

© Дронов С. М.

УДК 616. 89 – 008. 44:616. 85 – 092. 9:615. 32

Дронов С. М.

ОЦІНКА СПЕКТРУ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ ЗА УМОВ МОДЕЛЬОВАНОЇ НЕВРОПАТІЇ АЛКОГОЛЬНОГО ҐЕНЕЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

(м. Дніпропетровськ)

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і є фрагментом теми «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах експериментальних патологічних станів», державний реєстраційний номер 0114U000935.

Вступ. Проблема алкогольних сомато-неврологічних розладів є вельми актуальною: за даними ВООЗ, смертність від алкоголізму та його ускладнень займає третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань [11, 17]. Найчастішим ураженням нервової системи при алкоголізмі є поліневропатія: сучасні стандарти вважають її патологією цілісного організму зі специфічною реалізацією патологічного процесу на рівні відділів периферійної нервової системи [5, 7, 10].

Актуальність проблеми визначається як її значною розповсюдженістю (135,9 на 10 тис. населення тільки з числа зареєстрованих на диспансерно-динамічному обліку в наркологічній службі України), так і тяжкими соціальними та медичними наслідками. Алкогольна поліневропатія за результатами клінічного огляду хворих в наркологічних стаціонарах діагностується в межах від 9 до 97% і досягає рівня 100% при проведенні електронейроміографічного обстеження [11].

Розвиток поліневропатії пояснюється, насамперед, первинною алкогольною гіпоксією: порушення кисневого режиму периферійних нервів призводить до формування гіпоксичного набряку і набухання мієлінової оболонки, що морфологічно підтверджується частковою сегментарною демієлінізацією останньої, порушення аксоплазматичного транспорту і синаптичної провідності в структурах [1, 8].

Крім того, суттєва роль в розвитку алкогольної поліневропатії відводиться оксидантному стресу, який сприяє формуванню замкнутого кола: ендоневральна мікроангіопатія і аксональна гіпоксія викликають активацію процесів вільнорадикального окислення, що, в свою чергу, може індукувати нейроваскулярні дефекти [12, 25].

Розробка ефективних методів терапії алкогольної поліневропатії також залишається актуальною, оскільки 64% такого контингенту стає обмежено працездатними або непрацездатними взагалі [6, 26].

Враховуючи важливу роль оксидантного стресу в патогенезі алкогольної поліневропатії, незаперечний інтерес та певні надії в терапії зазначеної патології викликає застосування препаратів тіоктової кислоти, яка є потужним природним антиоксидантом [4, 6, 9].

Механізми терапевтичного ефекту тіоктової кислоти при алкогольній невропатії опосередковуються активацією функціонування антиоксидантних систем, ослабленням «оксидантного стресу», посиленням ендоневрального кровотоку і відновленням неврального енергетичного балансу, а також активацією чинників росту нерва [4].

Результатами експериментальних досліджень на тваринах показано, що доза 10 мг/кг тіоктової кислоти, введеної per os, досягає пікового рівня в головному і спинному мозку, а також в периферійних нервах вже через 30 хвилин. За умов хронічного застосування препарату спостерігається його рівномірний розподіл у всіх структурах ЦНС і периферійних нервах [26]. Тіоктова кислота сприяє ослабленню перекисного окислення в мозку та волокнах сідничного нерва [24]. Комплексний механізм дії тіоктової кислоти передбачає її ефективність щодо всіх соматично обумовлених невропатій, патогенез яких пов'язаний з токсико-дисметаболічним і судинним ушкоджуючим компонентом.

Враховуючи вище зазначене, нам представлялось доцільним проведення фармакологічного аналізу дії тіоктової кислоти в терапії алкогольної невропатії за умов експерименту.

Мета дослідження. Оцінити нейрофізіологічні та морфологічні особливості перебігу проявів модельованої невропатії алкогольного ґенезу та з'ясувати алгоритм фармакологічної активності тіоктової кислоти за даних умов експерименту.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єкт дослідження – тактильна і больова чутливість на моделі тактильної аллодинії, формаліновому тесті та тесті «hot plate»; мікроструктура волокон сідничного нерва за умов експериментального еквівалента алкогольної невропатії.

