо свідчать на користь вираженої антиепілептичної дії сумісного введення блокаторів кальцієвих каналів з протисудомними препаратами за умов хронічної форми судомного синдрому, яка є резистентною щодо антиепілептичного лікування. Вважаємо отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного

тестування сумісного введення блокаторів кальцієвих каналів з протисудомними препаратами у хворих з хронічними формами судомного синдрому.

Висновки:

1. Блокатори кальцієвих каналів німотоп та ріодипін, а також вальпроєва кислота та карбамазепін спричиняють виражену антиепілептичну дію за умов каїнат-індукованого епілептичного статусу.
2. Німотоп та вальпроєва кислота спричиняли залежну від дози протисудомну дію за умов каїнат-індукованого епілептичного статусу, яка проявлялась у захисті щурів від розвитку даної форми хронічного судомного синдрому, скороченням латентного періоду його розвитку та тривалості, а також запобіганням розвитку спонтанних судом.
3. При сумісному введенні ріодипіну з карбамазепіном в 29 % щурів епілептичний статус не розвивається, латентний період його розвитку в 2 рази перевищує, тривалість в 2,2 рази менша за контрольні показники, а розвиток спонтанних судом не спостерігався.
4. Отримані дані свідчать на користь вираженої антиепілептичної дії сумісного введення блокаторів кальцієвих каналів з протисудомними препаратами за умов хронічної форми судомного синдрому, яка є резистентною щодо антиепілептичного лікування.
5. Вважаємо отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування сумісного введення блокаторів кальцієвих каналів з протисудомними препаратами у хворих з хронічними формами судомного синдрому.

Література

1. Буреш Я. Методики и основные

- эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О., Бурешова Д. Хьюстон. - М. : Высшая школа, 1991. - 400 с.
2. Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. - М. : ООО «Медицинское информационное агенство». - 2009. - 512 с.
 3. Карпова М.Н. Влияние блокатора Са-каналов риодипина на очаговую и генерализованную эпилептическую активность / М.Н. Карпова, О.Ю. Панков, Р.Н. Глебов, С.К. Герман, В.Е. Клуша, Г.Я. Дубур // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1989. - №11. - С. 553-555.
 4. Карпова М.Н. Органические антагонисты кальция верапамил и риодипин предотвращают увеличение свободного кальция в синапсоммах мозга крыс в течение коразолового киндлинга / М.Н. Карпова, И.М. Антоник, О.Ю. Панков, Р.Н. Глебов / Бюл. эксперим. биол. мед. - 1992. - №9. - С. 252-254.
 5. Карпова М.Н. Влияние нового аминокислотсодержащего 1,4-дигидропиридина глутапилона на фокальную пенициллин-индуцированную эпилептическую активность и судороги, вызванные бикикулином и тиосемикарбазидом / М.Н. Карпова, С.К. Герман, О.Ю. Панков, В.Е. Клуша, Г.Я. Лубур // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1993. - №10. - С. 357-360.
