

Таблиця 2

**Токсичність, протизапальна й анальгезуюча активність похідних конденсованих поліметиленімідазолів**

Сполука	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Протизапальна активність, % інгібіції набряку			Анальгезуюча активність
		Карагеніновий набряк	Каоліновий набряк	Формаліновий набряк	
Д-12	260	-38,5*	—	-38,1	+55,6*
Д-21	820	+17,4	—	+14,7	+47,3
Д-19	178	-38,7*	—	-14,0	+36,8
Д-20	515	-32,9	—	+34,9	+20,0
Д-22	1780	-28,9	—	+47,1	+14,5
Д-2	890	+9,0	—	—	+6,3
Д-27 · НСІ	70,8	-60,4*	-47,1	-30,9	+165,5*
Д-27	89,0	-23,9	-28,2	-34,9*	+207,0*
Диклофенак натрію	130	-56,8*	—	-35,7*	+100,4*

Примітка. \* —  $P \leq 0,05$ .

### Висновки

1. Згідно з PASS-прогнозом, конденсовані поліметиленімідазоли можуть розглядатись як потенційні НПЗП.

2. Досліджені сполуки можна зарахувати до помірно та малотоксичних.

3. Наявність метоксигрупи у другому чи третьому положенні поліметиленімідазолів впливає на наявність і ступінь протизапальної й анальгезуючої активності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. — М. : Медицина, 1991. — 248 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 528 с.

3. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики / Бруне Кай // Pharmedicum. — 1995. — № 1. — С. 5-7.

4. Каннер Р. Секреты лечения боли / Р. Каннер ; пер. с англ. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.

5. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — 640 с.

6. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В. Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. — 1998. — № 1. — С. 28-32.

7. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А. В. Садым, А. А. Лагуни, Д. А. Филимонов, В. В. Проишов // Химико-фармацевтический журнал. — 2002. — Т. 36, № 10. — С. 21-26.

8. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. — К. : Здоров'я, 1975. — 240 с.

9. Чурюканов В. В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях / В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 19-23.

10. Goodman A. The pharmacological basis of Therapeutic / A. Goodman, L. Gilman. — 9th ed. — N. Y. : McGraw-Hill, 1996. — Ch. 27. — P. 836-932.

11. Furst S. Analgesic profile of rimazolium as compared to different classes of pain killers / S. Furst, K. Gyires, J. Knoll // Arzneimittelforschung. — 1988. — Vol. 38, N 4. — P. 552-557.

12. Komlos E. Morfin — prostigmin synergismus / E. Komlos, J. Porsres, J. Knole // Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae. — 1950. — N 1. — P. 77-83.

УДК 612.82-092.9:615.849.11

В. Й. Кресюн, Л. С. Годлевський, П. Б. Антоненко, В. В. Годован

## ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Сьогодні людський організм щодня зазнає впливу електромагнітного поля (головним чином, джерелами такого впливу є мобільні телефони), тому ве-

ликого значення набуває вивчення дії електромагнітного поля на центральну нервову систему (ЦНС) [1].

У сучасній літературі існує багато доказів антидепресивної дії курсового застосування транс-

краніальної магнітної стимуляції (ТМС) у людей і тварин [2–4]. Також така стимуляція прискорювала початок дії і посилювала ефект стандартного антидепресивного препарату амітриптиліну [5]. Комбіноване за-



стосування L-DOPA і TMC супроводжувалось активізацією дослідницької та сексуальної поведінки у тварин із сформованим кіндлінгом (хронічною епілептичною активністю) [6].

**Мета** даної роботи — з'ясування впливу TMC на рухову активність мишей (за допомогою актометра), тривалість фармакологічного сну, м'язовий тонус і координацію рухів у мишей, а також на поріг агресивної поведінки щурів.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на білих мишах лінії BALB/C57 масою 18–25 г і самцях щурів лінії Вістар масою 200–240 г.

Кожна з тварин дослідної групи зазнавала впливу спеціального пристрою, що генерував електромагнітне поле з тривалістю імпульсу менше 1 мс, з індукцією понад 0,2 Тл. Кожна дослідна тварина отримувала по 50 імпульсів електромагнітного поля.

Модель фармакологічного сну відтворювали шляхом внутрішньочеревинного введення тіопенталу натрію дозою 50 мг/кг через 30 або 120 хв після впливу електромагнітного поля. Враховували латентний період засинання і тривалість сну, а також кількість тварин, що заснули [7]. Для вивчення впливу TMC на рухову активність і поведінку інтактних тварин використовували модель актометрії. В актометрії могли одночасно знаходитися лише 5 мишей. Актометр фіксував результуючу суму рухів п'яти тварин протягом трьох хвилин поспіль (окремо фіксували результати кожної хвилини). Як у контрольній, так і в дослідній групах було по 20 мишей, поділених на чотири підгрупи (по 5 у кожній). Обчислювали середній показник рухової активності цих чотирьох підгруп (дослідних і контрольних) [7].

