



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **61823** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 31/185 (2006.01)**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ГАММА-ОКСИМАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ ЯК СТИМУЛЯТОРА ПРИСКОРЕННЯ ШВИДКОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТА ВІДНОВЛЕННЯ СИЛИ М'ЯЗОВИХ СКОРОЧЕНЬ**

1

2

(21) u201101705

(22) 14.02.2011

(24) 25.07.2011

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) РОДИНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ГЕОРГІЙОВИЧ,  
СЕРДЮЧЕНКО ІВАН ЯКОВИЧ, ДЕМЧЕНКО ТЕ-  
ТЯНА ВІКТОРІВНА(73) РОДИНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ГЕОРГІЙОВИЧ,  
СЕРДЮЧЕНКО ІВАН ЯКОВИЧ, ДЕМЧЕНКО ТЕ-  
ТЯНА ВІКТОРІВНА(57) Застосування гамма-оксимасляної кислоти як  
стимулятора прискорення швидкості регенерації  
та відновлення сили м'язових скорочень.

Застосування гамма-оксимасляної кислоти як стимулятора прискорення швидкості регенерації та відновлення сили м'язових скорочень.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до використання лікарських препаратів, які містять органічно активні інгредієнти (переважно амінокислоти) та може бути застосованою в нейрології, в експериментальній нейрофізіології або в практиці експериментальної нейрохірургії для лікування пошкоджених периферичних нервів.

Об'єкт ґрунтується на реалізації зниження функціональної втрати сили серед дистальних м'язів задніх кінцівок після пошкодження сидничного нерва, а також на збільшенні сили довільних м'язових скорочень контралатеральної кінцівки, прискоренні темпів регенерації та закріпленні сталості даного ефекту у часі.

Травматичне пошкодження нервів досить часто супроводжується парезами та паралічами, потребує тривалого відновлення структури та функції денервованих м'язів, котре в основному залежить від швидкості регенерації нервових волокон та формування рефлекторних дуг сегментарних рефлексів, а також від відновлення порушених метаболічних процесів в пошкоджених ланках рухової системи [1].

Відомий спосіб лікування периферичних нервів після травмування, у відповідності з яким використовується введення судинорозширювальних препаратів безпосередньо через катетер до оперованого нерва [2]. Цей спосіб дозволяє усунути наслідки судинних пошкоджень, однак до його недоліків належить неспроможність вплинути на відновлення або хоча б зниження функціональної втрати денервованих м'язів. Відомий також спосіб лікування посттравматичних невропатій за рахунок введення лікарської суміші внутрішньоканально

[3]. В канал пошкодженого нерва вводиться суміш анальгетичної дії та гідрокортизону ацетату. Однак цей спосіб не дозволяє усунути судинні та нейротрофічні порушення, що виникають при пошкодженнях периферичних нервів.

Відоме застосування як стимуляторів регенерації пошкоджених периферичних нервів наступних біологічно-активних речовин, що сприяють відновленню порушених рефлекторних та метаболічних процесів, пов'язаних з денервацією: тироксин [4], церебралізін [5], рибоксин [6], що стимулювали окисно-відновні процеси, посилювали утилізацію глюкози, покращували кровоток в тканинах.

Так, препарат церебралізін є безбілковим гідролізатом мозку, що складається з вільних амінокислот та низькомолекулярних пептидів. Препарат підвищує ефективність аеробного енергетичного метаболізму, покращує внутрішньоклітинний синтез білку, має нейропротективну та нейротрофічну дію, але все ж його позитивний вплив більш доцільний при порушеннях когнітивних функцій, а не при травмуванні периферичної нервової системи. Недоліком цього препарату є те, що його нейротрофічні ефекти менш виражені, ніж у природних нейротрофічних факторів. Використання цього препарату не дозволяє досягти суттєвого відновлення анатомічної структури пошкодженого нерва та функціональної активності м'язів, що зазнали функціональних втрат. Крім того, цей препарат не позбавлений побічних ефектів та протипоказань (особливо при гострій нирковій недостатності).

