

3. Novikov A.V., Soloha O.A. neyropaticheskaya bol: Obozrenie po materialam zhurnala The Lancet // Nevrologicheskii zhurnal.- 2000.- T.5, No.1.- S 56-61.
4. Levin O.S. Polinevropatii: Klinicheskoe rukovodstvo.- M.: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo, 2006.-496 s.
5. Shtulman D.R. Nevrologiya: spravochnik prakticheskogo vracha/ D.R. Shtulman, O.S. Levin.-4-e izd.-M.:MED press-inform», 2005. - 943 s.
6. Kornilov N.V. Kompleksnoe vosstanovitelnoe lechenie bolnykh s posledstviyami sochetannykh povrezhdeniy suho zhilyy i nervov predplechya , kisti: Avtoref.diss. dokt. Med. Nauk.- L.,1986.
7. Gosk J.R. The lover extremity nerve injures own experience in surgical treatment/ J/R/ Gosk, J.G. Rutowski// F Neuropathol.- 2005.-V.43.-P.148-152

### Реферати

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА КРЫС ЧЕРЕЗ 6 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Демидчук А.С.

Целью данного исследования было проведение морфологического анализа периферического нерва крыс в условиях применения нейропептидных средств и без применения фармакотерапии через 6 недель после травмы. Исследование проведено на белых крысах, которые были разделены на три группы. Животным I, II и III групп воспроизвели экспериментальную модель травмы седалищного нерва. В послеоперационном периоде крысам первой группы фармакотерапия не проводилась. Во второй группе животным в послеоперационном периоде внутривенно ежедневно на протяжении 21 дня вводили церебролизин в дозе 0,02 мг/кг, животным третьей группы внутривенно ежедневно на протяжении трех дней вводили церебрал в дозе 0,02 мг/кг. Исследовали морфологическую характеристику периферического отрезка седалищного нерва крысы через 6 недель после травмы во всех трех группах животных с помощью гистологических методов. Проведенное исследование свидетельствует о том, что у животных, которым проводили фармакологическую коррекцию церебралом, процесс регенерации седалищного нерва в условиях его повреждения протекает наиболее эффективно.

**Ключевые слова:** периферический нерв, регенерация, церебролизин, церебрал.

Стаття надійшла 19.05.2015 р.

#### MORPHOLOGICAL CHANGES OF RATS' PERIPHERAL NERVE AFTER 6 WEEKS IN THE CONDITIONS OF ITS DAMAGE AND PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Demidchuk A.S.

The purpose of this research was to study ultrastructure changes of rats' peripheral nerve in the conditions of its damage and neuropeptides application and without pharmacological correction in 6 weeks after trauma. Research was conducted on white rats which were divided into three groups. In animals of the I, II and III groups the experimental model of sciatic nerve trauma was done. In postoperative period the rats of the first group had any pharmacological correction. The second group rats received cerebrolysin in the dose of 0,02 mg/kg daily during 21 day postoperatively, the third the group animals received cerebralum in the dose of 0,02 mg/kg daily during three days postoperatively. Morphology study of the rat's sciatic nerve peripheral stump in 6 weeks after trauma in all three groups of animals was done by electron microscopic methods. The research conducted testified that in animals which had the pharmacological correction by cerebralum the process of sciatic nerve regeneration was the most effective.

**Key words:** peripheral nerve, regeneration, cerebrolysin, cerebralum.

Рецензент Стеченко Л.О.

УДК 616.8-009.24:615.225

О. М. Денисюк

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

#### ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСИВНОЇ АКТИВНОСТІ N-(-4- ДИФТОРОМЕТОКСИФЕНІЛ)-N'-1,2,2-ТРИМЕТИЛПРОПІЛ-N''-ЦІАНОГУАНІДИНУ

Досліджена протисудомна активність нового представника активаторів К<sup>+</sup>-каналів з групи похідних ціаногуанідину, а саме N-(-4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногуанідину (флокалін) у лабораторних шурів. В якості експериментальних моделей були взяті судоми, викликані хемоконвульсантами (коразол і кордіамін) та максимальним електрошоком. Встановлено, що флокалін (1 мг/кг) виявляв антиконвульсивну дію, що проявлялось вірогідним подовженням тривалості латентного періоду до початку конвульсій та зменшенням тривалості та вираженості судом, вірогідним зменшенням летальності тварин порівняно з контрольною групою. При цьому досліджувана сполука дещо поступалася референс-препарату карбамазепіну (62 мг/кг). Отримані результати підтверджують доцільність подальшого всебічного вивчення флокаліну на предмет створення на його основі нового вітчизняного церебропротекторного засобу з політропними фармакологічними властивостями.

