

α -amylase, as well as results in normalizing the generation of superoxide anion radical NADH-dependent (mitochondrial) and NADPH-dependent (microsomal and NO-synthase) electron transport chains, and produces additive effect to limit lipid peroxidation.

УДК 616.832-004.2-092.9:615.214.22:612.887

Нефьодов О.О.

АНТИДЕПРЕСАНТИ: ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У формуванні хронічного болю особливу роль відіграє депресія, і синдром, що виникає на її фоні, позначають як «депресія-біль». Часто депресія протікає приховано, не усвідомлюється самими пацієнтами, і єдиним її проявом може бути хронічний біль. У свою чергу, хронічний біль є «улюбленою» маскою прихованої депресії. Тісний зв'язок депресії з хронічним болем пояснюється спільними біохімічними механізмами. В роботі проведений аналіз особливостей болетамуючої активності антидепресантів (амітриптилін, флуоксетин, тритікко, пароксетин) за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу (ЕЕРС) з урахуванням патогенетичної терапії метилпреднізолоном. Для оцінки антиноцицептивної активності антидепресантів застосовували метод електричного подразнення кореня хвоста щурів (Brune K., 1984). Для відтворення ЕЕРС використаний метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, в ділянки грудини чи спинки тварин, а також в основу хвоста щурів. На фоні введення досліджуваних засобів максимальний розвиток знеболюючої дії спостерігався на 90 хвилині: однак при використанні амітриптиліну та флуоксетину знеболюючий потенціал продовжував реєструватись достатньо високим і на 120 хвилині (+107,06%% ($p \leq 0,05$) та +114,2 ($p \leq 0,05$)) відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану. При цьому за умов ЕЕРС на тлі 5-ти денного введення метилпреднізолону максимальна знеболююча активність спостерігалась на фоні введення флуоксетину та тритікко, що відповідало збільшенню анальгетичної активності у 2,7 ($p \leq 0,05$) та 3,1 ($p \leq 0,05$) рази у порівнянні з показниками вихідного стану. Таким чином, в залежності від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді за умов синдрому «біль-депресія» при РС на фоні використання метилпреднізолону доцільно рекомендувати антидепресанти, зокрема флуоксетин та тритікко, котрі виявляють високий знеболюючий потенціал за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу.

Ключові слова: біль, розсіяний склероз, ад'ювантна терапія, антидепресанти

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів», № держ. реєстрації 0114U000935

Вступ

Тривалий біль характеризується прогресуючим зростанням впливу психологічних факторів на механізми формування ноцицептивної відповіді. Формування хронічного болю в більшій мірі залежить від комплексу психологічних факторів, ніж від характеру та інтенсивності периферичного впливу. Варіантом хронічного болю є психогенні болі, коли периферичний вплив може бути відсутнім або грати роль пускового або ж сприяючого фактору. При психогенних болях визначається тільки їх локалізація (кардіалгія, цефалгія тощо) [5].

У формуванні хронічного болю особливу роль відіграє депресія, і синдром, що виникає на її фоні, позначають як «депресія-біль». Часто депресія протікає приховано, не усвідомлюється самими пацієнтами, і єдиним її проявом може бути хронічний біль. У свою чергу, хронічний біль є «улюбленою» маскою прихованої депресії. Тісний зв'язок депресії з хронічним болем пояснюється спільними біохімічними механізмами.

Відомо, що при онкологічних захворюваннях,

при захворюваннях суглобів, розсіяному склерозі тощо має місце розвиток хронічного больового синдрому; проте на цьому тлі слід врахувати можливість виникнення і синдрому депресія-біль [6].

Мета роботи

Проведення порівняльної експериментальної оцінки знеболюючого потенціалу антидепресантів (амітриптилін, флуоксетин, тритікко, пароксетин) у інтактних тварин та гризунів за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу (ЕЕРС) на фоні базової терапії метилпреднізолоном.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проведенні на 40 білих нелінійних щурах масою 200-240 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [2]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики

(Київ, 2013).

Експеримент складався з 2-х етапів: I етап – вивчення антиноцицептивної активності у інтактних тварин при одноразовому використанні антидепресантів; II етап – реєстрація ноцицептивної відповіді (реакція вокалізації) за умов сформованого ЕЕРС при одноразовому введенні антидепресантів на тлі 5-денної терапії метилпреднізолоном.

Тварин вибірково розділили на 5 дослідних груп (n=8), котрим одноразово вводили антидепресивні засоби в інтактному стані та за умов сформованого ЕЕРС, які протягом 5 днів отримували метилпреднізолон (3,4 мг/кг): I група - контроль (ЕЕРС); II група – амітриптилін (10 мг/кг), III група – флуоксетин (25 мг/кг), IV група – тритікко (40 мг/кг) та V група – пароксетин (8 мг/кг).

Для відтворення ЕЕРС використаний метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, в ділянки грудни чи спинки тварин, а також в основу хвоста щурів [3].

