

УДК: 615.214:615.217.3:615.036

Макаренко О. В., Криворучко Т. М.

НЕЙРОТРОПНІ ЕФЕКТИ ЦИТИКОЛІНУ ЗА УМОВ СУМІСНОГО ІНТРАГАСТРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ З АМАНТАДИНОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

olgamakarenko977@gmail.com

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засоби медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (ДР № 0114U000935).

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) – одне із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань нервової системи, яке за розповсюдженістю займає друге місце після хвороби Альцгеймера. У світі налічується понад 4 млн хворих ХП. Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, станом на 01.01.2016 року в Україні зареєстровано 23076 осіб, в яких діагностовано хворобу Паркінсона, що складає 61,4 на 100 тис. населення. Кожного року від 2300 до 2500 осіб вперше захворюють на цю недугу.

Всі клінічні ознаки ХП можна розділити на моторні та немоторні. Основними та найпомітнішими є моторні порушення: брадикінезія в поєднанні з м'язовою ригідністю, тремором спокою та постральною нестійкістю. Немоторні прояви ХП проявляються та наростають по мірі прогресування захворювання паралельно з розвитком рухових розладів; однак порушення сну, депресивні зміни настрою та больові відчуття виникають ще до розвитку моторних проявів ХП [1,2].

В якості засобів фармакологічної корекції нервово-психічних розладів (порушень сну, уваги, пам'яті та змін настрою) лікарями-неврологами рекомендується застосовувати засоби нейропротекторної дії, одним з яких є цитиколін. Цитиколін виявляє стійкий позитивний вплив на пам'ять і поведінку хворих з порушенням когнітивних функцій, які пов'язані з хронічним порушенням мозкового кровообігу [3]. Проте на сьогодні практично немає даних щодо можливостей використання цитиколіну за умов ХП, особливо з урахуванням базисної фармакотерапії патології засобами антипаркінсонічної дії, зокрема, амантадином, який широко використовують неврологи особливо на початкових стадіях ХП [4].

Мета дослідження. Провести експериментальну оцінку спектра нейротропних ефектів (знеболююча, снодійна та антидепресивна дії) цитиколіну за умов сумісного використання з амантадином.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 48 нелінійних мишах та 96 нелінійних білих щурах, які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [5]. Методом випадкової вибірки тварини були розділені на 6 груп ($n=8$):

I – контроль (без лікування / фізіол. р-н 0,9%); II – амантадин (А) 50 мг/кг; III – цитиколін (Ц100) – 100 мг/кг; IV – цитиколін (Ц500) – 500 мг/кг; V – А+Ц100 та VI – А+Ц500.

Для оцінки антиноцицептивної активності дослідних засобів застосовували метод електричного подразнення кореня хвоста щурів [6]. Оцінку больової чутливості здійснювали по реакції вокалізації (центральный компонент формування ноцицептивної відповіді) в початковому стані та на 90 хвилині після одноразового інтрагастрального введення дослідних засобів та їх комбінацій. Вивчення антидепресантної активності проводили в тест-моделі Порсолта (тест примусового плавання) [7]. Оцінка снодійного ефекту проводилась по двом показникам: час засипання тварин (латентний період) та тривалість (хв) сну у інтактних мишей. Снодійну дію викликали тіопенталом натрію (30 мг/кг) [8].

Всі отримані дані оброблено загально прийнятими в медико – біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$). Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей по значеннях показника порогу больового реагування проводилося за допомогою параметричного t -критерію Ст'юдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test), критерію Манна-Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними при рівні $p \leq 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [9].

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі чинного дослідження були визначені показники антиноцицептивної відповіді на поступово зростаюче електроподразнення кореня хвоста у щурів у вихідному стані та на фоні застосування цитиколіну (100 мг/кг та 500 мг/кг) і його сумісного введення з амантадином. Встановлено, що у вихідному стані у всіх щурів больовий поріг знаходився в межах від $1,68 \pm 0,08$ (гр. V) до $1,79 \pm 0,09$ (гр. III). На фоні одноразового внутрішньошлункового введення дослідних засобів та їх комбінованого використання реєструвалося поступове збільшення порогу ноцицепції для всіх дослідних груп вже на 30 хвилині в межах від 17,9% ($p \geq 0,05$) для гр. III до 29,2% ($p \geq 0,05$) для гр. VI; на 60 хвилині від 36,8% ($p \geq 0,05$) для гр. VI до 60,71% ($p \leq 0,05$) для гр. V (рис. 1).