В експерименті на білих нелінійних щурах проведено вивчення фармакологічної активності Тіоктациду 600 Т (розчин для ін'єкцій в ампулах по 24 мл, що містить 25 мг/мл тіоктової кислоти, MEDA Pharma

GmbH & Co. KG, Німеччина, серія 0H077A) і Тіоктациду 600 HR (таблетки, що містять 600 мг тіоктової кислоти, MEDA Manufacturing, GmbH, Німеччина, серія 2N530A) за умов експериментального еквівалента алкогольної невропатії.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Гризунам із модельованою патологією вводили тест-зразки згідно клінічної схеми комбінованого курсу тіоктової кислоти у пацієнтів з алкогольною периферійною невропатією [4, 6]:

- Тіоктацид 600 T, розчин для ін'єкцій, внутрішньоочеревинно 25 мг/кг протягом 10 діб;
- Тіоктацид 600 HR, таблетки, внутрішньошлунково 50 мг/кг протягом 4 тижнів.

Моделювання експериментальної алкогольної периферійної невропатії проведено на нелінійних білих щурах-самцях, яким за допомогою атравматичного зонда внутрішньошлунково (1 раз/добу) вводили 60 % розчин етилового спирту з розрахунку 5 мл/кг (еквівалент чистого етанолу 3 г/кг) протягом 10 тижнів [21].

Критеріями сформованої моделі алкогольної периферійної невропатії (АПН) були:

- зміни порогів тактильної та больової чутливості на моделі тактильної аллодинії, в формаліновому тесті та тесті «hot plate»;
- патологічні зміни мікроструктури волокон сідничного нерва за результатами патоморфологічного дослідження.

Тварини, які вижили після 10-тижневого введення етанолу, методом рандомізації були розподілені на 3 групи – дослідну, групу порівняння та контрольну. Гризуни дослідної та референтної групи одержували тест-зразки і препарати порівняння у вище зазначеному режимі. В контрольній групі протягом перших 10 днів внутрішньоочеревинно вводили еквівалентну за об'ємом кількість води для ін'єкцій, потім – внутрішньошлунково кип'ячу воду з того ж джерела, що й вода в поїлках, с додаванням 1-2 крапель твін-80 протягом 4 тижнів.

Тактильну аллодинію у щурів вивчали в модифікації філаментного тесту von Frey шляхом реєстрації тиску, що спонукав тварин відсмикувати ліву задню лапу для уникнення дії наростаючих по силі стимулів [20].

Щурів поміщали в плексигласові клітки з дротяним дном. Пробу проводили в середині підшви лівій задньої лапи. До лапи підносили набір з 8 волосків von Frey з логарифмічно зростаючою жорсткістю (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 і 15,14 г). Волосок фон Фрея прикладали перпендикулярно до середньопідшвиної поверхні в зоні розподілу волокон сідничного нерва. Волокна повільно вдавлювали до появи згинання.

Пробу починали с волокна найменшого діаметра. При відсутності реакції відсмикування лапи на вибраний волосок використовували більш сильний подразник. В тих випадках, коли пороги виходили за межі подразника, враховувалась величина 15,14 (нормальна чутливість) або 0,41 (максимально аллодинічна).

Оцінку впливу препаратів на прояви хімічної гіпералгезії у щурів за умов АПН проводили з використанням формалінового тесту [19].

Тварин всіх груп привчали до камери спостереження протягом 1 години перед введенням підшкірної ін'єкції 0,05 мл 0,5% розчину формаліну (Acros organics, США) в тильну поверхню стопи правої задньої лапи. Розчин формаліну застосовували через 30 хвилин після закінчення курсу введення тест-зразків. Поведінкові реакції спостерігали безпосередньо після підшкірної ін'єкції формаліну в дорсальну поверхню лапки шляхом підрахунку числа посмикувань тварини. Спостереження виконували протягом 60 хвилин після ін'єкції формаліну.

Оцінку впливу препаратів на прояви термічної гіпералгезії за умов експериментальної алкогольної периферійної невропатії проводили з використанням тесту «hot plate» [22].

