

5. Trahtenberg I. M. Nanochastinki metaliv, metodi otrimannya, sferi zastosuvannya, fiziko-himichni ta toksichni vlastivosti / I. M. Trahtenberg, N. M. Dmitruha // Urayinskiy zhurnal z problem meditsini pratsi. – 2013. – No.4(37). – S.62–74.
6. Hardy S. Intravenous Iron Administration and Hypophosphatemia in Clinical Practice / S. Hardy, X. Vandemergel // Int J Rheumatol. – 2015. – P. 1–6.
7. Gullam J. Phase-plot analysis of the oxytocin effect on human myometrial contractility / J. Gullam, A. Blanks, S. Thornton [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2009. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 20–24
8. Friedman A. J. Iron deficiency anemia in women: a practical guide to detection, diagnosis, and treatment / A. J. Friedman, A. Shander, S. R. Martin [et al.] // Obstet Gynecol Surv. – 2015. – № 70(5). – P. 342 – 353.
9. Kapse-Mistry S. Nanodrug delivery in reversing multidrug resistance in cancer cells / S. Kapse-Mistry, T. Govender, R. Srivastava // Front Pharmacol. – 2014. – №5. – P. 154–159.
10. Tosco T. Nanoscale zerovalent iron particles for groundwater remediation: a review / T. Tosco, M. P. Papini, C. C. Viggi [et al.] // Journal of Cleaner Production. – 2014. – № 77. – P. 10–21.
11. Tang S. N. Magnetic nanoparticles: Essential factors for sustainable environmental applications / S. N. Tang, I.C. Lo // Water Research. – 2013. – № 47. – P. 2613–2632.
12. Wallace D. F. A critical role for murine transferrin receptor 2 in erythropoiesis during iron restriction / D. F. Wallace, E. S. Secondes, G. Rishi [et al.] // Br J Haematol. – 2015. – №168(6). – P. 891–901.
13. Zupanic-Krmek D. Anemia of chronic disease: illness or adaptive mechanism / D. Zupanic- Krmek, M. Sucic, D. Bekic // Acta Clin Croat. – 2014. – Vol. 53, №3. – P. 348–354.

Реферати

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ: ВЛИЯНИЕ СУБСТАНЦИИ НАНОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА НА МЕЙОТИЧЕСКОЕ СОЗРЕВАНИЕ ООЦИТОВ И СОКРАТИМОСТЬ МАТКИ

Литвиненко А. П., Блашки Т. В., Резниченко Л. С., Вознесенская Т. Ю., Грузина Т. Г.

Исследовали влияние введения субстанции наночастиц железа (Fe₀, НЧЗ) на функциональное состояние органов репродуктивной системы в условиях экспериментальной железодефицитной анемии у мышей (ЖДА). Установлено, что в условиях ЖДА пятикратное введение НЧЗ приводит к улучшению качества ооцитов и нормализации сократимости овариального и цервикального отделов матки у мышей.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, ооциты, овариальный и цервикальный отделы матки.

Стаття надійшла 11.06.2015 р.

EXPERIMENTAL IRON DEFICIENCY ANEMIA: IRON NANOPARTICLES SUBSTANCE EFFECTS ON OOCYTES MEIOTIC MATURATION AND UTERINE CONTRACTILITY

Litvinenko A. P., Blashky T. V., Reznichenko L. S., Voznesenskaya T., Georgians T. G.

The effect of the introduction of the zero-valent iron nanoparticles substance (Fe₀, nZVI) on the functional state of the reproductive system in experimental iron deficiency anemia in mice (IDA) has been studied. It was found that in the five-fold administration Fe₀ leads to an improvement in the quality of oocytes and the normalization of the contractility of ovarian and cervical departments of the mouse uterus.

Key words: iron deficiency anemia, iron nanoparticles, oocytes, ovarian and cervical parts of the uterus.

Рецензент Запорожець Т.М.

УДК 615.213: 615.015.4

О. Д. Мовчан

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ДІЇ ПРОТИСУДОМНИХ ЗАСОБІВ

Зниження чутливості до базових антиконвульсантів фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію при їх тривалому застосуванні потребує розкриття механізмів розвитку толерантності для пошуку шляхів її подолання.