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровоотоку, судоми, активатори К<sup>+</sup>-каналів, флокалін, карбамазепін.

*Робота являється фрагментом НДР «Експериментальне дослідження кардіо- та нейропротекторних властивостей аліциклічних, ароматичних та гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0109U004812).*

Кількість гострих порушень мозкового кровообігу зростає з року в рік в усьому світі, а проблема їх лікування на сьогоднішній день до кінця не вирішена і є не лише медичною, а й соціальною. Це пояснюється тим, що інсульти досить часто призводять до інвалідизації і залежності від сторонньої допомоги в побуті. Це пов'язано з розвитком цілого комплексу

рухових, мнестично-когнітивних, вербальних та емоційних порушень [5]. Одним із ускладнень є судомні напади різного ступеня вираженості, які зустрічаються, за даними різних авторів, у 3-5 % хворих. Із них у 2 % епілептичні напади можуть виникати вже з початком розвитку інсульту, при цьому приблизно половина з них реалізується у вигляді генералізованих судомних нападів [6, 7]. Їх виникнення пов'язують з розвитком локальної гіпоксії мозку, метаболічних зсувів та пошкодженням мозкової тканини. Судомні напади, навіть фокального типу погіршують стан хворого, поглиблюючи гіпоксичне ураження головного мозку, розвиток повторних нападів може призвести до формування стійкого епілептичного вогнища з розвитком епілепсії у подальшому.

В цьому плані нашу увагу привернула група активаторів К<sup>+</sup>-каналів, у яких поруч з виразною вазодилатуючою та антигіпоксичною, описані і протисудомні властивості [8, 9, 10]. А саме новий вітчизняний представник цього класу, синтезований в Інституті органічної хімії НАН України, N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногуанідин (флокалін), який досліджується на предмет можливості його використання в якості церебропротекторного засобу [3, 4].

**Метою** роботи було охарактеризувати вплив N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногуанідину (флокаліну) на перебіг експериментальних судом у щурів.

**Матеріал та методи дослідження.** Досліди проведено на 42 статевозрілих щурах обох статей масою 180-200 г в лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова у відповідності до методик та вимог ДЕЦ МОЗ України та до положень «Європейської конвенції по захисту варин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Судомні стани відтворювали введенням коразолу (80 мг/кг, підшкірно (п/шк) однократно), кордіаміну (300 мг/кг, п/шк однократно) і в тесті максимального електрошоку (МЕШ) на висоті дії досліджуваних засобів [2]. Максимальний електрошок викликали за допомогою електростимулятора «ЭСЛ-2», використовуючи надпорогове подразнення електричним струмом (50 Гц, 150 мА, 0,2 с). Моделі із застосуванням зазначених хемоконвульсантів є аналогами судомних нападів у людей по типу *petit mal*, а МЕШ - аналогом судомних нападів по типу *grand mal*. В якості референт-препарату було взято карбамазепін. Тварини були розподілені на 3 групи для кожної моделі по 7 тварин в групі: I – контроль; II та III групи – щури, яким вводили відповідно флокалін і карбамазепін. Флокалін (1 мг/кг) вводили п/шк однократно за 30 хв. до моделювання патології. Препарат порівняння карбамазепін (62 мг/кг) внутрішньошлунково однократно за 60 хв до введення конвульсантів. Різниця в часі пов'язана з шляхом введення препаратів. Наявність антиконвульсивної дії та ступінь її вираженості оцінювали за зміною тривалості латентного періоду (час від введення конвульсанта до початку судом), тривалістю судом, їх вираженістю та наявністю летальності тварин. Вираженість судом оцінювали за шкалою [2]: 0 балів – відсутність судомної активності, 1 бал – судомні здригання окремих груп м'язів, 2 бали – клонічні судоми м'язів тулуба і кінцівок, 3 бали – повторні клонічні судоми передніх кінцівок з підйомом щура на задні лапи («поза кенгуру»), 4 бали – генералізований тоніко-клонічний напад з падінням тварини на бік, 5 балів – повторні генералізовані тоніко-клонічні напади та/або летальний кінець. Отримані результати представлені в таблицях 1 і 2. В тесті МЕШ антиконвульсивну дію оцінювали за кількістю тварин в групі, у яких виникали судоми, і тривалістю тонічної екстензії задніх кінцівок.

Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента. Вірогідними вважали різницю при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведене дослідження показало, що при моделюванні коразолових судом латентний період у тварин контрольної групи дорівнював в середньому 7,14 хв, а тривалість періоду судом складала близько 30 хв (табл. 1). При цьому судомний напад супроводжувався вираженими багатократними тоніко-клонічними судомами, була чітко виражена фаза тонічної екстензії (опістотонус) з втратою рефлексу перевертання. Летальність в групі складала 57 % (4 тварини із 7).

Таблиця 1

Вплив флокаліну та карбамазепіну на перебіг судом у щурів, викликаних коразолом ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Умови досліджу	Тривалість латентного періоду, хв	Тривалість судомного періоду, хв	Характер судом (бали)
Коразол (контроль)	7,14 ± 0,51	30,71 ± 0,87	4,8
Флокалін + коразол	17,71 ± 0,42*	15,71 ± 0,52*	3,14
Карбамазепін + коразол	20,57 ± 1,25*	11,71 ± 0,61*	2,3

Примітка: \* – позначений статистично достовірний результат відносно контрольної групи тварин.

Введення антиконвульсанта карбамазепіну мало виразну протисудомну дію, про що свідчило вірогідне збільшення латентного періоду та скорочення тривалості судом у щурів відповідно на 188 % і 62 % порівняно з тваринами контрольної групи. Менш виразними були і клінічні прояви конвульсій: мали місце судомні здригання, клонічні судоми кінцівок, судомні стрибки, опістотонусу зафіксовано не було. В 4 рази меншою порівняно з контрольною групою була летальність.

Флокалін, як і референс-препарат, проявляв антиконвульсивну дію на даній моделі судом. На це вказувало достовірне збільшення латентного періоду до виникнення судом порівняно з контролем та скорочення часу тривалості судом в середньому, відповідно, на 148 % та 49 %. Летальність на тлі флокаліну склала 28 %, і була вдвічі меншою, ніж у контролі. Аналогічна дія флокаліну і кабамазепіну спостерігалась і на моделі кордіамінових судом (табл. 2)

Таблиця 2

**Вплив флокаліну та карбамазепіну на перебіг судом, викликаних у щурів кордіаміном (M±m, n=7)**

Умови досліджу	Тривалість латентного періоду, хв	Тривалість судомного періоду, хв	Характер судом (бали)
Кордіамін (контроль)	16,86 ± 0,91	27,14 ± 1,22	3,9
Флокалін + кордіамін	25,14 ± 1,61*	16,71 ± 0,94*	2,8
Карбамазепін + кордіамін	31,14 ± 1,08*	9,71 ± 1,02*	1,9

Примітка: \* – позначений статистично достовірний результат відносно контрольної групи тварин.

Клінічні прояви судомного нападу на тлі досліджуваних засобів були менш виразними. При введенні флокаліну спостерігали вірогідно більшу тривалість латентного періоду і меншу тривалість судомного періоду, відповідно, на 49 % та 38 % відносно контролю. Аналогічні дані були і при застосуванні карбамазепіну: латентний період був довшим на 85 %, а тривалість судом меншою на 64 % відносно аналогічних показників у тварин контрольної групи. В умовах проведення тесту МЕШ встановлено, що в контрольній групі щурів судоми виникали у 100 % випадків і продовжувались в середньому  $45,3 \pm 2,3$  с, при цьому тривалість екстензії задніх кінцівок дорівнювала  $19,3 \pm 1,4$  с. Використання досліджуваної сполуки, як і референт-препарату, не призводило до повного попередження виникнення судомного синдрому, проте вірогідно меншою була його тривалість:  $21,2 \pm 1,6$  с та  $8,5 \pm 1,9$  с відповідно. Таким чином, оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що флокаліну притаманна протисудомна дія, яка проявилася у здатності збільшувати латентний період до виникнення судом у щурів, зменшувати їх виразність та тривалість. Отримані нами дані знаходять своє підтвердження в літературі. Так в якості антиконвульсantu при парціальних нападах пропонується препарат ретигабін (тробалът), та доведена його ефективність для попередження і зменшення виразності судомних нападів у хворих з ішемічними інсультами [9]. Механізм дії пов'язаний з тим, що активуючи K<sup>+</sup>-канали нейронів, а саме KCNQ2 і KCNQ3 їх підтипів, препарат стабілізує мембранний потенціал спокою і контролює підпорогову збудливість нейронів, попереджуючи початок епілептиформної дії потенційних імпульсів.

