

УДК 615.217.34:547.419:581.167.35

О. І. Варбанець¹,
В. В. Годован¹, д-р мед. наук, проф.,
О. А. Шандра¹, д-р мед. наук, проф.,
І. Й. Сейфулліна², д-р хім. наук, проф.,
О. А. Кашченко¹, канд. мед. наук, доц.,
О. Е. Марцинко², канд. хім. наук, доц.

ПРОТИСУДОМНА ДІЯ НОВОГО КСИЛАРАТНОГО КОМПЛЕКСУ ГЕРМАНІЮ (IV) З КАЛІЄМ НА МОДЕЛЯХ ГОСТРОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615.217.34:547.419: 581.167.35

Е. И. Варбанец, В. В. Годован, А. А. Шандра, И. И. Сейфуллина, О. А. Кашченко, Е. Э. Марцинко
ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО КСИЛАРАТНОГО КОМПЛЕКСА
ГЕРМАНИЯ (IV) С КАЛИЕМ НА МОДЕЛЯХ ОСТРОГО СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Целью нашей работы была оценка противосудорожной активности нового комплекса ксигерма-3 на моделях острой судорожной активности: генерализованных максимальных электрошоковых судорог, острых миоклонических пентилентетразоловых, а также пикротоксиновых, бидукуллиновых и стрихниновых судорог. Обнаружено, что соединение *bis*(μ -ксиларато)дигидроксодигерманат (IV) калия (ксигерм-3) в этих условиях достоверно уменьшает частоту возникновения и интенсивность проявлений судорожного синдрома, а также увеличивает латентный период проявления первых судорог (в сравнении с референс-препаратами – карбамазепином, вальпроевой кислотой и диазепамом), выраженность которого зависит от дозы.

Ключевые слова: ксигерм-3, острые судороги, противосудорожное действие.

UDC 615.217.34:547.419:581.167.35

O. I. Varbanets, V. V. Godovan, O. A. Shandra, I. Y. Seyfullina, O. A. Kashchenko, O. E. Martsinko
ANTICONVULSIVE ACTION OF THE NEW XYLARATE GERMANIUM COMPLEX (IV) WITH
POTASSIUM AT MODELS OF THE ACUTE SEIZURE SYNDROME

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

The Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine

The purpose of our work was an estimation of anticonvulsive activity of new complexes of xygerm-3 under the conditions of the different models of acute seizure activity. It is discovered that *bis*(μ -xylarato)dihydrogermanate (IV) with potassium (xygerm-3) has diminished frequency of origin and intensity of the seizure syndrome under these conditions and has increased duration of the latent period of the first seizures (as compared to drug-references carbamazepin, valproic acid and diazepam), the manifestation of which depends on a dose.

Key words: xygerm-3, acute seizures, anticonvulsive activity.

Кожний новий протиепілептичний препарат (ПЕП) має виявляти високу ефективність у процесі лікування пацієнтів щодо поліпшення контролю судом, зниження побічних ефектів і кращої фармакокінетики. Останнім часом впроваджено деякі нові ПЕП, проте актуальною і необхідною залишається розробка лікарських засобів для пацієнтів з рефрактерною епілепсією. Сьогодні більше ніж у 30 % пацієнтів з епілепсією судоми не вдається контролювати. Іншим важливим чинником, що зумовлює необхідність пошуку нових ПЕП, є високий ризик розвитку епілептичного статусу (ЕС) у таких хворих. Так, за даними [1], від 4 до 16 % пацієнтів з епілепсією

мають щонайменше один епізод ЕС, і одна третина випадків ЕС є одним із симптомів у пацієнтів з першими непровокованими судомами. Епілептичний статус не є хворобою, його розвиток свідчить про глибокі порушення функцій центральної нервової системи (ЦНС) або цілу низку системних змін. Прогноз у пацієнтів з ЕС залежить від етіології, віку, вираженості статусу в момент його розвитку. Летальність варіює від 4 до 37 % [1].

До препаратів першої лінії терапії ЕС належать діазепам (лоразепам), фенітоїн (фосфенітоїн) і фенобарбітал. Група другої лінії препаратів включає вальпроеву кислоту, левотираце-

там і лакозамід. Додатково, в разі розвитку рефрактерного ЕС, можуть бути використані тіопентал натрію, пропафол і кетамін. Очевидна необхідність розробки ефективнішої терапії рефрактерного ЕС, який характеризується швидким розвитком, а також контролюю судом без супровідного формування розладів дихання і дозозалежної седативної дії. Крім того, розробка ефективної терапії не лише запобігає формуванню рефрактерного ЕС, але і забезпечує істотну нейротропну дію та запобігає порушенням когнітивних функцій, зумовленим ЕС. У зв'язку з цим, особливу увагу привертають нейромодулятори природного походження завдяки своїм селективним властивостям, високій біодоступності та низькій токсичності [2]. До таких сполук належить новий *bic*(μ -ксиларато)дигідроксодигерманат (IV) калію (робоча назва — ксигерм-3): $K_4[Ge_2(\mu\text{-Xylar})_2(OH)_2]\cdot 4H_2O$ ($H_5\text{Xylar}$ — ксиларова кислота), який був розроблений та синтезований в Одеському національному університеті імені І. І. Мечникова на кафедрі загальної хімії і полімерів під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної [3].

