

УДК 574.24

КОРРЕКЦИЯ СТРЕССОВЫХ СОСТОЯНИЙ С ПОМОЩЬЮ РЕЦЕПТУР АНТИКОНВУЛЬСАНТА И ПЕПТИДНЫХ ВЕЩЕСТВ

© 2012 Р.Н. Сунчалаяев, С.И. Баулин, С.М. Рогачева

Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина

Поступила в редакцию 09.10.2012

Исследовано противосудорожное действие композиций окскарбазепина с пептидными ноотропами: L-пироглутаминглицинамидом (pGlu-Gly_a) и L-пироглутаминспарагинамидом (pGlu-Asp_a). В экспериментах на белых беспородных крысах использованы модели острого конвульсивного припадка, вызванного введением коразола и никотина. Установлено, что антиконвульсант в комбинации с пептидами оказывает более выраженный и длительный эффект по сравнению с чистым препаратом, что выражается в подавлении и устранении конвульсий.

Ключевые слова: пептиды, антиконвульсант, противосудорожный эффект, лабораторные крысы

Одним из проявлений урбанистического стресса у людей, чья профессия предполагает напряженный, монотонный труд или чрезмерные психоэмоциональные нагрузки, является возникновение конвульсий [1]. Для снятия судорожных эффектов в настоящее время обычно применяются препараты группы карбамазепина, например окскарбазепин, которые наряду с высокой активностью обладают рядом побочных эффектов [2]. Наиболее опасным и частым при постоянном приеме данного препарата является поражение нейронов и ухудшение когнитивных навыков [3]. Для компенсации негативных проявлений противосудорожные препараты рекомендовано сочетать с веществами, оказывающими протекторный эффект. В качестве протекторов используются ноотропы, а также их аналоги пептидной природы, которые проявляют высокую активность в низких концентрациях и способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Ранее была выявлена высокая ноотропная активность амидов дипептидов – L-пироглутаминглицинамида (pGlu-Gly_a) и L-пироглутаминспарагинамида (pGlu-Asp_a), обусловленная влиянием метаболитов: гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина [4].

Возможно, что протекторный эффект пептидов связан с коррекцией функционирования ГАМК-эргической системы мозга и глутаматных

рецепторов, антиоксидантным и антитоксическим действием глицина [5]. Таким образом, выдвинуто предположение, что использование ноотропов пептидной природы совместно с противосудорожными средствами группы карбамазепина позволит в значительной степени купировать судорожные припадки, кроме того, указанное позволит снизить фармакологическую нагрузку на организм.

Цель работы: исследование противосудорожного действия рецептур окскарбазепина с амидами дипептидов pGlu-Gly_a и pGlu-Asp_a.

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на 200 белых беспородных половозрелых крысах массой тела 180-200 г. Дозовые характеристики препаратов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Дозовые характеристики препаратов и рецептур

Препарат	Доза, мг/кг
окскарбазепин	1
pGlu-Gly _a	0,5
pGlu-Asp _a	0,5
окскарбазепин/ pGlu-Gly _a	0,5/0,5
Окскарбазепин/ pGlu-Asp _a	0,5/0,5

Растворы препаратов в физиологическом растворе вводили животным внутривентриально в объеме 0,5 мл/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Для изучения противосудорожной активности использовали модели коразоловых и никотиновых судорог [6]. В модели коразоловых судорог исследуемые препараты вводили внутривентриально однократно за 30 минут до

Сунчалаяев Ренат Нариманович, аспирант. E-mail: sunchalayaev.r.n@gmail.com

Баулин Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры «Природная и техносферная безопасность»

Рогачева Светлана Михайловна, доктор биологических наук, профессор кафедры «Природная и техносферная безопасность». E-mail: smro13@land.ru

введения 80 мг/кг коразола. В условиях хронического эксперимента испытуемые вещества вводили внутривентриально в течение 14 дней. Введение коразола осуществляли однократно через 30 минут после последней инъекции препаратов. В случае развития стабильных судорог у животных контрольной группы проводили дальнейшее исследование судорожной активности у крыс опытных групп. Наблюдение за подопытными животными осуществлялось в течение 30 минут. Регистрировали продолжительность латентного периода, частоту возникновения клонико-тонических судорог, летальность в процентах от общего количества животных в группе. Отсутствие судорог свидетельствовало о противосудорожном действии исследуемого вещества.

В модели никотиновых судорог исследуемые препараты вводили внутривентриально однократно за 30 минут до введения судорожной дозы никотина 12 мг/кг. При хроническом введении животные получали испытуемые вещества в течение 14 дней, а никотин вводили однократно через 30 минут после последней инъекции препаратов. Наблюдение за подопытными животными осуществлялось в течение 30 минут. В каждой группе регистрировали частоту возникновения тонического компонента судорожного синдрома («хвост Штрауба»), судорог,

а также летальность в процентах от общего количества животных в группе. Активность веществ оценивали по отсутствию судорожного эффекта. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением интегрированного пакета статистических программ SPSS 9.0 (StatSoft, Inc).