Досліджувана сполука має доведений вплив на АТФ-залежні K<sup>+</sup>-канали саркоплазматичної та мітохондріальної мембран гладеньком'язових та ендотеліальних клітин. Фармакологічне «відкривання» цих каналів за допомогою лікарських засобів призводить до додаткової екзогенної активації цитопротекторних механізмів в умовах гіпоксії-ішемії, яка розвивається при гострих порушеннях мозкового кровообігу [11]. В нормальних умовах роботи клітини і при достатньому рівні АТФ ці канали перебувають у закритому стані. А при зменшенні енергетичного потенціалу (зниження рівня АТФ), яке відбувається при гіпоксії, вони моментально активуються, відкриваються і відбувається збільшення потоку іонів K<sup>+</sup> через мембрани. Це викликає гіперполяризацію мембрани, скорочення потенціалу дії, зменшення входу іонів Ca<sup>2+</sup> в саркоплазму і в мітохондрії, гальмування метаболічних процесів у клітині і, відповідно, зменшення потреби в кисні та економії енергетичних матеріалів. З іншого боку, викликає зниження тону судин розвиток судинорозширюючої дії. Пригнічення входу Ca<sup>2+</sup> в матрикс мітохондрій призводить до попередження відкриття мітохондріальної транспортної пори, запуску апоптозу та некрозу, до пригнічення вільнорадикальних процесів, помірного набухання мітохондрій, що запобігає розпаду АТФ та стимуляції дихання, а це є вкрай важливим захисним механізмом при розвитку патологічних процесів, пов'язаних з гіпоксією і ішемією. В свою чергу, зменшення ступеню ураження клітин ішемізованого мозку сприяє зменшенню ризику виникнення епілептогенного вогнища.

**Висновки**

1. Досліджуваній сполуці N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногuanідину (флокаліну) в дозі 1,0 мг/кг притаманна антиконвульсивна дія, за величиною якої він дещо поступається препарату порівняння карбамазепіну.
2. Результати проведеного дослідження вказують на доцільність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей флокаліну на предмет створення нового вітчизняного церебропротектора.

*Перспективи подальших досліджень.* Отримані результати підтверджують необхідність подальшого доклінічного і клінічного вивчення флокаліну як церебропротектора з різноманітними ефектами. Адже відомо, що політропність фармакологічних властивостей сприяє більш ефективному лікуванню і запобігає поліпрагмазії, в тому числі і при лікуванні хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу.