Мета дослідження - визначення функціонального стану нейромедіаторних систем з використанням селективних агоністів і антагоністів різних типів рецепторів. Досліджена участь ГАМК-, гліцин- та глутаматергічної систем мозку в механізмах дії протисудомних засобів. Показано, що у толерантних тварин нівелюється дія антиконвульсантів фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію на моделях коразолових, пікротоксिनних, бікукулінових та тіосемікарбазидних судом. Не встановлено відмінностей у функціонуванні гліцин- і глутаматергічної систем між нетолерантними тваринами і тваринами, толерантними до дії фенобарбіталу і карбамазепіну.

Ключові слова: протисудомні засоби, толерантність, ГАМК-, гліцин- та глутаматергічні системи.

Незважаючи на значні успіхи в епілептіології, особливо в останні 15-20 років, приблизно кожний третій хворий на епілепсію залишається в тій чи іншій мірі резистентним до лікування [5, 7]. Пошук шляхів подолання терапевтичної резистентності при лікуванні епілепсії може знаходитися в площині досліджень, пов'язаних з вивченням механізмів розвитку толерантності до протиепілептичних препаратів.

Оскільки вказане явище є захисною реакцією організму, спрямованою на нейтралізацію впливу ксенобіотиків, тому в цей процес можуть залучатися різноманітні механізми [2, 12].

Відомо, що «епілептизація» нейронів мозку при епілептичній хворобі пов'язана із зниженням гальмівних і переважанням на цьому тлі активуючих нейромедіаторних систем. До інгібуючих медіаторів центральної нервової системи, в першу чергу, відносяться ГАМК, гліцин, до збуджуючих – глутамат. У зв'язку з цим механізми протисудомної дії антиконвульсантів пов'язані, головним чином, з їх впливом на різні ланки синаптичної передачі нервового імпульсу. Тому можна припустити, що однією з причин формування толерантності до дії протисудомних препаратів можуть бути зміни у функціонуванні нейромедіаторних систем мозку.

Метою роботи було визначення функціонального стану нейромедіаторних систем з використанням селективних агоністів і антагоністів різних типів рецепторів.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження виконані на нелінійних білих мишах, масою 18-20 г, отриманих з ПП «Біомодельсервіс». Тварини утримувалися на стандартному харчовому раціоні згідно із санітарно-гігієнічними нормами [3]. Усі дослідження проводили відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою» (м. Страсбург, 1986 р.) [6] з дозволу Комісії з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Для досліджень були вибрані найбільш широко застосовувані базові протисудомні препарати, які вводилися внутрішньоочеревинно (в/о) в ефективних протисудомних дозах: фенобарбітал - 20 мг/кг, карбамазепін – 125 мг/кг, вальпроат натрію – 155 мг/кг [1, 9]. Для формування толерантності до дії фенобарбіталу препарат вводився щоденно протягом 7 днів, карбамазепіну і вальпроату натрію – протягом 14 днів. На 8-й день (для фенобарбіталу), на 15-й день (для решти антиконвульсантів), тобто на тлі сформованої толерантності, визначався вплив препаратів на ефекти відповідних аналізаторів нейромедіаторних систем.

Для аналізу ГАМК-ергічної системи були використані неконкурентні антагоністи ГАМКА-рецепторів - пікротоксин (6 мг/кг, в/о) та коразол (100 мг/кг, в/о), конкурентний антагоніст ГАМКА-рецепторів - бікукулін (20 мг/кг, в/о) і блокатор синтезу ГАМК - тіосемікарбазид (20 мг/кг, в/о).

Дослідження гліцинергічної системи проводили за допомогою селективного антагоніста гліцинових рецепторів - стрихніну (1,5 мг/кг, в/о). Агоніст кайнатних рецепторів глутамату - кайнова кислота (30 мг/кг, в/о) - була використана для з'ясування участі досліджуваних препаратів у функціонуванні глутаматергічної системи.