Для цього тварин почергово поміщали на пластину, нагріту до 57–58°C; температуру поверхні пластини регулювали термостатом. Секундоміром фіксували час з моменту поміщення щура на пластину до моменту першого облизування задніх лап, що й становило латентний період реакції облизування лапок (ЛП РОЛ). Максимальний час знаходження гризуна на пластині – 25 секунд.

Оцінку впливу препаратів на структурну організацію нервових провідників за умов експериментальної алкогольної периферійної невропатії проводили на тканинних зразках, які фіксували в 10% нейтральному формаліні. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм окрашували за спеціальною методикою імпрегнації нервових волокон сріблом по Большовському. Фотовідбитки препаратів виготовляли з використанням цифрової фотокамери [16].

Цифрові експериментальні дані оброблювали методом варіаційної статистики з використанням персональної комп'ютерної техніки – AMD Athlon XP і програми статистичного аналізу AnalystSoft, StatPlus [14].

Математична обробка отриманих даних включала розрахунок середніх арифметичних значень (M), їх помилок ($\pm m$). За умов нормального розподілу рядів дослідні групи порівнювали з контрольною і між собою з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA и критерію Дункана. За умов ненормального розподілу рядів достовірність відмін середніх арифметичних (p) визначали за непараметричним U -критерієм Манна-Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення. Критерії сформованої моделі алкогольної невропатії наведені в таблиці 1.

У щурів через 10 тижнів після введення 60% розчину етилового спирту реєструвалось статистично

Таблиця 1
Характеристика експериментальної моделі
алкогольної периферійної невропатії (АПН)

Групи тварин	Тактильна аллодинія, поріг відсмикування, г	Формаліновий тест, загальна кількість посмикувань	Тест «hot plate», латентний період уникнення, сек
Інтактний контроль (n=6)	11,32±1,765	8,83±1,249	10,20±0,703
АПН (n=25)	5,32**±0,598	85,84**±9,386	6,72*±0,564

Примітка: ** – $p < 0,001$ відносно показників інтактних тварин;
* – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин.

значиме зниження порога тактильної чутливості на 53% ($p < 0,001$) по відношенню до інтактного контролю (табл. 1). Як відомо, основою розвитку спонтанного болю можуть бути механізми, пов'язані з розладом процесів гальмування на рівні заднього рогу. Такі ж механізми беруть участь в розвитку стимулзалежного болю або гіпералгезії, яка виникає у відповідь на подразнення сенсibilізованих в результаті ушкодження периферійних ноцицепторів [2]. Внаслідок посилення збудливості чутливих нейронів задніх рогів спинного мозку, пов'язаних із зоною іннервації ушкодженого нерва, розвивається сенсibilізація близько розташованих інтактних нейронів з розширенням рецептивної зони [13]. В зв'язку з цим, подразнення непошкоджених сенсорних волокон, які іннервують здорові тканини, що оточують зону ушкодження, викликає активацію вторинно сенсibilізованих нейронів, що проявляється болем – вторинною гіпералгезією. Сенсibilізація нейронів задніх рогів приводить до зниження больового порога і розвитку аллодинії, тобто появи больових відчуттів на подразнення, яке в нормі ними не супроводжується [15], що й мало місце за умов проведеного експерименту.

За умов модельованої алкогольної невропатії ін'єкція 0,5% розчину формаліну в тильну поверхню стопи етанол-асоційованих щурів приводила до статистично значимого збільшення загальної кількості посмикувань в 9,7 раз ($p < 0,001$) по відношенню до групи інтактних тварин (табл. 1). За даних умов, як зазначає Le Bars et al., хімічна гіпералгезія обумовлена вивільненням медіаторів болю і запалення в зоні ушкодження, що пов'язують із сенситизацією первинних С-аферентів [23].