 6. Карпова М.Н. Противосудорожные и нейротоксические эффекты различных комбинаций фенобарбитала, диазепама, вальпроата натрия и 1.4-дигидропиридина риодипина / М.Н. Карпова, Г.Н. Крыжановский, И.Ю. Абросимов // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1994. - №7. - С. 14-16.
 7. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Г.Н. Крыжановский. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.
 8. Balestrini S. Pharmacogenomics in epilepsy / S. Balestrini, S.M. Sisodiya // *Neurosci. Lett.* - 2018. - Vol. 667. - P. 27-39.
 9. Bruun D.A. Combined treatment with diazepam and allopregnanolone reverses tetramethylenedisulfotetramine (TETS)-induced calcium dysregulation in cultured neurons and protects TETS-intoxicated mice against lethal seizures / D.A Bruun, Z. Cao, B. Inceoglu, S.T. Vito, A.T. Austin, S. Hulsizer, B.D. Hammock [et al.] // *Neuropharmacology.* - 2015. - Vol. 95. - P. 332-342.
 10. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology / J. Falco-Walter // *Semin. Neurol.* - 2020. - Vol. 40, N 6. - P. 617-623.
 11. Gonzalez-Giraldo E. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy / E. Gonzalez-Giraldo, J.E. Sullivan // *Semin. Neurol.* - 2020. - Vol. 40, N 2. - P. 257-262.
 12. Johannessen S.I. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications / S.I. Johannessen, C.J. Landmark // *Curr. Neuropharmacol.* - 2010. - Vol. 8, N 3. - P. 254-267.
 13. Karpova M. Combined action of Ca-antagonists and anticonvulsants with different target-point mechanisms in supression of epileptic activity / M. Karpova, Yu. Abrosimov // *Pathophysiology.* - 1994. - Vol. I, Suppl. - P. 100.
 14. Loscher W. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs / W. Loscher, D. Schmidt // *Epilepsia* - 2006. - Vol. 47, N8. - P. 1253-1284.
 15. Lu W., Uetrecht J.P. Peroxidase-mediated bioactivation of hydroxylated metabolites of carbamazepine and phenytoin / W. Lu, J.P. Uetrecht // *Drug Metab. Dispos.* - 2008. - Vol. 36, N8. - P. 1624-1636.
 16. Manford M. Recent advances in epilepsy / Manford M. // *J. Neurol.* - 2017. - Vol. 264, N8. - P. 1811-1824.
 17. Thijs R.D. Epilepsy in adults / R.D. Thijs, R. Surges, T.J. O'Brien, J.W. Sander // *Lancet.* - 2019. - Vol. 393, N 10172. - P. 689-701.
 18. Niketič V. Activities of antioxidant enzymes and formation of the glutathione adduct of hemoglobin (Hb ASSG) in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy / V. Niketič, S. Ristič, Z.S. Saicič, M. Spasič, B. Buzadžić, M. Stojkovič // *FARMACO.* - 1995. - Vol. 50, N11. - P. 811-813.
 19. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995. - 299 p.
 20. Sartori S. First-ever convulsive seizures in