При цьому порівнювався вплив досліджуваних антиконвульсантів на ефекти вказаних аналізаторів у нетолерантних тварин і тварин, у яких попередньо була сформована толерантність до протисудомних засобів.

Статистична обробка даних (зокрема, обчислення середніх значень M , стандартних помилок m , достовірної відмінності за критерієм Ст'юдента) проводилася за допомогою програми «Statistica 6.0. Достовірними вважалися відмінності при $p \leq 0,05$ [4, 11].

Результати дослідження та їх обговорення. При введенні хемоконвульсантів пікротоксину, коразолу та тіосемікарбазиду спостерігали розвиток судомного синдрому у 100 % інтактних тварин, бікукуліну – у 75 % (таблиця). Введення нетолерантним тваринам фенобарбіталу за 1 год до введення хемоконвульсантів в 100 % запобігало розвитку клоніко-тонічних судом у випадку пікротоксину та коразолу (табл. 1). Фенобарбітал також попереджує розвиток судомного синдрому, спричиненого бікукуліном, у 87,5 % тварин. При сумісному введенні тіосемікарбазиду і фенобарбіталу протисудомний ефект спостерігався у 70 % нетолерантних тварин.

В аналогічних умовах досліду, але на тлі попередньо сформованої толерантності до фенобарбіталу, цей антиконвульсант не проявляв протисудомного впливу відносно пікротоксिनних та коразолових судом (табл. 1). Проте при введенні фенобарбіталу толерантним тваринам бікукулінові судоми реєструються у 62,5 % випадків, тіосемікарбазидні - у 80 % (табл. 1). Таким чином, проведені дослідження з використанням неконкурентних (пікротоксин, коразол), конкурентних (бікукулін) блокаторів ГАМК-рецепторів та інгібітора синтезу ГАМК (тіосемікарбазид) показують, що при формуванні толерантності до протисудомної дії фенобарбіталу спостерігаються суттєві зміни у функціонуванні ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи мозку. При цьому відзначається зниження активності цієї системи як на рівні різних популяцій (субодиниць) ГАМК-рецепторів, так і на рівні біосинтезу гама-аміномасляної кислоти.

При дослідженні ще однієї гальмівної гліцинергічної та збуджуючої глутаматергічної систем виявилося, що у толерантних до дії фенобарбіталу тварин антистрихнінова дія

фенобарбіталу зберігається в повній мірі, а у 40 % мишей розвиваються каїнатні судоми (табл. 1). Ці дані вказують на те, що обидві системи не приймають участі в механізмі розвитку толерантності до протисудомної дії фенобарбіталу.

Таблиця 1

Вплив фенобарбіталу на судомну дію хемоконвульсантів у тварин

Аналізатори	Контроль		Нетолерантні тварини		Толерантні тварини	
	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому/ кількість тварин в досліді	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому, %	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому/ кількість тварин в досліді	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому, %	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому/ кількість тварин в досліді	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому, %
Пікротоксин, 6 мг/кг, в/о	8/8	100	0/8	0	8/8	100
Коразол, 100 мг/кг, в/о	10/10	100	0/8	0	8/8	100
Бікукулін, 20 мг/кг, в/о	6/8	75	1/8	12,5*	5/8	62,5 $\diamond$
Тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о	10/10	100	3/10	30*	8/10	80 $\diamond$
Стрихнін, 1,5 мг/кг, в/о	8/8	100	0/6	0	0/8	0
Каїнова кислота, 30 мг/кг, в/о	8/8	100	3/10	30*	4/10	40*

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно контролю; 2. $\diamond$ - $p < 0,05$ відносно нетолерантних тварин.

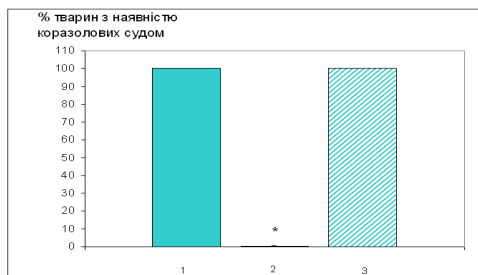


Рис. 1. Протисудомна активність вальпроату натрію в моделі коразолових судом у нетолерантних тварин і тварин, толерантних до дії вальпроату натрію 1. Коразол, 100 мг/кг, в/о (контроль), 2. Нетолерантні тварини: вальпроат натрію, 155 мг/кг, в/о + коразол, 100 мг/кг, в/о, 3. Толерантні тварини: вальпроат натрію, 155 мг/кг, в/о + коразол, 100 мг/кг, в/о.