Інший препарат - рибоксин - може зменшувати посттравматичний апоптоз, але стимулює регенерацію мієлінових волокон недостатньо ефективно, не справляє суттєвого коригуючого впливу на нервово-м'язову систему денервованого скелетного

(13) **U**(11) **61823**(19) **UA**

м'яза. Таким чином, недоліками вищезгаданих препаратів було те, що вони лише стимулювали синтез нейротрофічних факторів, але самі не мали нейротрофічної активності [7]. Оскільки потенційні можливості внутрішньоклітинного біосинтезу у пошкоджених нервових волокнах залежать від якості процесу регенерації, то, на нашу думку, доцільно стимулювати саме регенерацію шляхом введення природних нейротрофічних факторів, контролюючи при цьому швидкість і якість відновлення насамперед такого показника як сила м'язів, бо саме вона остаточно вказує на якісний ефект впливу даної фармакологічної речовини.

Задачею даної корисної моделі було стимулювання швидкості процесу регенерації та сили відновлення м'язів, що зазнали функціональних втрат.

Поставлена задача вирішується застосуванням природної сполуки - гамма-оксимасляної кислоти (ГОМК) або оксиду натрію - вперше, як стимулятора процесу регенерації пошкодженого нервового волокна та відновлення сили м'язів, що відповідає критерію «новизна».

Із метаболічних впливів найбільш відома стимулююча дія ГОМК на органопротективне постачання кисню під час операцій [8], здатність до антигіпоксичного ефекту в скелетних м'язах [9]. Крім того, ГОМК також здатна збільшувати енергетичну міць мітохондрій [10] та може діяти як нейротрансмітер або нейромодулятор [11]. В такому випадку можливо припустити, що ГОМК прискорює ріст відростків нервових клітин - аксонів та дендритів, відповідальних за проведення нервових імпульсів, а це, в свою чергу, може стимулювати ріст та регенерацію пошкоджених нервів. Ця думка підтверджується також відомими фактами щодо ролі цієї сполуки в період розвитку як епігенетичного фактора контролю важливих біологічних процесів, включаючи проліферацію клітин-попередників, міграцію нейробластів та дозрівання дендритів [12]. Мабуть, даний вплив можливий не лише на ранніх етапах розвитку ЦНС, але і в процесі формування моторних одиниць внаслідок пошкодження периферичного нерва. Припускають, що травма периферичної ділянки аксону призводить до повторення програми його раннього розвитку [13].

Таким чином, аналізуючи дані літератури, ми не знайшли робіт, присвячених вивченню впливу ГОМК на регенеруючі тканини в процесі встановлення нових центрально-периферичних зв'язків, тому в основу корисної моделі нами було поставлено задачу створити такий спосіб відновлення периферичних нервів, в якому шляхом системного введення ГОМК відновленню буде підлягати сила м'язів-згиначів та розгиначів задніх кінцівок після пошкодження сідничного нерва.

В наших дослідженнях проводили передавлювання сідничного нерва в верхній третині стегна голкотримачем тричі. Порівнювали результати двох груп тварин: контрольну (без введення ГОМК) та експериментальну (внутрішньоочеревинне щоденне введення ГОМК в дозі 100 мг/кг протягом 4-х тижнів після операції). При цьому в обох групах аналізували функціональний сідничний індекс (ФСІ) та динаміку відновлення сили скорочення м'язів-згиначів пальців та розгиначів

ступні в строки з 1-го по 4-й тижні, а також на 10-й та 12-й тижні після передавлення нерва. Тварин експериментальної групи досліджували щонеділі так, щоб отримати дані через 24 години після останнього введення дози ГОМК перед наступним введенням. Для оцінки функціональної втрати та відновлення реіннервації м'язів у 2-х групах тварин використали 3 методи - метод аналізу відеозапису підшовного боку лап з визначенням ФСІ та тензометричні методи визначення сили м'язів. До здійснення способу залучали відеокамеру з плексигласовою камерою (10х15х100см) для тварин з прозорим дном, а також камери з тензодатчиками та цифрові мілівольтметри [14].