В тесті «hot plate» у щурів з індукованою алкогольною невропатією латентний період реакції уникнення статистично значимо знижувався на 34% ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю (табл. 1). Відомо, що на тепловий стимул реагують 4 типи ваніллоїдних терморекторів: TRPV-4 і TRPV-3 рецептори, які активуються при температурі 27-35°C і 34-38°C відповідно в закінченнях Руффіні, зв'язаних з мієлінізованими А δ -аферентами, а також TRPV-2 і TRPV-1 рецептори, які активуються при температурі вище 43°C і вище 52°C відповідно

на мембранах ноцицепторів немієлінізованих С-аферентів. Отже, специфічні теплові TRPV-3 і TRPV-4 терморекторів А δ -аферентів (які проводять невольову імпульсацію) активуються в нормі при більш низькій температурі, ніж TRPV-1 і TRPV-2 рецептори С-аферентів (які проводять больову імпульсацію), і подавляють проведення ноцицептивної аферентації на центральному рівні. Пошкодження А δ -аферентів при алкогольній невропатії приводить до втрати гальмівних впливів на спинальному рівні та змін теплового больового порога. Таким образом, біль за даних умов експерименту виникає в зв'язку з подразненням TRPV-1 рецепторів при більш низькій, ніж в нормі, температурі внаслідок порушення центрального гальмування [2].

Про розвиток експериментальної периферійної невропатії через 70 діб після введення 60% розчину етилового спирту також свідчили патологічні зміни гістоархітектури сідничного нерва (рис. 1).

Деструктивні зміни були максимально виражені в центральній області нервового стовбура. Нервові волокна мали варіабельну ширину з ділянками



Рис. 1. Ділянка сідничного нерва щура з периферійною алкогольною невропатією. Імпрегнація сріблом. 36. x 400.

варикозних потовщень аксонів. Більшість нервових волокон покрита мієліною оболонкою. Однак нерідко мали місце оголені ділянки аксонів. Осьові циліндри часто набрякли.

Нерівномірна імпрегнація аксонів і варикозні їх потовщення особливо відмічені в поверхнево розташованих нервових пучках. Зустрічались ділянки вакуолізації аксонів. В більшості волокон структура мієліну порушена. В значній частині нервових волокон мієлінова оболонка локально гіперхроматична. Перехвати Ранв'є визначались нерегулярно, часто були відсутніми взагалі. Товщина мієлінового покриття в одному і тому ж волокні варіабельна в результаті набухання сегментів мієлінової оболонки. Чарункова структура мієліну порушена – від нечіткості насічок Шмідта-Лантермана до повної їх відсутності («розплавлення» мієліну) (рис. 1).

Таблиця 2

Зміни тактильної чутливості, хімічної та термічної гіпералгезії після курсового введення тест-зразків за умов модельованої АПН

Групи тварин	Контроль (АПН) (n=7)	Тіоктацид, ін'єкції+таблетки (n=9)
Тактильна аллодинія (поріг відсмикування, г)	5,06±0,967	8,63±1,694
Загальна кількість посмикувань	90,71±10,447	54,67*±6,336
Тест «hot plate», латентний період уникнення, сек	6,42±0,612	8,11*±0,423

Примітка: * – p < 0,05 відносно показників контролю.

Рядом авторів [3, 18] зазначені співставлювані морфологічні зміни при вивченні вторинної алкогольної дегенерації периферійних нервів.

Результати оцінки змін тактильної чутливості, хімічної та термічної гіпералгезії після курсового введення тест-зразків за умов етанол-індукованої невропатії наведені в **таблиці 2**.

Встановлено, що у тварин після курсового введення тест-зразків при проведенні локальної механічної стимуляції задньої лапи 6 з 9 щурів групи розверталися в сторону кінцівки, яку стимулювали, проявляли ознаки больової поведінки і агресивних реакцій, а також відсмикували лапу від джерела стимуляції. При цьому реєструвалось підвищення порога тактильної чутливості на 70,6% (p > 0,05) відносно показників контролю, яке виявляло характер вираженої тенденції (**табл. 2**).

Очевидно, курсове введення тест-зразків зменшувало пошкодження тканин і ослабляло збудливість чутливих нейронів задніх рогів спинного мозку, що й приводило до підвищення больового порога і ослабленню аллодинії. Можливо, терапевтичний ефект препаратів опосередковувався також зменшенням утворення вільних радикалів і ослабленням розвитку оксидативного стресу [2, 4, 15].

Після курсового застосування препаратів (10 днів – ін'єкції тіоктациду Т і 4 тижні – таблетки тіоктациду HR) загальна кількість посмикувань, що викликалися введенням 0,5% розчину формаліну в тильну поверхню стопи етанол-асоційованих щурів, було в 1,7 рази (p < 0,05) статистично значимо меншим, ніж в групі контролю (**табл. 2**). Очевидно, курсове введення тест-зразків сприяло зменшенню вивільнення медіаторів болю і запалення в зоні пошкодження, внаслідок чого розвивалась десенситизація первинних С-аферентів і ослаблялись прояви хімічної гіпералгезії [23].