Мета даної роботи — оцінка протисудомної активності ксигерму-3 на моделях гострих судом: генералізованих максимальних електрошокових (МЕШ), гострих міоклонічних пентилтетразолових (ПТЗ), а також пікротоксинових, бікукулінових і стрихнінових.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на мишах-самцях лінії СВА масою 20–25 г і щурах-самцях лінії Вістар масою 200–240 г розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету з дотриманням біоетичних вимог та рекомендацій Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях.

Для відтворення моделі МЕШ судом використовували електричний струм з фіксованим опором силою 50 мА, частотою 50 Гц, 0,2 мс синусоїдними стимулами. Електроди змочували 0,9 % розчином натрію хлориду («БіоФарма», Україна). Заздалегідь у кон'юнктивальний мішок закапували 2 % розчин лідокаїну гідрохлориду («Здоров'я», Україна). Ксигерм-3 розчиняли в 0,9 % розчині натрію хлориду і вводили внутрішньоочеревинно (в/о) об'ємом 0,2 мл на 20 г маси тіла за 30 хв до індукції судом [4]. Реєстрували кількість мишей з тонічними судомами, загальну тривалість судом і летальність.

Генералізовані судоми відтворювали шляхом внутрішньовенного (в/в) введення ПТЗ («Sigma», США) дозою 60,0 мг/кг. Тварин після введення ПТЗ спостерігали впродовж 15 хв. Досліджували тривалість латентного періоду перших судом, тривалість та інтенсивність судом оцінювали за допомогою бальної шкали [5]. Крім того, для індукції гострих генералізованих судом у досліджуваних тварин використовували антагоністи ГАМК-ергічного гальмування

пікротоксин («Sigma», США) дозою 2,0 мг/кг, в/о та бікукулін («Sigma», США) — 2,5 мг/кг, підшкірно (п/ш), а також блокатор гліцинових рецепторів — стрихнін («Sigma», США) — 1,2 мг/кг, в/о. Судомні ефекти реєстрували візуально протягом 30–60 хв і оцінювали відповідно до вказаної бальної шкали.

Нейротоксичну дію ПЕП вивчали в тесті «стрижня, що обертається» [4]. Для порівняння ефекту ксигерму-3, який вводили дозами 50–500 мг/кг за 30 хв до застосування судомного подразника, в/о вводили вальпроєву кислоту («Фарма Старт», Україна) — 100–900 мг/кг за 15 хв до індукції судом, карбамазепін (КБЗ; «Дарниця», Україна) — 10–80 мг/кг (за 30 хв до конвульсантів) і в тесті визначення порога МЕШ судом — діазепам («Здоров'я народу», Україна) — 0,8–8,0 мг/кг, який застосовували за 30 хв до конвульсантів. Тваринам контрольної групи вводили однакові об'єми 0,9 % розчину NaCl. Із досліду тварин виводили шляхом передозування гексеналу натрію («Дарниця», Україна) дозою 100 мг/кг.

Середньоефективну дозу (ED_{50}) та токсичну дозу (TD_{50}) розраховували за допомогою пробіт-аналізу [6]. Математичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою загальноприйнятих статистичних методів обробки медико-біологічної інформації із застосуванням критеріїв ANOVA, який супроводжувався, у разі вірогідності, критерієм Ньюмана — Кулза та критерієм Крушкала — Валліса [7]. За критерієм вірогідності брали показник $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати попередніх досліджень на моделях МЕШ і ПТЗ судом виявили, що з-поміж трьох досліджуваних сполук $M_4[Ge_2(\mu\text{-Xylar})_2(OH)_2] \times 4H_2O$, $M = Li, Na, K$ (ксигерм-1, ксигерм-2 і ксигерм-3 відповідно) виражену протисудомну активність має лише сполука ксигерм-3. Тому подальший експериментальний аналіз був проведений із використанням лише ксигерму-3. Наведені у табл. 1 дані свідчать про те, що ксигерм-3 був ефективний як у мишей, так і у щурів

Таблиця 1

Вплив ксигерму-3, карбамазепіну та вальпроєвої кислоти на максимальні електрошокові судоми у мишей та щурів, мг/кг

Сполука, препарат	Ефекти у мишей		Ефекти у щурів	
	ED_{50}	TD_{50}	ED_{50}	TD_{50}
Ксигерм-3	570 (410–584)	1740 (1500–2200)	396 (319–410)	>2000
Карбамазепін	9,2 (8,4–10,6)	49,5 (37,1–61,2)	4,8 (2,4–5,3)	21,8 (17,6–29,2)
Вальпроєва кислота	294 (480–670)	481 (420–680)	396 (370–440)	870 (716–920)