Отриманий ефект дозволить використовувати ГОМК для прискорення швидкості регенерації пошкоджених нервових волокон та функціонального відновлення м'язів, що ними іннервуються. Таким чином, з'являється можливість вивчення впливу ГОМК на зниження випадків парезів та паралічів внаслідок травмування периферичних нервів. На відміну від прототипу, ГОМК є природним метаболітом організму, знижує функціональну втрату дистальних м'язів задніх кінцівок тварин після операції та пришвидшує процес скорішого відновлення цих м'язів в часі, впливаючи не лише на подальше відновлення сили оперованої кінцівки, але також і на збільшення сили контралатеральної кінцівки.

За даними таблиці видно, що відновлення функціональної активності сідничного нерва по показнику ФСІ та сили м'язів-розгиначів правої стопи при введенні ГОМК відбувалося вже на 4-му тижні після операції, тоді як в контрольній групі - лише на 12-му тижні. Повне відновлення сили м'язів-згиначів правої стопи (порівняно з показниками до операції) відбувалося в експериментальній групі вже на 3-му тижні після операції, в той час як в контрольній групі - на 10-му тижні. Крім того, для м'язів-розгиначів та згиначів пальців оперованої стопи ефект ГОМК виявлявся не лише в прискоренні строків відновлення сили, але і у вигляді стабільного подальшого приросту сили вище висхідного показника на 10-му та 12-му тижнях після операції. Стимулюючий ефект ГОМК на силу м'язових скорочень був також характерний і для контралатеральної кінцівки, що проявилось у вигляді приросту сили для м'язів-розгиначів на 26 % (10-ий тиждень) та 20 % (12-ий тиждень), а для м'язів-згиначів відповідно - 48 % та 36 % ( $p < 0,001$ ).

Використання нами трьох методів дослідження відновлення не лише пошкодженої кінцівки, але і реакції з боку інтактною у відповідь на системний вплив ГОМК збільшило рівень достовірності отриманих результатів, оскільки усі методи підтвердили позитивний вплив ГОМК не лише на відновлення функціональної активності пошкодженого нерва, але і на збільшення сили досліджуваних м'язів при реалізації норкового рефлексу.

Таким чином наведені дані показують, що нами створено такий спосіб відновлення м'язових скорочень після травмування сідничного нерва, який має тривалий ефект та впливає не лише на пошкоджену, але і на контралатеральну кінцівку шляхом збільшення сили довільних м'язових скорочень.

Таблиця

Вплив системного введення ГОМК на ступінь регенерації сідничного нерва та відновлення сили м'язів (M±m)

		ФСІ	Сила м'язів (Н)			
			РЛ	РП	ЗЛ	ЗП
До операції		-7,56±0,7	2,38±0,08	2,37±0,08	1,42±0,02	1,41±0,02
		-6,38±1,04	2,54±0,02	2,50±0,02	1,45±0,01	1,45±0,03
		(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)
Тижні після операції	1	-67,06±5,04	1,42±0,06###	0,48±0,02	1,17±0,03###	0,54±0,04
		-88,6±2,03***	2,33±0,08*	0,39±0,01*	1,37±0,02*	0,41±0,02**
	2	-63,52±3,09	1,74±0,06	0,63±0,04	1,44±0,04	0,79±0,04
		-55,77±5,5	2,22±0,11**	1,24±0,05***	1,41±0,03	1,01±0,05**
		(p>0,05)			(p>0,05)	
	3	-44,97±4,52###	1,98±0,03	0,92±0,01	1,37±0,02	1,06±0,02
		-35,21±9,1	2,60±0,10***	2,29±0,09***	1,70±0,03***	1,56±0,03***
	4	-38,14±5,07	1,95±0,06	1,23±0,05	1,43±0,01	1,12±0,03
		-9,64±3,29***	2,75±0,07**	2,54±0,07***	1,99±0,05***	1,69±0,02***
	10	-18,26±4,25	2,54±0,05	2,06±0,03	1,41±0,02	1,12±0,02
		-5,59±2,92*	3,20±0,05***	2,88±0,05***	2,09±0,04***	1,49±0,02*
	12	-7,43±1,17	2,65±0,04	2,36±0,03	1,61±0,03	1,51±0,01
		-5,18±2,82	3,17±0,06***	3,07±0,06***	2,19±0,04***	1,57±0,01*
		(p>0,05)				