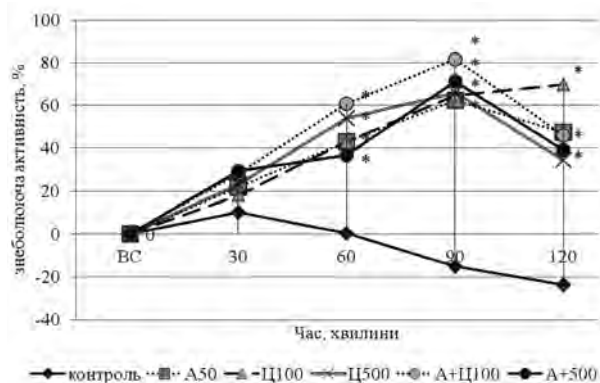


Рис. 1. Знеболююча активність амантадину сумісно з цитиколіном на рівень больового порогу, V (В) при електричному подразненні коренів хвоста інтактних щурів (n=8).

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні з показниками вихідного стану.

Встановлено, що анальгетичний потенціал досліджуваних засобів був достатньо високим у порівнянні з показниками вихідного стану. Максимальна знеболююча активність спостерігалась на 90 хвилині експерименту для гр. II (А) +62,8% ($p \leq 0,05$), гр. III (Ц100) +64,8% ($p \leq 0,05$) та гр. IV (Ц500) +65,73% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану. При цьому найбільш виражений знеболюючий ефект реєструвався на фоні введення комбінацій А+Ц100 – 101,9% ($p \leq 0,05$) та А+Ц500 – 191,5% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками групи контролю. Слід зазначити, що показники болючості активності комбінацій А+Ц100 та А+Ц500 по відношенню до показників групи з введенням амантадину достовірних відмінностей не мали.

Аналізом результатів вивчення антидепресивної дії дослідних засобів та їх комбінацій в тесті Порсолта показано, що в групі контролю час іммобілізації (завмирання тварин у воді при примусовому плаванні) був найвищим: $152 \pm 15,6$ с (**рис. 2**), що

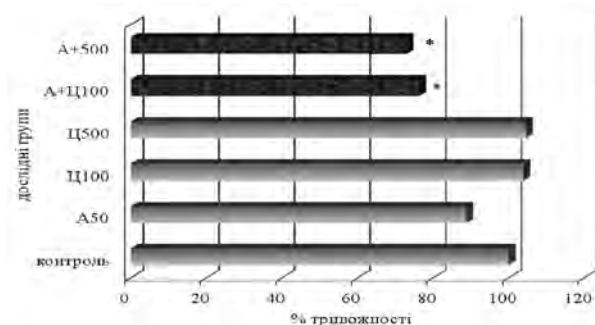


Рис. 2. Зміни часу іммобілізації на фоні введення амантадину, цитиколіну (100 мг/кг та 500 мг/кг) та їх сумісного використання.

Примітка: * – $p \leq 0,05$ у порівнянні з показниками групи контролю.

відповідало високому рівню тривожності та занепокоєння. При використанні амантадину час іммобілізації зменшувався до $135 \pm 15,0$ с. Однак при використанні цитиколіну сумісно з амантадином рівень тривожності та занепокоєння зменшувався на 22,36% ($p \leq 0,05$) та 33,5% ($p \leq 0,05$) відповідно для

груп А+Ц100 та А+Ц500 у порівнянні з показниками групи контролю. При цьому слід зауважити, що на фоні введення Ц100 та Ц500 час іммобілізації при примусовому плаванні практично не відрізнявся від показників групи контролю.