Результаты и обсуждение. На модели никотиновых судорог были выявлены достоверные изменения судорожной активности животных при однократном и хроническом введении комбинированных препаратов относительно действия окскарбазепина (рис. 1). Как следует из данных рис. 1А, при однократном введении комбинаций pGlu-Asp_a/окскарбазепин и pGlu-Gly_a/окскарбазепин происходит существенное снижение частоты возникновения судорог – в 2,7 и 2 раза, соответственно. При этом летальные исходы на пике судорожного синдрома не отмечены. В условиях хронического введения рецептур pGlu-Asp_a и pGlu-Gly_a с окскарбазепином (рис. 1Б) на фоне введения никотина количество погибших животных достигает лишь 3%. Исследованные пептидные препараты не обладают выраженным противосудорожным эффектом, т.е. комбинированное действие рецептур, возможно, обусловлено эффектом потенцирования пептидами действия окскарбазепина.

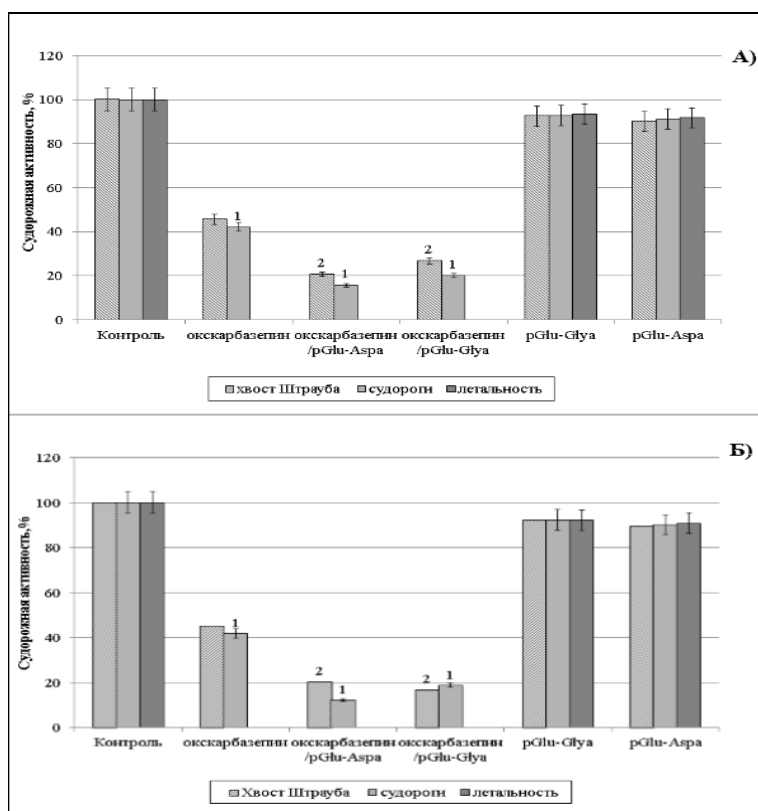


Рис. 1. Влияние чистых препаратов и комбинаций веществ на развитие судорог, вызванных никотином:

А – при однократном введении, Б – при хроническом введении. Примечание: 1 – различия достоверны при $P \leq 0,05$ относительно контроля; 2 – различия достоверны при $p \leq 0,05$ относительно крыс, получавших окскарбазепин. За 100% принято проявление судорог у контрольных животных

На модели коразоловых судорог также установлены некоторые отличия в судорожной активности животных при введении рецептур препаратов и чистого окскарбазепина (рис. 2). При однократном введении комбинации pGlu-Asp_a с окскарбазепином достоверно увеличивается латентный период развития судорожного синдрома, в среднем в 1,5 раза, но частота возникновения судорог не меняется. В условиях хронического введения комбинаций обоих пептидов с окскарбазепином отмечается снижение латентного периода возникновения судорог, вызванных введением коразола, но уменьшение частоты их возникновения. Поскольку модель коразоловых судорог основана на блокировании

дофаминовых рецепторов, мы предполагаем, что развитие судорожного синдрома с более коротким латентным периодом связано с их неполной разблокировкой. Явление потенцирования пептидами действия окскарбамазепина, скорее всего, связано со специфическим взаимодействием пептидов с рецепторным комплексом холинэстеразы (ССК) за счет аспарагина и глутамина на свободных концах их молекул [7]. Указанный тип рецепторов опосредованно и эффективно влияет на функционирование различных синаптических систем мозга, в том числе и на дофаминэргическую систему и никотиновые рецепторы [8], что было продемонстрировано на использованных нами моделях.