Доповнення.

(ФСІ) - абсолютне значення функціонального сідничного індексу; (РП) - сила м'язів-розгиначів правої та лівої (РЛ) стопи; (ЗП) - сила м'язів-згиначів пальців правої та лівої (ЗЛ) стопи. Перше значення в таблиці - показник контрольної групи, а друге - експериментальної (під впливом ГОМК). Зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001. Показник достовірної різниці в групі контролю: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001.

Джерела інформації:

1. Щудло Н. А., Щудло М. М., Борисова И. В., Шамара А. В. Регенерация мягкотных нервных волокон после костно-нервной травмы и микрохирургической реконструкции нерва в сочетании с чрескостным остеосинтезом // Изв. Челяб. науч. центра. - 2002. - Т. 4, № 17. - С. 1-5.

2. Яковенко И. В. Динамика кровотока в оперированных нервах и методы его коррекции - Л. - 1990.-СП - 18.

3. Кипервас И. П., Лукьянов М.В. Туннельные периферические синдромы. -1991.-С. 203-223

4. Пічурін В. В. Особливості відновлення рухової функції кінцівок після пошкодження сідничного нерва і збудливості структур спинного мозку, Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Дніпропетровськ. - 1996.

5. Кульчиков А. Е. Применение церебролизина при заболеваниях периферической нервной системы // Неврологический вестник. - 2008. - Т. XL, вып. 4.- С. 110-115.

6. Чельшев Ю. А., Хафизьянова Р. Х., Рагинов И. С, Вафин А. Ю. Стимуляция регенерации периферического нерва лекарственными средствами // Эксперим. и клин. Фармакология. - 2000. - Т. 63, № 4. - С. 17-19.

7. Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination // Neuroscience. -1993.- Vol. 13, №7. -P. 27-39.

8. Смирнова Л.М. Трансплантация тканей и органопротективное обезболивание // Травма. - 2008. - Т. 9, № 1. - С. 78-82.

9. Островская Р. У., Клейменова Н. Н., Арефоров В. А. Влияние натрия оксифутирата при продолжительном введении на физическую работоспособность и состояние мышечной ткани у крыс // Фармакология и токсикология. - 1981. -Т. 44, №5.- С. 534-538.

10. Mamelak M. Neurodegeneration, sleep and cerebral energy metabolism: a testable hypothesis // J. Geriatr. Psychiat. Neurol. - 1997. - Т. 10, №1. - С 29-32.

11. Okun M. S., Boothby L. A., Bartfield R. B. GHB: An Important Pharmacologic and Clinical Update // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. - 2001. - V. 4, №2. - P. 167-175.

12. Represa A., Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development // Trends Neurosci. - 2005. - № 28. - P. 278-283.

13. Недзвецкий В. С., Неруш П. А. Индукция экспрессии белка глиальных промежуточных филаментов при повреждении седалищного нерва крыс // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2001. - Т. 10, № 2. - С. 193-194.

14. Родинский А. Г., Сердюченко И. Я., Демченко Т. В. Восстановление функциональной реиннервации дистальных мышц задней конечности крыс после передавливания седалищного нерва // Нейрофизиология/ Neurophysiology. -2010. -Т. 42, № 5. -С. 405-417.