Як відомо, при підвищеному рівні тривожності, депресії та хронічному больовому синдромі спостерігаються порушення сну (безсоння або переривчастий поверхневий сон). Тому наступним етапом нашого дослідження була оцінка впливу цитиколіну при його сумісному використанні з амантадином у мишей на перебіг медикаментозного (тіопенталового) сну. Результати дослідження представлені в таблиці.

Таблиця.

Характеристика медикаментозного сну у мишей на фоні комбінованого введення амантадину сумісно з цитиколіном

Дослідні комбінації	Доза, мг/кг	Час засинання (сек.)	Тривалість сну (хв.)
Контроль	–	$103 \pm 11,1$	$29,3 \pm 3,56$
А50	50	$128 \pm 10,8$	$19,9 \pm 2,38$
Ц100	100	$94,8 \pm 6,5$	$37,1 \pm 4,63^*$
Ц500	500	$83,0 \pm 7,25$	$46,6 \pm 5,13^*$
А50+Ц100	50:100	$106,0 \pm 6,72$	$25,0 \pm 3,0$
А50+Ц500	50:500	$100,0 \pm 6,88$	$33,3 \pm 2,0$

Примітка: * – $p \leq 0,05$ по відношенню до показників контролю.

Показано, що в групі контролю тварини були спокійними та набували бокової пози сну через $103 \pm 11,1$ сек. В порівнянні з контролем, миші групи амантадину засинали занепокоєними, перевертаючись з боку на бік, лише через $128 \pm 10,8$ сек. Напротив, в групах, де вводили цитиколін (гр. III та гр. IV), засинання було швидшим на 7,9% та 19,4% ($p \geq 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками групи контролю. Крім того, в даних групах спостерігався більш триваліший сон: в 1,3 ($p \leq 0,05$) та в 1,6 ($p \leq 0,05$) рази для Ц100 та Ц500 відповідно у порівнянні з показниками контрольної групи. При використанні у мишей амантадину сумісно з цитиколіном спостерігалась схожа динаміка щодо збільшення тривалості часу сну на 25,6 ($p \leq 0,05$) та 67,3 ($p \leq 0,05$) для А+Ц100 та А+Ц500 відповідно у порівнянні з показниками групи II (А).

Отже, за ступенем впливу на час тривалості сну дослідні групи можна розташувати у наступному порядку: Ц500 \geq Ц100 \geq А+Ц500 \geq контроль \geq А+Ц100 \geq А. Слід зазначити, що додавання до монотерапії амантадином цитиколіну в дозі 100 мг/кг та 500 мг/кг сприяло збільшенню тривалості сну, тоді як при монотерапії А спостерігалось зменшення тривалості сну у порівнянні з показниками групи контролю.

Висновок. Цитиколін за умов сумісного введення з протипаркінсонічним засобом амантадином виявляє анальгетичну, протитривожну та снодійну активність, що є передумовою застосування цієї комбінації для корекції супутніх неврологічних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Перспективи подальших досліджень. Нами доведена можливість сумісного використання цитиколіну з амантадином, що сприяє прояву ряду нейротропних ефектів, а саме, болетамуючого, антидепресивного та снодійного. В подальшому

планується вивчити особливості використання цитиколіну та амантадину у тварин за умов сформованого експериментального еквіваленту хвороби Паркінсона.