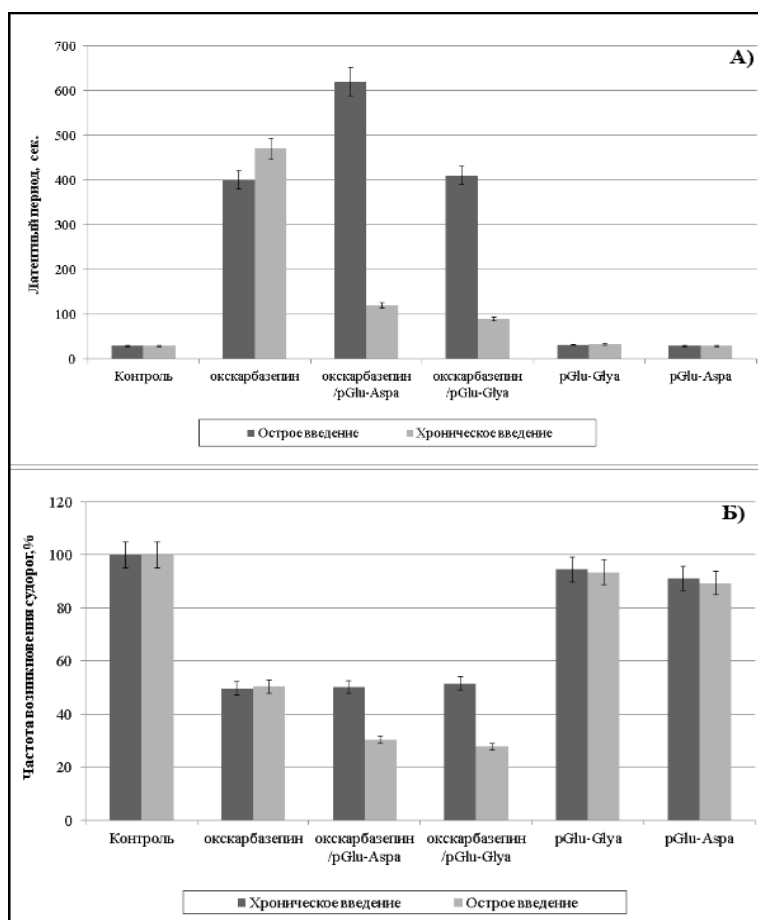


Рис. 2. Влияние однократного и хронического введения чистых препаратов и комбинаций веществ на: А – латентный период судорог, Б – частоту возникновения судорог, вызванных введением коразола. За 100% приняты контрольные животные

Выводы: установлено, что комбинированное действие пептидов pGlu-Asp_a и pGlu-Gly_a с окскарбазепином приводит к усилению противосудорожного действия препарата, при этом эффективность рецептуры превышает активность лекарственного средства как минимум в 1,5 раза при снижении дозы последнего в 2 раза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. URL: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/gf40.htm>
2. Rovira, C. Developmental study of miniature IPSCs of CA3 hippocampal cells: modulation by midazolam / C. Rovira, Y. Ben-Ari // *Developmental Brain Research*. 1999. Vol. 114. P. 79-88.
3. Ушкалова, А.В. Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные и поведенческие функции / А.В. Ушкалова, Е.А. Ушкалова // *Фарматека*. 2009. № 7. С. 13-18.

4. Гудашева, Т.А. Синтез амида пироглутамиласпарагина – дипептидного фрагмента вазопрессина и стереоселективность его мнестического эффекта / Т.А. Гудашева, Г.Г. Розанцев, Р.У. Островская и др. // ХФЖ. 1995. Т. 29, № 1. С. 15-18.
5. Гудашева, Т.А. Пептидные аналоги пирацетама как лиганды предполагаемых ноотропных рецепторов / Т.А. Гудашева, Р.У. Островская, С.С. Трофимов // ХФЖ. 1985. Т. 19, №11. С. 1322-1329.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, профессора Р.У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. 832 с.
7. Durieux, C. Occurrence of two cholecystokinin binding sites in guinea pig cortex / C. Durieux, M. Coppey, J.M. Zajac, B.P. Roques // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1986. Vol. 137. P. 1167-1173.
8. Léna, I. Dual modulation of dopamine release from anterior nucleus accumbens through cholecystokinin-B / I. Léna, B.P. Roques, C. Durieux // J. Neurochem. 1997. Vol. 68. P. 162-168.

CORRECTION OF STRESS STATE CONDITIONS BY MEANS OF ANTICONVULSANT AND PEPTIDE SUBSTANCES COMPOUNDS

© 2012 R.N. Sunchalyaev, S.I. Baulin, S.M. Rogatchyova

Saratov State Technical University named after Yu.A. Gagarin

Anticonvulsive action of compositions of oxcarbazepine with peptide nootropic compounds: L-pirolutaminglitsinamidom (pGlu-Glya) and L-pirolutaminasparaginamidom (pGlu-Aspa) is investigated. In experiments on white not purebred rats models of the sharp convulsive attack caused by corazol and nicotine introduction were used. It is established that the anticonvulsant in a combination with peptides renders more expressed and long effect in comparison with a pure preparation that is expressed in suppression and elimination of convulsions.

Key words: *peptides, anticonvulsant, anticonvulsive effect, laboratory rats*

*Renat Sunchalyaev, Post-graduate Student. E-mail:
sunchalyaev.r.n@gmail.com*

*Sergey Baulin, Doctor of Medicine, Professor at the Department of
“Nature and Technosphere Safety”*

*Svetlana Rogacheva, Doctor of Biology, Professor at the Department
of “Nature and Technosphere Safety”. E-mail: smro13@land.ru*