



УДК 615.213+615.214+55

С. А. Андронаті<sup>1</sup>, Л. С. Годлевський<sup>2</sup>, Т. Л. Карасьова<sup>1</sup>,  
В. В. Десятський<sup>2</sup>, О. В. Онуфрієнко<sup>1</sup>

## ВПЛИВ ЦИНАЗЕПАМУ ТА 3-ГІДРОКСИ-БД НА ПОКАЗНИКИ ЦИКЛУ СПАННЯ — НЕСПАННЯ У ІНТАКТНИХ І РЕЗЕРПІНІЗОВАНИХ ЩУРІВ

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса,

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

Розлади сну належать до найменш специфічних і універсальних порушень нервово-психічної діяльності. Поряд із неврастенічними, депресивними й іншими порушеннями «невротичного рівня» вони можуть входити до структури усіх без винятку психічних і соматичних захворювань [8]. За даними ВООЗ, сьогодні приблизно кожна друга доросла людина планети страждає від тих чи інших порушень сну. Розрізняють більше 90 різновидів порушень сну, з них 33 (40 %) припадає на інсомнію (порушення нічного сну) [3; 4].

Більшість снодійних засобів, які використовують для лікування різноманітних розладів сну: хлоралгідрат, барбітурати, етаноламіни (донорміл), піперидиндіони (глютетимід), хіназоліни (метаквалон), похідні бенздіазепінів та інші — змінюють фізіологічну природу сну. Однак серед багатьох снодійних препаратів немає жодного, який би не мав побічної дії [4].

Сон під впливом снодійних засобів відрізняється від природного фізіологічного сну. Перш за все, це стосується швидкого сну: збільшується латентний період появи швидкого сну, зменшується загальна його тривалість. Тривалі порушення кожної з фаз сну несприятливо відбиваються на стані орга-

нізму, виникають поведінкові, психічні розлади. Відміна снодійних засобів може супроводжуватися так званим синдромом віддачі (компенсаторне збільшення тривалості «швидкого» сну), при якому відмічається багато сновидінь, нічних кошмарів, частих пробуджень [8]. У зв'язку з цим особливу увагу привертають снодійні засоби, що не чинять впливу або мінімально впливають на співвідношення фаз сну і сприяють розвитку сну, близького до природного [9].

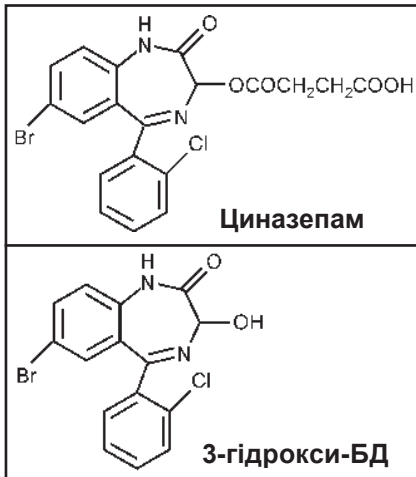
Значну увагу привертають речовини, що утворюються в тканинах мозку та мають снодійну активність, наприклад, пептид- $\delta$ -сну. Звісно, що виділення ендогенних сполук, яким притаманні гіпногенні властивості, становить інтерес не тільки для розуміння механізму розвитку сну, а й для створення лікарських речовин нового типу [1; 3; 4].

Перспективним є пошук нових снодійних засобів, що втручаються в нейрохімічні механізми регуляції та підтримки різних фаз і стадій сну, зокрема в процеси медіації серотоніну і ГАМК [12]. До ГАМК-ергічних снодійних препаратів належать барбітурати, похідні 1,4-бенздіазепіну та сполуки небенздіазепінової структури [4]. Раніше нами було показано, що застосування циназепаму

(3-гемісукцинілокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он) (2,5–5,0 мг/кг) спричинює дозозалежні зміни циклу сну — неспання, які полягають у скороченні фази неспання (Н) та пропорційному видовженні глибокого повільнохвильового (ГП) і парадоксального сну (ПС). За характером впливу на цикл сну — неспання циназепам не поступається зопіклону (5–7,5 мг/кг), який скорочує тривалість фази Н, збільшує тривалість ГП, але не впливає на тривалість фази ПС [2]. Основним активним метаболітом циназепаму є 3-гідрокси-БД (7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону). За анксиолітичною дією, антагонізмом з коразолом, потенціюванням гексеналового сну 3-гідрокси-БД подібний до циназепаму, але проявляє менш виражені міорелаксантні властивості [5].