Література

1. Blokatory hlutamatsnykh retseptorov (Neomidyantan) v patohenytycheskoi terapii bolezny Parkynsona y druhykh nevrolohycheskykh zaboлевaniyakh (Metodycheskye rekomendatsyy) / Y.N. Karaban, N.V. Karaban, N.V. Karasevych. — Kyev, 2004. — 24 s.
2. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii) / Za red. O.V. Stefanova. — K.: Vydavnychiy dim «Avitsena», 2001. — 450 s.
3. Lapach S.N. Statystycheskye metody v medyko-biolyohycheskykh yssledovaniyakh s yspolzovanyem EXCEL / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babych. — K.: «Moryon», 2001. — 408 s.
4. Levyn O.S. Nedvyhatelnye (nemotornye) proiavleniya bolezny Parkynsona: dyahnoz y lechenye / O.S. Levyn // Bolezni Parkynsona y rasstroistva dvizheniya. Rukovodstvo dlia vrachei. — Moskva, 2008. — S. 94-96.
5. Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy / Yu.M. Kozhemiakin, O.S. Khromov, M.A. Filonenko, H.A. Sairetdynova. — K., 2002. — 155 s.
6. Razrabotka metodyky otsenky fizycheskoi vynoslivosty melkykh laboratornykh zhyvotnykh dlia yzucheniya adaptatsionnoi aktivnosti nekotorykh lekarstvennykh preparatov / V.N. Karkyshchenko, H.V. Kapanadze, S.E. Denhyna, N.V. Stankova // Byomedytsyna. — 2011. — № 1. — S. 72-74.
7. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel — Forsch. — 1984. — Vol. 34, № 9a. — P. 1060-1065.
8. Fioravanti M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly / M. Fioravanti, M. Yanagi // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — 18: CD000269.
9. Hely M.A. Sydney multicenter study of Parkinson's disease / M.A. Hely, J.G. Morris, W.G. Reid [et al.] // Sydney multicenter study of Parkinson's disease. — Mov. Disord. — 2008. — Vol. 23. — P. 837-844.

УДК: 615.214:615.217.3:615.036

НЕЙРОТРОПНІ ЕФЕКТИ ЦИТИКОЛІНУ ЗА УМОВ СУМІСНОГО ІНТРАГАСТРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ З АМАНТАДИНОМ

Макаренко О. В., Криворучко Т. М.

Резюме. В статті проаналізовані можливості корекції розповсюджених неврологічних синдромів (біль, тривога, депресія, порушення сну) цитиколіном за умов сумісного використання з відомим протипаркінсонічним засобом – амантадин (неомідантан, ПК-Мерц та ін.). При порівнянні показників антиноцицептивної відповіді між групами де використовували сумісно цитиколін в дозі 100 мг/кг та 500 мг/кг з амантадином встановлено, що максимальна знеболююча активність спостерігалась на 90 хвилині експерименту на фоні введення комбінацій А+Ц100 101,9% ($p \leq 0,05$) та А+Ц500 191,5% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками групи контроль. При оцінці антидепресивної дії дослідних засобів за допомогою тесту Порсолта нами визначено, що при додатковому використанні цитиколіну сумісно з амантадином рівень тривожності та занепокоєння зменшувався на 22,36% ($p \leq 0,05$) та 33,5% ($p \leq 0,05$) відповідно для груп А+Ц100 та А+Ц500 у порівнянні з показниками групи контроль. При вивченні впливу цитиколіну на пролонгацію тіопенталового сну у мишей дослідні групи можливо розташувати у наступному порядку: Ц500 \geq Ц100 \geq А+Ц500 \geq Контроль \geq А+Ц100 \geq А. З даного ряду важливо зазначити, що додавання до монотерапії А цитиколіну в дозі 100 мг/кг та 500 мг/кг сприяє збільшенню тривалості сну, при цьому при монотерапії А спостерігається зменшення тривалості сну у порівнянні з показниками групи контролю.

Ключові слова: Амантадин, Цитиколін, анагетична, снодійна та антидепресивна активність.

УДК: 615.214:615.217.3:615.036

НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТИКОЛИНА В УСЛОВИЯХ СОВМЕСТНОГО ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ С АМАНТАДИНОМ

Макаренко О. В., Криворучко Т. М.

Резюме. В статье проанализированы возможности коррекции распространенных неврологических синдромов (боль, тревога, депрессия, нарушение сна) цитиколлином в условиях совместного использования с известным протипаркинсоническим средством – амантадин (неомидантан, ПК-Мерц и др.). При сравнении показателей антиноцицептивного ответа между группами где использовали совместно цитиколлин в дозе 100 мг/кг и 500 мг/кг с амантадином установлено, что максимальная обезболивающая активность наблюдалась на 90 минуте эксперимента на фоне введения комбинаций А+Ц100 101,9% ($p \leq 0,05$) и А+Ц500 191,5% ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателями группы контроль. При оценке антидепрессивного действия исследуемых препаратов с помощью теста Порсолта нами обозначено, что при дополнительном использовании цитиколлина совместно с амантадином уровень тревожности и беспокойства умень-