За умов курсового введення тест-зразків реєструвалось статистично значиме збільшення латентного періоду реакції облизування лапок на 26,3% (p < 0,05) по відношенню до показників контролю (**табл. 2**). Імовірно, за даних умов експерименту відновлювалася структурна організація

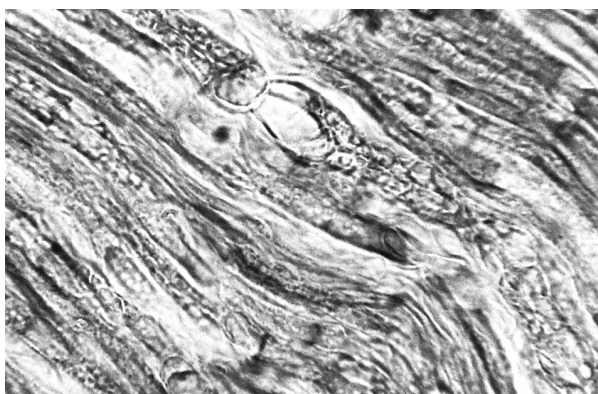


Рис. 2. Термінальна ділянка дистального відрізка сідничного нерва щура з периферійною алкогольною невропатією після курсового введення тест-зразків. Імпрегнація сріблом. 36. x 1000.

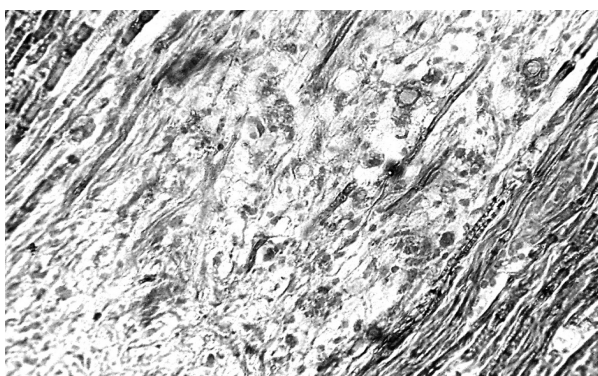


Рис. 3. Область сполучнотканинної метаплазії нервового стовбура дистального відрізка сідничного нерва щура з периферійною алкогольною невропатією після курсового введення тест-зразків. Імпрегнація сріблом. 36. x 1000.

мієлінізованих Аδ-аферентів, зв'язаних з ваніллоїдними терморцепторами TRPV-4 і TRPV-3, нормалізувались гальмівні впливи на спинальному рівні та тепловий поріг болю [2].

Після курсового застосування препаратів (10 днів – ін'єкції тіоктациду Т і 4 тижні – таблетки тіоктациду HR) в проксимальній і центральній частині відрізка сідничного нерва щурів з етанол-індукованою невропатією спостерігалися ознаки активації репаративних процесів. Зокрема, виявлялися численні тяжі товстих, добре імпрегнованих, і тонких аксонів різного ступеню мієлінізації. Однак в термінальних ділянках дистального відрізка нерва мали місце порушення структурної організації мієліну: насічки Шмідта-Лантермана не мали чіткості або ж не виявлялися взагалі. Крім того, місцями зберігалася фрагментація мієліну, овоїди та еліпсоїди (**рис. 2**).

Найбільша щільність аксонів варіабельної товщини і мієлінізації виявлялася в зовнішніх пучках нервового стовбура, де мала місце інтенсивна аргірофілія осьових циліндрів. Аксони крупного калібру, як правило, мали тонку мієлінову оболонку. При цьому виявлялися області, де нервові волокна були заміщені сполучною тканиною (гіперплазія ендо-

периневрію): на таких ділянках місцями спостерігались фрагменти мієлінових волокон без осьових циліндрів (рис. 3).