До останнього часу не проводилися дослідження ефективності відповідних препаратів на експериментальних моделях порушень циклу сну — неспання, які є типовими і патогенез яких відповідає механізмам порушень циклу в клінічній практиці. Зокрема, йдеться про зниження функції катехоламінергічної системи мозку [12].





Тому **метою** даної роботи було вивчення впливу 3-гідрокси-БД на цикл спання — неспання у дослідях на щурах за резерпіновою моделлю.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконувалися на щурах-самцях лінії Вістар масою 250–280 г в умовах хронічного дослідження. Усіх тварин утримували при постійній кімнатній температурі 22 °С і вільному доступі до їжі та води.

Тварин оперували, за допомогою стереотаксису та топографічних атласів імплантували їм хронічні електроди з ніхромового дроту діаметром 0,5 мм у ділянку гіпокампа (з координатами AP=4,0, L=2,5, H=3,5), а також лобної та потиличної сенсомоторної кори (з координатами AP=1,0, L=2,0, H=1,0) під гексеналовим наркозом [10]. Електроди фіксувалися за допомогою зубного пластичного матеріалу. Після операції щурів розміщували в клітках по 5–10 тварин. Експерименти проводили через 1–2 тиж. після хірургічної операції. Вивчення циклу спання — неспання проводилося в один і той же час доби протягом 4-годинного періоду (12–16 год). Кожна група експериментальних тварин утворювалася з 8 щурів. Після того як тварину розміщували в клітці з постійним рівнем штучного освітлення, проводили запис ЕКоГ, який оцінювали кожні 50 с [2]. При обробці отриманої інформації враховува-

ли такі параметри циклу спання — неспання: загальний час поведінкового Н; загальну тривалість сну, абсолютний час тривалості повільнохвильового сну, абсолютний час тривалості ПС; латентний період епізоду ПС та латентний період засинання. Запис ЕКоГ проводили з використанням енцефалографа системи DX-5000 PRACTIC.

Дві стадії повільнохвильового сну (ПП і ГП) визначали за методом [2; 6]. Тваринам I групи вводили фізіологічний розчин, II — циназепам, III — 3-гідрокси-БД, IV — резерпін, V — резерпін + циназепам, VI — резерпін + 3-гідрокси-БД. Тваринам IV групи повторно внутрішньочеревинно вводили резерпін (2 мг/кг) — 0,5 мл фізіологічного розчину [7]. Запис ЕКоГ здійснювали через 30 хв після внутрішньочеревинного введення досліджуваних сполук. Аналіз отрима-

них результатів проводили за критерієм вірогідності Стьюдента при  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

За умов застосування циназепаму (2,5 мг/кг, в/чер) спостерігалася скорочення фази Н на 11,2 % ( $P=0,045$ ), а також збільшувалася тривалість фази ПП на 10,2 % порівняно з відповідними показниками в групі контролю ( $P=0,013$ ) (рис. 1). Також спостерігалися тенденції до збільшення тривалості фази ПС (на 3 %,  $P=0,287$ ), а також зменшення кількості циклів ПС (на 16,3 %,  $P=0,321$ ). Також спостерігалася скорочення латентностей виникнення засинання (на 23,9 %,  $P=0,337$ ) і ПС (на 11,4 %,  $P=0,559$ ) (таблиця).

Застосування 3-гідрокси-БД (2,5 мг/кг, в/чер) супроводжувалося збільшенням тривалості



Рис. 1. Вплив циназепаму і 3-гідрокси-БД дозою 2,5 мг/кг на тривалість фаз спання — неспання за даними ЕКоГ за чотиригодинний період дослідження в дослідях на щурах

Таблиця

### Зміна латентного часу засинання і фрагментованості парадоксального сну під впливом циназепаму, його метаболіту (3-гідрокси-БД) і резерпіну порівняно з контролем ( $P < 0,05$ )

Досліджувані групи	Латентний час засинання, хв	Число циклів парадоксального сну
Контроль	29,6±5,1	12,2±1,2
Циназепам	22,5±4,8	10,2±1,4
3-гідрокси-БД	24,2±2,8	11,8±1,6
Резерпін	18,8±3,0	22,3±2,7
Резерпін + циназепам	18,7±2,3	15,1±1,6
Резерпін + 3-гідрокси-БД	19,5±1,4	11,2±0,8



фази ПП порівняно з групою контролю — на 8,9 % ( $P=0,021$ ) (див. таблицю). Решта досліджуваних показників демонструвала такі ж тенденції до змін, як і за умов застосування циназепаму (див. рис. 1).