Для оцінки антиноцицептивної активності антидепресантів застосовували метод елект-

ричного подразнення кореня хвоста щурів [4]. Оцінку больової чутливості здійснювали по реакції вокалізації (центральный компонент формування ноцицептивної відповіді) в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хвилин після одноразового перорального введення дослідних засобів.

Всі отримані дані відпрацьовані загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [1].

Результати досліджень та їх обговорення

Показники больового порогу реакції вокалізації у вихідному стані реєструвались в межах від 1,76±0,08 (гр. I) до 1,95±0,10 (гр. IV). На фоні введення досліджуваних засобів максимальний розвиток знеболюючої дії спостерігався на 90 хвилині: однак при використанні амітриптиліну та флуоксетину знеболюючий потенціал продовжував реєструватись достатньо високим (+107,06% (p≤0,05) та +114,2 (p≤0,05)) і на 120 хвилині відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану (рис. 1).

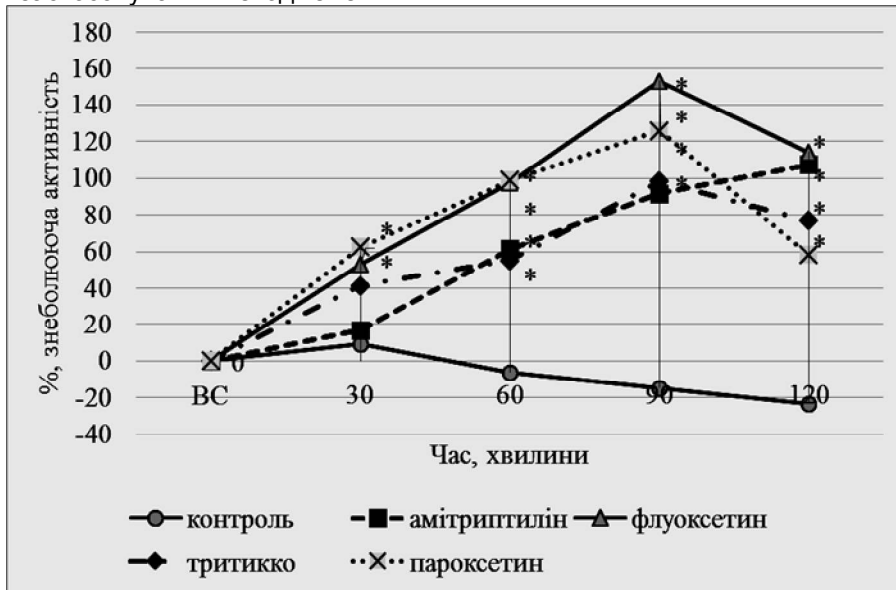


Рис. 1. Зміни знеболюючого потенціалу антидепресантів протягом 120 хвилин у інтактних тварин.

Примітка: * - p<0,05 по відношенню показників вихідного стану.

Зокрема, по здатності блокувати проходження електричного подразнення у інтактних тварин на 90 хвилині антидепресанти розташувалися у наступному порядку: флуоксетин (+153,1%) ≥ пароксетин (+125,9%) ≥ тритікко (+98,46%) ≥ амітриптилін (+91,84%).

Наступним етапом дослідження було формування ЕЕРС: пік змін у тварин формувався на 7 добу дослідження; протягом наступних 5 днів щури отримували метилпреднізолон в дозі 3,4 мг/кг в якості базової патогенетичної терапії.

Встановлено, що у вихідному стані за умов сформованого ЕЕРС та базової терапії метилпреднізолоном реакція на електричне подразнення хвоста у щурів всіх груп реєструвалась на рівні від 1,35±0,12 (гр. IV) та 1,48±0,1 (гр. III). За даних умов вводились антидепресивні засоби внутрішньошлунково одноразово по групах як вказано вище.

Результати дослідження представлені на рис. 2.