Таким чином, курсове застосування препаратів (10 днів – ін'єкції тіоктациду Т і 4 тижні – таблетки тіоктациду НР) за умов етанол-індукованої невропатії сприяє відновленню пошарової структури мієліну, що свідчить про посилення ізоляції аксона та створює передумови для адекватного проведення імпульсу. При цьому переважно в дистальних відрізках нерва зберігаються деякі порушення структурної організації мієліну, які супроводжуються сполучнотканинною метаплазією нервового стовбура.

Висновки. Через 10 тижнів після щоденного внутрішньошлункового введення 60% розчину етилового спирту у щурів реєструються прояви периферійної невропатії, які проявляються зниженням порогів тактильної та больової чутливості, мозаїчним характером дегенеративних змін мієлінізованих нервових провідників.

Курсове застосування препаратів тіоктової кислоти за умов етанол-індукованої невропатії викликає

ослаблення тактильної чутливості, сприяє нормалізації больової перцепції, синхронізує нервово-м'язову відповідь і часову динаміку нервово-м'язової трансмісії.

Введення тест-зразків сприяє відновленню пошарової структури мієліну, що створює передумови для адекватного проведення імпульсу.

Перспективи подальших досліджень. Курсове введення препаратів (10 днів – ін'єкції тіоктациду Т і 4 тижні – таблетки тіоктациду НР) за умов етанол-індукованої невропатії активує аксональний спрутінг, але не сприяє повному відновленню структури мієліну, що диктує необхідність комбінованого застосування засобів, які містять тіоктову кислоту та інші складові, що потенціюють її терапевтичну дію. Експериментальне вивчення такої фіксованої комбінації тіоктової кислоти, таурину та бенфотіаміну (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье») буде проведено на базі кафедри фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» – базі доклінічних досліджень ДЕЦ МОЗ України.

Література

1. Багрова Т. А. Влияние этилового спирта на кислородный режим периферических нервов / Т. А. Багрова, В. Э. Зарембо // ПНС. – 1992. – № 14. – С. 321 – 329.
2. Баринов А. Н. Лечение невропатических болевых синдромов / А. Н. Баринов // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 91 – 96.
3. Боровский М. Л. Регенерация нерва и трофика / М. Л. Боровский. – М.: Изд-во Акад. мед. наук, 1952. – 224 с.
4. Воробьева О. В. Алкогольная нейропатия: клиника, диагностика, лечение / О. В. Воробьева // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 144 – 146.
5. Гоман Е. Ф. Изменение проницаемости гистогематических барьеров при хронической алкогольной интоксикации в эксперименте / Е. Ф. Гоман, А. В. Астапенко, Е. Н. Пономарева [и др.] // ПНС. – 1990. – № 13. – С. 23–28.
6. Дамулин И. В. Неврологические расстройства при алкоголизме / И. В. Дамулин, Т. Е. Шмидт // Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 4–10.
7. Жиров И. В. Алкогольная полинейропатия: особенности патогенетической терапии на современном этапе / И. В. Жиров // Медицина критических состояний. – 2005. – № 4 – С. 31–35.
8. Жулев Н. М. Невропатии: Руководство для врачей / Н. М. Жулев. – СПб., 2005. – 412 с.
9. Ковражкина Е. А. Возможности и перспективы применения альфа-липоевой кислоты для лечения алкогольной полинейропатии / Е. А. Ковражкина, Н. Ю. Айриян, Г. В. Серкин [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2004. – 104 (2). – С. 33–37.
10. Мачерет Е. Л. Рефлексотерапия полинейропатий разного генеза / Е. Л. Мачерет, В. Г. Паникарский, Г. Н. Чупрына // Ліки України. – 2004. – № 11. – С. 60–63.
11. Мачерет Е. Л. Роль инфракрасного лазерного излучения в лечении больных алкогольной полинейропатией / Е. Л. Мачерет, Л. Ф. Шамич, А. О. Коркушко [и др.] // Мистецтво лікування. – 2008. – № 8 (54). – С. 53–55.
12. Неретин В. Я. Новые подходы к лечению алкогольной полинейропатии / В. Я. Неретин, М. А. Якушин // Материалы конф.: Алкоголизм и современность. – Уфа, 1996. – С. 28–30.
13. Новиков А. В. Комплексный регионарный болевой синдром при поражении периферических нервов. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты / А. В. Новиков, Н. Н. Яхно, В. В. Алексеев // Неврологический журнал. – 1999. – Том 4, № 5. – С. 7–11.
14. Программа статистического анализа [Электронный ресурс]: Режим доступа – <http://www.analystsoft.com/ru/>.
15. Сапон Н. А. Экспериментальное моделирование и оценка интенсивности невропатического болевого синдрома / Н. А. Сапон, Г. Е. Читаева // Укр. нейрохірургічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 111–117.
16. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 542 с.
17. Строков И. А. Острая алкогольная полинейропатия / И. А. Строков, В. В. Алексеев, Айзенберг И. В. [и др.] // Неврол. журн. – 2004. – № 1. – С. 45–50.
18. Фалин Л. И. Некоторые спорные вопросы морфологии и физиологии вторичной дегенерации периферических нервов / Л. И. Фалин. – М.: Медгиз, 1954. – 98 с.
19. Calcutt N. A. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine / N. A. Calcutt, M. C. Jorge, S. R. Chaplan // Pain. – 1996. – Vol. 68, № 2–3. – P. 293–299.
20. Chaplan S. R. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw / S. R. Chaplan, F. W. Bach, J. W. Pogrel [et al.] // J. Neurosci. Methods. – 1994. – Vol. 53 (1). – P. 55–63.