У щурів, яким застосовували резерпін, спостерігалася скорочення тривалості фази Н (на 13 %) ( $P<0,05$ ) порівняно з контролем, збільшення (на 17 %) тривалості ПП ( $P<0,05$ ), а також зменшення майже удвічі загальної тривалості парадоксальної фази сну ( $P<0,05$ ) (див. таблицю). Крім того, характерними були тенденції до скорочення латентностей засинання та виникнення ПС (при  $P=0,1$  та  $0,225$  відповідно), а також значна фрагментованість ПС, кількість циклів якого зростала на 81,4 % порівняно з контролем ( $P<0,05$ ) (рис. 2).

За умов застосування циназепаму (2,5 мг/кг, в/чер) у резерпінізованих щурів зберігалася скорочення фази Н до 15 % від такої в інтактних щурів ( $P<0,002$ ) (див. таблицю). Фаза ПП перевищувала показник контролю на 8 % ( $P=0,055$ ), а фаза ГП — на 8 % ( $P=0,047$ ). Спостерігалася тенденція до скорочення латентного періоду засинання порівняно з контро-

лем — на 36,8 % ( $P=0,065$ ) (див. таблицю). Тривалість фази ПС збільшувалася порівняно з відповідним показником у групі резерпінізованих щурів на 4,36 % ( $P=0,016$ ), а кількість циклів ПС зменшувалася на 32,1 % ( $P=0,036$ ) (див. таблицю).

На фоні введення 3-гідрокси-БД (2,5 мг/кг, в/чер) тривалість фази Н була меншою від такої в групі контролю на 10,9 % ( $P=0,016$ ) (див. таблицю). Решта досліджуваних показників не мала вірогідних відмінностей порівняно з такими в інтактних щурів ( $P>0,05$ ) (див. таблицю). Разом із тим, у резерпінізованих щурів із 3-гідрокси-БД спостерігалася скорочення фази ПП (на 11,0 %,  $P=0,026$ ), зростання тривалості фази ПС удвічі ( $P<0,001$ ), а також зменшення фрагментованості ПС — зниження кількості його циклів на 49,5 % порівняно з групою резерпінізованих щурів ( $P<0,001$ ) (див. таблицю).

Встановлено залучення бенздіазепінових рецепторів у формування резерпінспричинених орофаціальних дискінезій [11]. З другого боку, відомо, що діазепам зменшує дискінезії у щурів, у яких формували дискі-

незії тривалим застосуванням резерпіну [13], хоча на фоні гострих орофаціальних дискінезій діазепам не впливав на їх прояви [7]. Таким чином, одним із ефектів, які спричинюють бенздіазепіни у резерпінізованих тварин, є збільшення активності механізмів генерування ПС. Причому відновлення тривалості цієї фази є більш вираженим за умов застосування 3-гідрокси-БД, ніж циназепаму. Такі відмінності можуть пояснюватися системними порушеннями метаболічних процесів у резерпінізованих щурів і пригнічення процесів перетворення циназепаму тканиною печінки. Також можливо, що за умов застосування відповідної дози 3-гідрокси-БД можна розраховувати на ефекти певних функціональних змін з боку механізмів регуляції ПС, які спостерігаються при активації бенздіазепінових рецепторів.

## Висновки

1. Застосування циназепаму (2,5 мг/кг, в/чер) спричинює зменшення тривалості фази Н, а також збільшує тривалість ПП, тимчасом як застосування 3-гідрокси-БД (2,5 мг/кг, в/чер) спричинює лише подовження фази ПП в інтактних щурів.

2. Застосування резерпіну протягом трьох діб дозою 2,0 мг/кг, в/чер спричинює скорочення тривалості фази Н, подовжує фазу ПП, скорочує фазу ПС, а також збільшує його фрагментованість.

3. У щурів із синдромом порушень циклу сну — неспання, спричиненого застосуванням резерпіну, циназепам (2,5 мг/кг, в/чер) нормалізує тривалість фази ПП, збільшує тривалість фази ПС і знижує його фрагментованість. Такі ефекти спостерігаються і за умов застосування 3-гідрокси-БД при більш вираженому подовженні тривалості фази ПС.



Рис. 2. Вплив циназепаму і 3-гідрокси-БД дозою 2,5 мг/кг на показники циклу сну — неспання в інтактних і резерпінізованих щурів за даними ЕКОГ за чотиригодинний період дослідження в досліді на щурах

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Фармакологическая* активность метаболитов феназепаму / Т. А. Воронина, Ю. И. Вихляев, Л. Н. Неробкова [и др.] // *Феназепам*. — К. : Наукдумка, 1982. — С. 118-120.

2. *Вплив* циназепаму на структуру циклу сну — неспання у щурів / Л. С. Годлевський, Т. Л. Карасьова, Л. В. Попова [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. — 2005. — № 2 (6). — С. 22-26.