Одним із найважливіших питань у характеристиці можливо-го нейротропного засобу є визначення наявності або відсут-

ності міорелаксуючої дії. Загально визнаною моделлю для визначення міорелаксуючої активності є стрижень, що обертається [8]. Для експерименту попередньо відбиралися миші, які були здатні утримуватися на стрижні, що обертається, протягом 2 хв. Нездатність дослідних тварин утримуватися на стрижні розцінювали як прояв міорелаксуючої дії. Дослідних тварин поміщали до актометра або на стрижень, що обертається, двічі — через 30 і 120 хв після впливу фізичного фактора.

Зважаючи на вже відомі ефекти магнітного поля, передбачався вплив модифікованого фактора на агресивну поведінку тварин — провокацією відтворювали бійку двох щурів у дослідній камері з електродною підлогою [8]. На підлогу камери подавався електричний струм. Реєстрували силу струму, що спричиняла бійку. Електромагнітний вплив здійснювався за 30 хв до тестування агресивної поведінки.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили на комп'ютері Pentium-133 за допомогою пакета програм "Primer Biostatistics" (США, 1994) з використанням тесту ANOVA і таблиці точного методу Фішера.

### Результати дослідження та їх обговорення

Введення контрольним тваринам тіопенталу натрію призводило до втрати ними рефлексу перевертання на живіт, що розцінювалось як початок сну, майже через 3 хв (табл. 1). Сон у контрольних тварин три-

вав трохи більше 3,5 хв, причому заснула лише кожна п'ята миша. Через півгодини після TMC латентний період засинання експериментальних тварин скоротився на 20 % ( $P < 0,001$ ), а тривалість сну збільшилася на 48 % ( $P < 0,01$ ) щодо контролю. При цьому кількість тварин, що заснули, вірогідно збільшилась у 4 рази. За умов ін'єкції тіопенталу натрію через 2 год після дії електромагнітного поля латентний період засинання скоротився на 7 % ( $P < 0,01$ ), а тривалість сну збільшилася на 31 % ( $P < 0,01$ ) порівняно з контрольними показниками.

Згідно з результатами актометрії, за 30 хв після впливу електромагнітного поля рухова активність мишей зменшилася (табл. 2). Причому на 1-й хвилині вона скоротилася на 48 % ( $P < 0,01$ ) порівняно з відповідним контрольним показником, на 3-й хвилині — на 64 % ( $P < 0,05$ ).

Під час проведення повторної актометрії через 2 год після впливу фізичного фактора рухова активність була ще меншою. Так, на 1-й хвилині рухова активність скоротилася у 1,7 рази порівняно з контролем ( $P < 0,001$ ), на другій і третій хвилинах показник активності зменшився у 3 та 7,5 рази відповідно ( $P < 0,001$  в обох випадках). Характерно, що прогресуючий спад активності мишей фіксувався саме протягом 3 хв 2-го часового відрізка. Дійсно, показник рухової активності на 2-й і 3-й хвилинах був нижчим на 46 % ( $P < 0,05$ ) та 78 % ( $P < 0,001$ ) відповідно порівняно з вихідною (1-ю) хвилиною того ж тестуван-

Таблиця 1

#### Вплив транскраніальної магнітної стимуляції на показники тіопенталового сну, $M \pm m$

Група тварин	Кількість мишей	Відсоток мишей, що заснули, %	Латентний період засинання, с	Тривалість сну, с
Контроль	40	20	176,3±2,9	341,4±25,4
Через 30 хв	20	80 <sup>#</sup>	141,2±5,0 <sup>***</sup>	506,3±25,7 <sup>**</sup>
Через 120 хв	20	70	162,9±5,4 <sup>**</sup>	445,0±25,0 <sup>**</sup>

Примітки: 1. \*\* —  $P < 0,01$  (критерій ANOVA).

2. \*\*\* —  $P < 0,001$  (критерій ANOVA).

3. # —  $P_{\text{тмф}} < 0,025$  (точний метод Фішера).