21. Chen Yue. Establishment of rat model of peripheral neuropathy of chronic alcoholism / Yue Chen, Xiao-Lan Nie, Xiao Xu // Journal of the Fourth Military Medical University. – 2007. – № 20. – Код доступу <http://www.journals.elsevier.com/journal-of-medical-colleges-of-pla/editorial-board/>.
22. Hunskaar S. A modified hot-plate test sensitive to mild analgesics / S. Hunskaar, O. G. Berge, K. Hole // Behavioural Brain Research. – 1986. – Vol. 21. – P. 101–108.
23. Le Bars D. Animal models of nociception / D. Le Bars, M. Gozariu, S. W. Cadden // Pharmacol. Rev. – 2001. – Vol. 53. – P. 597–652.
24. Nickander K. K. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implication for diabetic neuropathy / K. K. Nickander, B. R. McPhee, P. A. Low [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1996. – № 21. – P. 631–639.
25. Packer L. New horizons in antioxidant research / K. Schmidt, H. Ulrich // Thioctsaere: International thioctic acid workshop. – Frankfurt: Universimed Verlag GmbH, 1992. – P. 35–44.
26. Vittadini G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study / G. Vittadini, M. Buonocore, G. Colli [et al.] // Alcohol. – 2001. – № 36 (5). – P. 393–400.

УДК 616. 89 – 008. 44:616. 85 – 092. 9:615. 32

ОЦІНКА СПЕКТРУ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ ЗА УМОВ МОДЕЛЬОВАНОЇ НЕВРОПАТІЇ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ

Дронов С. М.

Резюме. Найчастішим ураженням нервової системи при алкоголізмі є поліневропатія, яка вважається патологією цілісного організму зі специфічною реалізацією патологічного процесу на рівні відділів периферійної нервової системи. Механізми терапевтичного ефекту тіоктової кислоти за даної патології опосередковуються активацією функціонування антиоксидантних систем, посиленням ендоневрального кровотоку, а також активацією чинників росту нерва.

На моделі експериментального еквівалента периферійної невропатії алкогольного генезу показано, що тіоктова кислота викликає ослаблення проявів тактильної аллодинії, сприяє нормалізації больової перцепції, відновленню пошарової структури мієліну, що створює передумови для адекватного проведення нервового імпульсу.

Ключові слова: алкогольна периферійна невропатія, тіоктова кислота, аллодинія, біль, мієлін.

УДК 616. 89 – 008. 44:616. 85 – 092. 9:615. 32

ОЦЕНКА СПЕКТРА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОЙ НЕВРОПАТИИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Дронов С. Н.

Резюме. Наиболее частым поражением нервной системы при алкоголизме является полиневропатия, рассматриваемая как патология целостного организма со специфической реализацией патологического процесса на уровне отделов периферической нервной системы. Механизмы терапевтического эффекта тиюктовой кислоты при этой патологии опосредуются активацией функционирования антиоксидантных систем, усилением ендоневрального кровотока, а также активацией факторов роста нерва.