При дослідженні впливу карбамазепіну на судомну дію хемоконвульсантів у нетолерантних тварин було показано, що при введенні вказаного протисудомного препарату за 1 год до бікукуліну, коразолу та тіосемікарбазиду, у всіх трьох групах тварин спостерігався захист від появи судом (табл. 2). Проте в досліді, коли карбамазепін вводився в умовах сформованої толерантності до дії антиконвульсанта, його протисудомна активність щодо бікукулінових, коразолових та тіосемікарбазидних судом не відтворюється (табл. 2), що свідчить про участь ГАМК-ергічного механізму в розвитку толерантності до даного протисудомного препарату.

Таблиця 2

Вплив карбамазепіну на судомну дію хемоконвульсантів у тварин

Аналізатори	Контроль		Нетолерантні тварини		Толерантні тварини	
	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому/ кількість тварин в досліді	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому, %	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому/ кількість тварин в досліді	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому, %	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому/ кількість тварин в досліді	Кількість тварин з наявністю судомного синдрому, %
Бікукулін, 20 мг/кг, в/о	8/10	80	1/8	12,5*	6/8	75 $\diamond$
Коразол, 100 мг/кг, в/о	10/10	100	0/8	0	8/10	80
Тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о	6/6	100	0/6	0	6/6	100
Стрихнін, 1,5 мг/кг, в/о	10/10	100	4/10	40*	5/10	50*

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно контролю; 2. $\diamond$ - $p < 0,05$ відносно нетолерантних тварин.

Гліцинергічний компонент механізму дії карбамазепіну, певно, не відіграє суттєвої ролі у формуванні толерантності до цього антиконвульсанта. Про це свідчить той факт, що карбамазепін у 60 % попереджує появу стрихнінових судом (табл. 2) і у 50 % виявляє антистрихнінову дію у тварин, яким попередньо вводився препарат протягом 14 днів (табл. 2), тобто в період того часу, коли формується толерантність. Вальпроат натрію виявляє виражену антикоразолову дію у нетолерантних тварин, що повністю нівелюється в групі толерантних до дії вальпроату натрію

мишей (рис. 1). Оскільки коразол є антагоністом ГАМК-рецепторів, то ці дані вказують на те, що ГАМК-ергічна система бере участь у формуванні толерантності до протисудомної дії вальпроату натрію.

Висновки

1. Проведені дослідження підтверджують положення про те, що нейромедіаторні системи беруть участь у механізмах дії протисудомних препаратів [8, 10]. Про це свідчить той факт, що під впливом антиконвульсантів (фенобарбітал, карбамазепін, вальпроат натрію) змінюються специфічні ефекти селективних антагоністів ГАМК-, гліцин-, глутамат-ергічних систем мозку.

2. При тривалому введенні досліджуваних протисудомних засобів спостерігається видозміна ефектів використовуваних аналізаторів функціонування нейромедіаторних систем, які реєструвалися у толерантних тварин. Причому в першу чергу це стосується ГАМК-ергічної системи як на рівні різних популяцій субодиноць ГАМК-рецепторів, так і в плані обміну ГАМК. Це підтверджується тим, що антагоністична дія протисудомних засобів по відношенню до ГАМК-міметичних речовин (коразол, пікротоксин, бікукулін, тіосемікарбазид) нівелюються при формуванні толерантності до досліджуваних антиконвульсантів. Поряд з цим відмінностей у функціонуванні гліцин- і глутаматергічної систем між нетолерантними тваринами і тваринами, толерантними до дії фенобарбіталу і карбамазепіну, не виявилось.