Таблиця 2

**Вплив транскраніальної магнітної стимуляції  
на рухову активність мишей на моделі актометрії, M±m**

Група тварин	Кількість мишей	1-ша хвилина	2-га хвилина	3-тя хвилина
Контроль	20	57,3±2,4	52,5±5,6	53,0±6,6
Через 30 хв	20	29,8±6,8	30,8±5,9	19,0±5,2
P <sub>1</sub>		<0,01	>0,05	<0,05
P <sub>2</sub>			>0,05	>0,05
Через 120 хв	2	32,8±3,2	17,8±3,2	7,3±0,6
P <sub>1</sub>		<0,05	<0,001	<0,001
P <sub>3</sub>			<0,05	<0,001

*Примітка.* P<sub>1</sub> — порівняно з контролем; P<sub>2</sub> — порівняно з дослідом 1-ї часової позначки (30 хв) 1-ї хвилини; P<sub>3</sub> — порівняно з дослідом 2-ї часової позначки (120 хв) 1-ї хвилини.

ня. Такого спаду не спостерігалось ані у контрольних тварин (навіть за умов повторного дослідження), ані у дослідних тварин у 1-й часовий відрізок (30 хв).

За отриманими результатами, кількість мишей, що не втрималися на стрижні під час його обертання, через 30 і 120 хв після впливу електромагнітного поля вірогідно не змінювалась. Отже, застосування ТМС не впливало на м'язовий тонус тварин.

На початку формування агресивної поведінки щури контрольної і дослідної груп не виявляли взаємної агресії. Після подачі на електродну підлогу електричного струму (починаючи з 0,5 мА) тварини виявляли ознаки неспокою, відзначалися переступання, вокалізація. Зі збільшенням сили струму змінювалась і поведінка тварин — з'являлися підстрибування, пробіжки по камері та, нарешті, підйом на задні лапи (поза «боксерів») і взаємна бійка. Сила електричного струму, що спричинювала бійку в інтактних тварин, становила 0,80 мА. У тварин, які попередньо зазнавали впливу електромагнітного поля, цей показник збільшився у 1,5 рази порівняно з контролем і дорівнював 1,24 мА (P<0,05).

Отже, ТМС скорочувала латентний період засинання і збільшувала тривалість тіопенталового сну через 30 і 120 хв після процедури. Причому максималь-

не посилення впливу барбітурату відзначали на 30-й хвилині, коли відбувалося потенціювання дії препарату.

За результатами актометрії, через 30 і 120 хв після дії фізичного фактора спостерігалось зниження рухової активності тварин, що можна розцінювати як прояв депримууючої дії. Причому прогресуючий спад рухливості тварин фіксувався на 2-й і 3-й хвилинах 2-го часового відрізка (через 2 год). Це дещо суперечить результатам моделі фармакологічного сну, за якими максимум посилення дії барбітуратів відзначався через 30 хв. Можливо, це свідчить про часову неоднорідність і фазність нейротропної дії фактора. Самий факт спаду рухової активності через 2 год можна трактувати або як зниження працездатності тварин, або як ознаку того, що тварини навчилися більш раціональної поведінки. Це питання можна буде вирішити у подальших експериментах за допомогою моделей формування умовного рефлексу та визначення працездатності.

### Висновки

Вплив ТМС пригнічував агресивну поведінку тварин, що полягало у значному збільшенні порога агресивної поведінки щурів, тобто фізичний фактор спричинював антиагресивний або антиневротичний ефект. Водночас ТМС не чинила небажаної міорелаксуючої дії, не по-

рушувала координації рухів тварин протягом 2 год після процедури, що підтверджувалось відсутністю впливу на здатність мишей утримуватися на стрижні, який обертається.

Наведені результати свідчать про перспективність подальшого вивчення ТМС для лікування порушень ЦНС у людей.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Symptoms of ill health ascribed to electromagnetic field exposure — a questionnaire survey* / M. Roosli, M. Moser, Y. Baldinini [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* — 2004. — Vol. 207, N 2. — P. 141-150.

2. *Antidepressant-like effects of cranial stimulation within a low-energy magnetic field in rats* / W. A. Carlezon, M. L. Rohan, S. D. Mague [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57, N 6. — P. 571-576.

3. *Repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient suffering from depression and rheumatoid arthritis: Evidence for immunomodulatory effects* / B. Langguth, S. Braun, J. M. Aigner [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2005. — Vol. 26, N 4. — P. 314-316.

4. *Simons W.* Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry / W. Simons, M. Dierick // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 6-25.

5. *Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study* / D. O. Rumi, W. F. Gattaz, S. P. Rigonatti [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57, N 2. — P. 162-166.

6. *Godlevsky L. S.* The effects of L-DOPA and transcranial magnetic stimulation on behavioral reactions in kindled rats / L. S. Godlevsky, E. V. Kobolev // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2005. — Vol. 35, N 3. — P. 313-317.

7. *Буреш Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон; пер. с англ. — М.: Высш. шк., 1991. — 398 с.

8. *Гудазелам* / С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко [и др.]; под ред. С. А. Андронати. — К.: Наук. думка, 1992. — 200 с.