На модели экспериментального эквивалента периферической невропатии алкогольного генеза показано, что тиюктовая кислота вызывает ослабление явлений тактильной аллодинии, способствует нормализации болевой перцепции, восстановлению послойной структуры миелина, что создает условия для адекватного проведения нервного импульса.

Ключевые слова: алкогольная периферическая невропатия, тиюктовая кислота, аллодиния, боль, миелин.

UDC 616. 89 – 008. 44:616. 85 – 092. 9:615. 32

Estimation of the Spectrum of Pharmacological Activity of Thioctic Acid in a Simulated Neuropathy Alcoholic Genesis

Dronov S. N.

Abstract. The most common nervous system disorders in alcoholism are polyneuropathy, regarded as pathology of the whole organism to a specific implementation of the pathological process at the departmental level of the peripheral nervous system.

Development of polyneuropathy due, primarily, primary alcohol hypoxia: a violation of the oxygen regime of peripheral nerves leads to the formation of hypoxic edema and swelling of the myelin sheath that morphologically confirmed partial segmental demyelization latter violation axoplazma transport and synaptic conductivity structures. Significant role in the development of alcoholic polyneuropathy play oxidative stress, which contributes to a vicious circle: microangiopathy and axonal hypoxia causes activation of free radical oxidation, which in turn can induce neurovascular defects. Mechanisms of therapeutic effect of thioctic acid in this pathology are mediated by activation of the functioning of antioxidant systems, increased endoneurial blood flow, as well as the activation of nerve growth factor.

The design of experimental alcoholic peripheral neuropathy is conducted on nonlinear white rats-males that by means of non-traumatic probe intragastric entered a 60% solution of ethyl spirit from a calculation 5 ml/kg (an equivalent of clean ethanol is 3 g/kg) during 10 weeks. With the designed pathology the standards of tests were entered rodents according to the clinical chart of the combined course of thioctic acid for patients with alcoholic peripheral neuropathy.

Tactile allodynia in rats studied in modification of hair test of von Frey by registration of pressure that induced animals to pull back the left back paw for avoidance of action of increasing on force stimuli. The estimation of influence of preparations on the displays of chemical hyperalgesia for rats at the terms of experimental alcoholic peripheral neuropathy was conducted with the use of formalin test. The estimation of influence of preparations on the displays of thermal hyperalgesia at the terms of experimental alcoholic peripheral neuropathy was conducted with the use of test of "hot plate".

Established that in animals after administration course test samples during the local mechanical stimulation of the rat hind paw looked towards the limb, which stimulated, showed signs of pain behavior and aggressive reactions, and took the paw from the source of stimulation. This recorded increase tactile sensitivity threshold, which revealed the character pronounced tendency. Course introduction of test-preparations diminished the damage of fabrics and weakened excitability of esthesioneures of dorsicornus, that and resulted in the increase of pain threshold to weakening of allodynia.

Also introduction of preparations of thioctic acid assisted reduction of freeing of neurohumors of pain and inflammation in the zone of damage, as a result desensitization of primary C-afferents developed and the displays of chemical hyperalgesia relaxed. Under the conditions structural organization of myelin of A δ -afferents, related to by the vavilloid thermoreceptors of TRPV – 4 and of TRPV – 3, brake influences were normalized on spinal levels and thermal threshold of pain.

Course application of preparations (10 days are injections of Thioctacid T and 4 weeks are pills of Thioctacid HR) at the terms of ethanol-induced neuropathy assists proceeding in the layer structure of myelin that testifies to strengthening of isolation of axon and creates pre-conditions for adequate realization of impulse. Thus mainly some violations of structural organization of myelin, which is accompanied by the connecting fabric metaplasia of nervous barrel, are kept in the distal segments of nerve. Therefore at the terms of alcoholic peripheral neuropathy we deem it wise the combined application of facilities, which contain thioctic acid and other constituents that strengthen her therapeutic action, in particular – to the taurine and benphothiamine.

Keywords: alcoholic peripheral neuropathy, thioctic acid, allodynia, pain, myelin.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 19. 08. 2014 р.