**Список літератури**

1. Burchinskiy S. G. Neyroprotektoryi novogo pokoleniya v sovremennoy nevrologii: ot farmakologii k farmakoterapii / S. G. Burchinskiy // Ukrayinskiy nevrologichniy zhurnal. – 2011. – No.1. – S.76-82.
2. Golovenko M. Ya. Doklinichne vivchennya spetsifichnoyi aktivnosti potentsiynih protisudomnih preparativ: metodichni rekomendatsiyi DFTs MOZ Ukrayiny / M.Ya. Golovenko, L.O. Gromov // – Kyiv., - 2003. – 26 s.
3. Denisyuk O. M. Skringing tserebroprotektornoyi aktivnosti v ryadu novih pohidnih guanidinu na modeli gostroyi ishemiyi golovnoho mozku / O.M. Denisyuk, G.I. Stepanyuk // Klinichna ta eksperimentalna patologiya. – 2010. – T.IH, No.4(34). – S. 32-34.
4. Denisyuk O.M. porivnyalniy vpliv flokalinu ta meksidolu na perebig bioenergetichnih protsesiv pri gostriy eksperimentalniy ishemiyi golovnoho mozku / O.M. Denisyuk // Bukovinskiy medichniy visnik. – 2011. – No. 1(57). – S.131-134.
5. Zozulya I.S. Suchasniy stan problemi diagnostiki, perebigu, likuvannya gostrih porushen mozkovogo krovoobigu v poliklinichnih umovah / I.S. Zozulya, G.I. Lisenko, I.O. Latoha [ta in.] // Ukrayinskiy medichniy chasopis.–2011.–No.6(86).– S.30-39.
6. Kostovetskiy O. V. Harakteristika epileptichnih napadiv pri rozvitku ishemicnogo insultu ta zahodi borotbi z nimi / O.V. Kostovetskiy // Ukrayinskiy medichniy chasopis. – 2003. – No.4(36). – S. 94-96.
7. Hasanova D. R. Klinikno-funktsionalnye i neyro vizualizatsionnye faktoryi, assotsiiruyuschiysya s razvitiem epilepticheskikh pripadkov u bolnyih s ostrym insultom / D. R. Hasanova, T. V. Danilova, I. R. Kamalov // Nevrologicheskii zhurnal. – 2011. – No.2. – S. 14-18.
8. Barrese V. Neuronal potassium channel openers in the management of epilepsy: role and potential of retigabine / V. Barrese, F. Miceli, M. V. Soldovieri [et. al.] // - Clin. Pharmacol. – 2010. – №2. – P. 225-236.
9. Bierbower. Augmentation of M-Type (KCNQ) Potassium Channels as a Novel Strategy to Reduce Stroke-Induced Brain Injury / Bierbower, M. Sonya, Choveau [et al.] // J. Neuroscience. – 2015. – Vol. 35 (5) – P. 2101-2111.
10. Kobayashi K. K+-channel openers suppress epileptiform activities induced by 4-aminopyridine in cultured rat hippocampal neurons / K. Kobayashi, Y. Nishizawa, K. Sawada [et al.] // J. Pharmacol. Sci. – 2008. – №108(4). – P.517-528.
11. Zhu H. L. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels / H. L. Zhu, W.Q. Luo, H. Wang // Neuroscience. – 2008. – № 157(4). – P. 884-894.

**Реферати**

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИКОНВУЛЬСИВНОЙ АКТИВНОСТИ N-(4-ДИФТОРОМЕТОКСИФЕНИЛ)-N'-1,2,2-ТРИМЕТИЛПРОПИЛ-N''-ЦИАНОГУАНИДИНА**

**Денисюк А. Н.**

Исследована противосудорожная активность нового представителя активаторов K<sup>+</sup>-каналов из группы производных цианогuanидина, а именно N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногuanідину (флокалін) у лабораторних крис. В якості експериментальних моделей були взяті судороги, викликані гемоконвульсантами (коразол і кордіамін) і максимальним електрошоком. Установлено, що флокалін (1 мг/кг) виявляв противосудорожне діяння, що проявлялось достовірним збільшенням тривалості латентного періоду до початку конвульсій і зменшенням тривалості і вираженості судорог, достовірним зменшенням летальності тваринних по порівнянню з контрольною групою. При цьому досліджуване сполучення декількох поступало референс-препарату карбамазепіну (62 мг/кг). Отримані результати підтверджують цілесобразність дальнішого всестороннього вивчення флокаліну на предмет створення на його основі нового вітчизняного церебропротекторного засобу з політропними фармакологічними властивостями.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровотока, судороги, активаторы K<sup>+</sup>-каналов, флокалин, карбамазепин.

Стаття надійшла 24.04.2015 р.

**STUDY OF ANTICONVULSANT ACTIVITY OF N-(4-DIFTOROMETOXYPHENIL)-N'-1,2,2-TRIMETHYLPROPYL-N''-CYANO GUANIDINE**

**Denisyuk O. M**

Anticonvulsant activity of new representative activators of K<sup>+</sup>-channels derivatives N-(4-diflorometoxyphenil)-N'-1,2,2-trimetylpropyl-N''-cyanoguanidine (flokalin) has been analysed on laboratory rats. As experimental models seizures caused hemokonvulsants (korazol and kordiamin) and maximal electroshock were considered. It has been found that flokalin (1 mg/kg) showed anticonvulsant action that was manifested of significant increase of latent period before convulsions and decrease the duration and severity of convulsions, likely decrease mortality animals compared to the control group. Flokalin slightly inferior to the reference drug carbamazepine (62 mg/kg). These results confirm the need for further comprehensive study of flokalin for creation on its basis of a new domestic cerebroprotective drug with polytropic pharmacological properties.

**Keywords:** acute cerebrovascular blood flow, cramps activators of K<sup>+</sup>-channels, flokalin, carbamazepine.

Рецензент Бобирьов В.М.