Список літератури

1. Gatsura V. V. Metodyi pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnyih veshchestv / V. V. Gatsura // – M.: Meditsina, - 1974. – 142 s.
2. Drogozov S. M. Farmakologiya na ladonyah / S. M. Drogozov // – Harkov, - 2007. – 110 s.
3. Kozhemyakin Yu. M. Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin ta robot i z nimi / Yu. M. Kozhemyakin, O. S. Hromov, M. A. Filonenko [ta in.]. // – Kyiv, - 2002. – 155 s.
4. Lapach S. N. Statisticheskie metodyi v mediko-biologicheskiih issledovaniyah s ispolzovaniem Excel / S. N. Lapach, A. V. Chubenko, P. N. Babich // – K.: Morion, - 2001. – 314 s.
5. Opryshko V. I. Issledovanie vzaimodeystviya karbamazepina i tiotriazolina na modeli farmakorezistentnoy epilepsii / V. I. Opryshko // Zaporozhskiy meditsinskii zhurnal. – 2008. – No. 4 (49). – S. 31-35.
6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe, - Strasbourg, 1986 – 53 p.
7. French J. A. Refractory epilepsy: clinical overview / J. A. French // Epilepsia. - 2007. – Vol. 48 (Suppl 1). – P. 3-7.
8. Landmark C.J. Targets for antiepileptic drugs in the synapse / C. J. Landmark // Med. Sci. Monit. – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 1-7.
9. Macdonald R. L. Principles of antiepileptic drug action / R. L. Macdonald, B. S. Meldrum // – N.Y.: Raven Press, Ltd, - 1995. – P. 61-77.
10. Meldrum B. S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology / B. S. Meldrum // J Nutr. – 2000. – Vol. 130(4S Suppl). – P. 1007-1015.
11. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян // – М.: Бином-Пресс, - 2007. – 512 с.
12. White H. S. Mechanism of action of antiepileptic drugs / H. S. White, M. D. Smith, K. S. Wilcox // Int Rev Neurobiol. – 2007. – Vol. 81. – P. 85-110.

Реферати

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ДЕЙСТВИЮ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ

Мовчан Е. Д.

Снижение чувствительности к базовым антиконвульсантам фенобарбиталу, карбамазепину, вальпроату натрия при их длительном применении требует раскрытия механизмов развития толерантности для поиска путей ее преодоления. Цель исследования - определение функционального состояния нейромедіаторных систем с использованием селективных агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. Исследовано участие ГАМК-, гліцин- и глутаматергической систем мозга в механизмах действия противосудорожных средств. Показано, что в толерантных животных нивелируется действие антиконвульсантов фенобарбитала, карбамазепина, вальпроата натрия на моделях коразоловых, пікротоксिनowych, бікукулиновых и тіосемікарбазидных судорог. Не установлено различий в функционировании гліцин- и глутаматергической систем между нетолерантными животными и животными, толерантными к действию фенобарбитала и карбамазепина.

Ключевые слова: противосудорожные средства, толерантность, ГАМК-, гліцин- и глутаматергической системы.

Статья надійшла 20.04.2015 р.

PHARMACODYNAMIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO ACTION OF ANTICONVULSANT DRUGS

Movchan O. D.

Reduced sensitivity to basic anticonvulsant drugs phenobarbital, carbamazepine, depakine in their long-term use requires disclosure of the mechanisms for development of tolerance to overcome it. The aim of the research was to determine the functional state of the neurotransmitter systems using selective agonists and antagonists of different types of receptors. The part of the GABA-, glycine- and glutamatergic systems of the brain in the mechanisms of action of anticonvulsant drugs was investigated. It has been shown that the effect of anticonvulsant drugs phenobarbital, carbamazepine, depakine offset in tolerant animals in the model corazol, picrotoxin, bicuculline and thiosemicarbazide convulsions. No differences in functioning of the glycine- and glutamatergic systems have been found between intolerant animals and animals tolerant to the action of phenobarbital and carbamazepine.

Key words: anticonvulsant drugs, tolerance, GABA-, glycine- and glutamatergic systems.

Рецензент бобирьов В.М.