шался на 22,36% ($p \leq 0,05$) и 33,5% ($p \leq 0,05$) соответственно для групп A+Ц100 и A+Ц500 в сравнении с показателями группы контроль. При изучении влияния цитиколина на пролонгацию тиопенталового сна у мышей исследуемые группы можно разместить в следующем порядке: Ц500 \geq Ц100 \geq A+Ц500 \geq Контроль \geq A+Ц100 \geq A. Из данного ряда важно обозначить, что использовании к монотерапии A цитиколина в дозе 100 мг/кг и 500 мг/кг способствует увеличению длительности сна, при том при монотерапии A наблюдается уменьшение длительности сна в сравнении с показателями группы контроль.

Ключевые слова: Амантадин, Цитиколин, анальгетическое, снотворное и антидепрессивное действие.

UDC: 615.214:615.217.3:615.036

NEUROTROPIC EFFECTS OF CITICOLINE AND AMANTADINE COMBINED

Makarenko O. V., Kryvoruchko T. M.

Abstract. The study was conducted within the research work "System pharmacology of non-opioid analgesics and medicines for the brain protection under pathological conditions" of the Department of pharmacology and clinical pharmacology SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine".

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases of the nervous system, which in prevalence is second only to Alzheimer's disease. There are more than 4 million patients with Parkinson's disease. According to official statistics Ministry of Health of Ukraine as of 01.01.2016 in Ukraine was registered 23,076 people with Parkinson's disease, which is 61.4 per 100 thousand of population. All clinical signs of Parkinson's are divided into motor and nonmotor. The main and most visible are the motor disorders: bradykinesia, combined with muscle rigidity, tremor and postural instability rest. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease occur and increasing the extent of disease progression in parallel with the development of movement disorders. Sleep disorder, depressed mood changes and pain occur before motor manifestations of Parkinson's disease.

The possibility of correcting common neurological syndromes (pain, anxiety, depression, sleep disorders) by combination citicoline and amantadine was analysed in the article. In comparing the indicators of antinociceptive response between the groups, which used combination citicoline in doses 100 mg/kg and 500 mg/kg with amantadine it was found that the maximum analgesic activity was observed at 90 minute of experiment for II group (A) + 62.8% ($p \leq 0,05$), III group (C100) + 64.8% ($p \leq 0,05$) and IV group (C500) + 65.73% ($p \leq 0,05$) compared with those initial state. However, the greatest analgesic effect was registered during the action of the combinations of A+C100 101.9% ($p \leq 0,05$) and A+C500 191.5% ($p \leq 0,05$) compared with those of the control group at 90 minute of the experiment.

In assessing antidepressant action of research drugs using the Porsolt test we determined that combination citicoline and amantadine decreased the level of anxiety by 22.36% ($p \leq 0,05$) and 33.5% ($p \leq 0,05$) respectively for groups A+C100 and A+C500 compared to the control group. However, citicoline monotherapy in doses 100 mg/kg and 500 mg/kg the immobilization time during forced swimming almost no different from that of the control group. In the study of the citicoline effect on the prolongation of thiopental sleep, the research groups can be placed in the following order: C500 \geq C100 \geq A + C500 \geq Control group \geq A + C100 \geq A. From this regularity it is important to note that adding to amantadine monotherapy the citicoline in doses 100 mg/kg and 500 mg/kg increased the duration of sleep, while amantadine monotherapy decreased sleep duration compared with the control group.

Combination citicoline and amantadine manifest analgesic, hypnotic and anti-anxiety activity, which is a prerequisite for the use of this combination for the correction of associated neurological disorders in patients with Parkinson's disease.

In the future we are planning to study features the use of citicoline and amantadine in animals under conditions experimental equivalent of Parkinson's disease.

Keywords: Amantadine, Citicoline, analgesic, anti-depression, hypnotic activity.

Рецензент — проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 09.06.2017 року