3. *Горьков В. В.* Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к зопиклону / В. В. Горьков, В. А. Раюшин, Ю. Ю. Чурилин // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 1999. — Т. 3. — С. 63-66.

4. *Дроговоз С. М.* Чи безпечний сон, стимульований ліками? / С. М. Дроговоз, М. В. Сараєва // *Фармринок*. — 2003. — № 4. — С. 31-33.

5. *Пат.* України на винахід № 60361, МПК 7С 07 D 243/14, 243/24, 243/26, А61К31/5513. Спосіб одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигід-

ро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону / Андронаті К. С., Павловський В. І., Редер А. С., Стельмах І. Б., Лемпарт Г. В., Андронаті С. А.; заявники та патентовласники: ВАТ «Сумісне українсько-бельгійське хімічне підприємство», ФХІ ім. О. В. Богатського НАНУ. — № 2000116596; заявл. 22.11.2000; опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10. — 3 с.

6. *Роль* черной субстанции в механизмах подавления эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, И. В. Ткаченко [и др.] // *Успехи физиологических наук*. — 1995. — Т. 26. — С. 90-106.

7. *Effects of gabaergic drugs on reserpine-induced oral dyskinesia* / M. F. Piexito, N. P. Araujo, R. H. Silva [et al.] // *Behav. Brain Res.* — 2005. — Vol. 160 (1). — P. 51-59.

8. *Gottesmann C.* Brain inhibitory mechanisms involved in basic and higher integrated sleep processes / С. Gottesmann // *Brain Research Reviews*. — 2004. — Vol. 45, N 3. — P. 230-249.

9. *Maquet P.* Functional neuroimaging of normal sleep by positron emission tomography / P. Maquet // *J. Sleep Res.* — 2000. — Vol. 9. — P. 207-231.

10. *Paxinos G.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. — N. Y., 1982.

11. *Raghavendra V.* Reversal of reserpine-induced vacuous chewing movements in rats by melatonin: involvement of peripheral benzodiazepine receptors / V. Raghavendra, P. S. Naidu, S. K. Kulkarni // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 904, N 1. — P. 149-152.

12. *Long-Lasting effects of feline amygdale kindling on monoamines, seizures and sleep* / M. N. Shouse, R. J. Staba, S. F. Saquiba, P. R. Farbera // *Brain Research*. — 2001. — Vol. 892. — P. 147-165.

13. *Soubrie P.* Effects of diazepam on six drug-induced locomotor hyperactivities in mice / P. Soubrie, P. Simon, J. R. Boissier // *Psychopharmacologia*. — 1975. — Vol. 45, N 2. — P. 197-201.

УДК 615.033/015.4:547.294

М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов,  
Н. В. Овчаренко, О. Б. Лихота, Ж. М. Цапенко

# ТРАНСПОРТ $^{14}\text{C}$ -МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ КРІЗЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР БІЛИХ МИШЕЙ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

## Вступ

З усіх гістогематичних бар'єрів організму гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є найважливішим, оскільки його функціонування забезпечує підтримку гомеостазу центральної нервової системи та її належну роботу. Завдяки фізико-хімічним властивостям ГЕБ перетинають його здебільшого ліпофільні речовини [1], тимчасом як для транспорту низькомолекулярних гідрофільних (або амфіфільних) сполук існують специфічні транспортні системи (цукри [2], амінокислоти [3] та ін.).

Певний інтерес викликає надходження через ГЕБ коротколанцюжкових жирних кислот, зокрема масляної (бутанової) кислоти, що зумовлено і можливістю участі у нормальних фізіологічних реакціях (окиснення її до ацетату (шляхом  $\beta$ -оксидації [4])), і навіть терапевтичним впливом на певні патологічні процеси гематологічного (таласемії) [5] чи онкологічного [6] характеру.

Незважаючи на різні ефекти та важливу роль бутирату у фізіологічних процесах, до теперішнього часу існує мало публікацій, присвячених біокіне-

тиці бутанової кислоти в організмі (і спрямованих, насамперед, на вивчення її біохімічної ролі).

**Метою** роботи було вивчення процесів надходження  $^{14}\text{C}$ -масляної кислоти до головного мозку білих мишей за умов її внутрішньовенного й інтрагастрального введення.

## Матеріали та методи дослідження

$^{14}\text{C}$ -Масляну кислоту отримували окисненням  $^{14}\text{C}$ -бутанолу (20 см<sup>3</sup>, 16,196 г, 0,21 моль) розчином  $\text{KMnO}_4$  (45,9 г, 0,294 моль) у лужному