children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy / S. Sartori, M. Nosadini, G. Tessarin, C. Boniver, A.C. Frigo, I. Toldo, S. Bressan, L. Da Dalt / *Dev. Med. Child Neurol.* – 2019. – Vol. 61, N1. – P. 82-90.

21. Thijs R.D. Epilepsy in adults / R.D. Thijs, R. Surges, T.J. O'Brien, J.W. Sander // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, N 10172. – P. 689-701.
22. Vastyanov R.S. Calcium Channels Participate in the Induction of Status Epilepticus by Kainate in Rats / R.S. Vastyanov // *Neirofiziologiya/ Neurophysiology.* – 2000. – Vol. 32, N3. – P. 175 - 177.
23. Xu J.H. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy / J.H. Xu, F.R. Tang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N9. – P. 2735.
24. Zang K. The Large Conductance Calcium- and Voltage-activated Potassium Channel (BK) and Epilepsy / K. Zang, Y. Zhang, J. Hu, Y. Wang // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2018. – Vol. 17, N4. – P. 248-254.

References

1. Ya Byresh. Methods and ocular experiments for brain training and innovation / Ya. Byresh, O., Byreshova D. Houston. - Moscow: Higher school, 1991. - 400 c. [In Russian].
2. Dysregulation pathology of the nervous system / Ed. E. I. Gusev, G. N. Kryzhanovsky. - M.: LLC "Medical Information Agency. – 2009. - 512 p.
3. Karpova M.N. Effect of Ca-channel blocker riodipine on focal and generalized epileptic activity / M.N. Karpova, O.Yu. Pankov, R.N. Glebov, S.K. German, V.E. Klusha, G.Ya. Dubur // *Bull. experiment biol. honey.* - 1989. - No. 11. - P. 553-555. [In Russian].
4. Karpova M.N. Organic calcium antagonists verapamil and riodipine prevent the increase of free calcium in rat brain synaptosomes during corazolo kindling / M.N. Karpova, I.M. Antonyk, O.Yu. Pankov, R.N. Glebov // *Bull. experiment biol. honey.* - 1992. - No. 9. - P. 252-254. [In Russian].
5. Karpova M.N. Effect of a new amino acid-containing 1,4-dihydropyridine glutapyrone on focal penicillin-induced epileptic activity and convulsions caused by bicuculline and thiosemicarbazid / M.N. Karpova, S.K. Herman, O.Yu. Pankov, V.E. Klusha, G.Ya. Lubur // *Bull. experiment biol. honey.* - 1993. - No. 10. - P. 357-360. [In Russian].

6. Karpova M.N. Anticonvulsant and neurotoxic effects of various combinations of phenobarbital, diazepam, sodium valproate and 1,4-dihydropyridine riodipine / M.N. Karpova, G.N. Kryzhanovsky, I.Yu. Abrosimov // *Byul. experiment biol. honey.* - 1994. - No. 7. - P. 14-16. [In Russian].
7. Kryzhanovsky G.N. Determinant structures in the pathology of the nervous system / G.N. Kryzhanovsky - M.: Medicine, 1980. - 358 p.
8. Aycicek A The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children / A Aycicek, A Iscan // *Eur. Neurol.* – 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 65–69.
9. Kryzhanovskiy G.N. Determinantnyye struktury v patologii nervnoy sistemy. M : Meditsina, 1980: 358 c [In Russian]
10. Aycicek A, Iscan A The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *Eur. Neurol.* 2007; 57 (2): 65–69.
11. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett.* 2018;667: 27-39.
12. Bruun DA, Cao Z, Inceoglu B, Vito ST, Austin AT, Hulsizer S, Hammock BD, Tancredi DJ, Rogawski MA, Pessah IN, Lein PJ. Combined treatment with diazepam and allopregnanolone reverses tetramethylenedisulfotetramine (TETS)-induced calcium dysregulation in cultured neurons and protects TETS-intoxicated mice against lethal seizures. *Neuropharmacology.* 2015;95: 332-342.
13. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol.* 2020;40(6): 617-623.
14. Gonzalez-Giraldo E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Semin Neurol.* 2020;40(2): 257-262.
15. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010; 8(3): 254–267.
16. Karpova M, Abrosimov Yu. Combined action of Ca-antagonists and anticonvulsants with different target-point mechanisms in supression of epileptic activity. *Pathophysiology.* 1994; 1(1): 100.
17. Loscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance)

- during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006; 47(8): 1253–1284.
17. Lu W, Uetrecht JP. Peroxidase-mediated bioactivation of hydroxylated metabolites of carbamazepine and phenytoin. *Drug Metab. Dispos.* 2008; 36 (8): 1624–1636.
 18. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. 2017;264(8): 1811-1824.
 19. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172): 689-701
 20. Niketiж V, Ristiж S, Saiciж ZS, Spasiж M, Buzadzиж B, Stojkoviж M Activities of antioxidant enzymes and formation of the glutathione adduct of hemoglobin (Hb ASSG) in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy. *FARMACO*. 1995; 50(11): 811–813.
 21. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995: 299.
 22. Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, Boniver C, Frigo AC, Toldo I, Bressan S, Da Dalt L. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1): 82-90.
 23. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172): 689-701.
 24. Vastyanov RS. Calcium Channels Participate in the Induction of Status Epilepticus by Kainate in Rats. *Neirofiziologiya/Neurophysiology*. 2000; 32(3): 175-177.
 25. Xu JH, Tang FR. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9): 2735.
 26. Zang K, Zhang Y, Hu J, Wang Y. The Large Conductance Calcium- and Voltage-activated Potassium Channel (BK) and Epilepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(4): 248-254.

*Вперше поступила в редакцию 12.07.2022 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*