**Вплив ксигерму-3 та протисудомних препаратів на поріг максимальних електрошокових судом
(тонічних екстензій задніх кінцівок) і рухові порушення у мишей**

Показник	Сполука, препарат						
	Ксигерм-3				Карбамазепін	Вальпроєва кислота	Діазепам
Доза, мг/кг	50,0	100,0	250,0	500,0	—	—	—
СП ₅₀ , мА	12,6 (11,0–12,8)	15,8 (14,6–16,7)	18,9 (16,0–24,0)	23,7 (21,2–26,4)	—	—	—
ДСП ₅₀ , мг/кг	174,0				1,8	72,0	2,6
ТД ₅₀ , мг/кг	1800,0 (1500,0–2500,0)				36,0 (27,0–40,0)	432,0 (390,0–483,0)	4,8 (3,8–5,9)
ЗІ (ДСП ₅₀ /ТД ₅₀)	10,3				20,0	6,0	1,8

Примітка. СП₅₀ — судомний поріг; ДСП₅₀ — доза, що підвищує судомний поріг на 50 %; ТД₅₀ — доза, що викликає порушення рухів у 50 % тварин

рів в умовах моделі МЕШ судом із застосуванням надпорогової стимуляції, яка традиційно використовується для скринінгу нових синтезованих сполук [4]. Досліди виявили, що час найбільшої ефективності цієї сполуки становив у мишей 15 хв після в/о і 10 хв після внутрішньошлуночкового (в/ш) введення, а у щурів — 10 хв після в/о введення і 30 хв після в/ш введення. За цих умов ЕД₅₀ ксигерму-3 відповідно сягала 570 (400–584) і 396 (319–410) мг/кг.

Захисний індекс (ЗІ), який визначається відношенням токсичної дози (ТД₅₀) в тесті із «стрижем, що обертається», і терапевтичної дози (ЕД₅₀) [4], дорівнював 3,1 і більше, ніж 5,1 у мишей і щурів відповідно. Показник ЗІ для ксигерму-3 (див. табл. 1) був кращим, ніж для вальпроєвої кислоти (1,6 та 2,2 у мишей і щурів відповідно), але дещо меншим, ніж для карбамазепіну (5,4 та 4,5 відповідно).

Завданням наступної серії дослідів було визначення мінімальної дози ксигерму-3, що має протисудомну дію, на моделі МЕШ судом. Наведені дані свідчать про те, що ксигерм-3 ефективно підвищував судомний поріг вже в дозі 100 мг/кг (табл. 2). Доза, що підвищує судомний поріг на 50 %, була розрахована за допомогою методу лінійної регресії [5, 6] і становила 174 мг/кг. Захисний індекс дорівнював 10,3, що істотно вище, ніж для діазепаму і вдвічі менше, ніж для карбамазепіну (див. табл. 2).

Результати дослідження ефектів ксигерму-3 на моделях судом, викликаних за допомогою хемоконвульсантів з різними механізмами судомної дії, наведені в табл. 3. Досліди виявили, що ксигерм-3 був ефективний на моделях ПТЗ судом і судом, викликаних за допомогою антагоніста ГАМК — пікротоксину у щурів. Не виявлено протисудомної активності в умовах моделей, викликаних за допомогою бікукуліну і стрихніну.

Результати експериментів виявили, що ксигерм-3 підвищував судомний поріг для різних типів судом, викликаних за допомогою в/в введення ПТЗ у мишей (табл. 4). Доза, що підви-

щує судомний поріг на 50 % перших міоклонічних здригань, у мишей сягала 384,7 мг/кг. Сполука ксигерму-3 була ефективнішою відносно судомного порога для індукції перших ге-

Таблиця 3

Вплив ксигерму-3 і стандартних протиепілептичних препаратів (ЕД₅₀, мг/кг) на судомну активність у щурів, викликану різними хемоконвульсантами

Сполука, препарат	Хемоконвульсант			
	Пентилентетразол	Пікротоксин	Бікукулін	Стрихнін
Ксигерм-3	370 (290–420)	486,7 (350–520)	>800	>800
Карбамазепін	> 72	29,2 (22,7–42,8)	>70	>70
Вальпроєва кислота	217 (175–251)	314 (200–448)	456 (340–572)	340 (310–390)

Таблиця 4

Вплив ксигерму-3 на поріг виникнення різних типів судом, викликаних внутрішньовенним введенням пентилентетразолу у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Судоми, с		
		Міоклонічні	Клонічні	Тонічні
Контроль	—	35,0±6,1	38,7±6,0	74,2±9,4
Ксигерм-3	100	38,3±5,0	40,2±6,5	86,6±11,0
	200	46,7± ±12,6	94,6± ±18,4*	160,0± ±14,1*
	400	63,8± ±26,5*	150,0± ±22,4*	210,0± ±16,2*
ДСП ₅₀ , мг/кг		384,7	190,0	240,0

Примітка. * — P<0,05 — вірогідні розбіжності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА + Ньюман — Кулз тест).