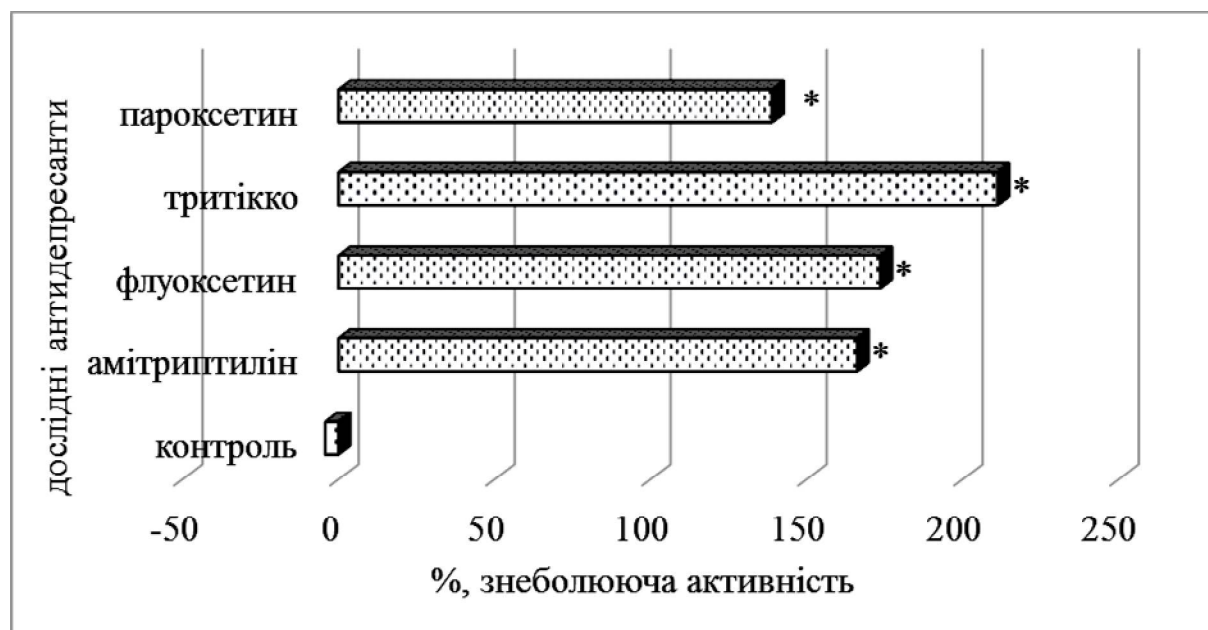


Рис. 2. Антиноцицептивний потенціал антидепресантів при електоподразненні кореня хвоста щурів за умов ЕЕРС (90 хвилина) на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном.

Примітка: * - $p \leq 0,05$ по відношенню показників вихідного стану.

Встановлено, що анальгетичний потенціал досліджуваних засобів був достатньо високим у порівнянні з показниками вихідного стану.

Реєстрація реакції вокалізації проводилась на 90 хвилини дослідження після введення антидепресантів. Так, максимальна знеболююча активність спостерігалась на фоні введення флуоксетину та третікко, що відповідало збільшенню анальгетичної активності у 2,7 ($p \leq 0,05$) та 3,1 ($p \leq 0,05$) рази у порівнянні з показниками вихідного стану. При цьому на фоні введення амітриптиліну знеболюючий потенціал на 90 хвилини складав 166,2% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану.

Висновок

В залежності від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді за умов синдрому «біль-депресія» на фоні використання метилпреднізолону доцільно, крім неопіїдних анальгетиків, рекомендувати антидепресанти, зокрема, флуоксетин та третікко, які проявили високий знеболюючий потенціал за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу.

Перспективи подальших досліджень

В рамках даного дослідження надалі представляється доцільним визначити особливості впливу антидепресантів на орієнтовно-дослідну функцію ЦНС, тривалість сну та прояви депресії у тварин з модельованим еквівалентом розсіяного склерозу.

Література

1. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: «Морион», 2001. – 408 с.
2. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова – К., 2002. – 155 с.
3. Нефьодов О.О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О.О. Нефьодов, В.І. Мамчур, Ю.В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Т. 2 (114). – С. 205-208.
4. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel – Forsch. – 1984. – Vol.34, № 9a. – P. 1060-1065.
5. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin / Y. Haviv, A. Rettman, D. Aframian, Y. Sharav, R. Benoliel // J. Oral Facial Pain Headache. - 2015 – Vol. 29 (2). - P. 144-151.
6. Siniscachi A. Drugs treatment of pain in multiple sclerosis / A. Siniscachi, L. Gallelli, G. De Sarro / Curr Clin Pharmacol. – 2007. – Vol. 2(3). – P. 227-233.

References

1. Lapach S.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem EXCEL / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich. – K.: «Morion», 2001. – 408 s.
2. Naukovo-praktichni rekomendacii z utrimannya laboratornih tvarin ta roboti z nimi / Ju.M. Kozhem'yakin, O.S. Hromov, M.A. Filonenko, G.A. Sajretdinova – K., 2002. – 155 s.
3. Ne'f'odov O.O. Modeljuvannya ta ocinka perebigu eksperimental'nogo alergichnogo encefalomyelitu / O.O. Ne'f'odov, V.I. Mamchur, Ju.V. Harchenko // Visnik problem biologii i medicini. – 2014. – Vip. 4, T. 2 (114). – S. 205-208.
4. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel – Forsch. – 1984. – Vol.34, № 9a. – P. 1060-1065.
5. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin / Y. Haviv, A. Rettman, D. Aframian, Y. Sharav, R. Benoliel // J. Oral Facial Pain Headache. - 2015 – Vol. 29 (2). - P. 144-151.
6. Siniscachi A. Drugs treatment of pain in multiple sclerosis / A. Siniscachi, L. Gallelli, G. De Sarro / Curr Clin Pharmacol. – 2007. – Vol. 2(3). – P. 227-233.

Реферат

АНТИДЕПРЕССАНТЫ: ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ В УСЛОВИЯХ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Нефедов А.А.

Ключевые слова: боль, рассеянный склероз, адьювантная терапия, антидепрессанты.

В формировании хронической боли особую роль играет депрессия и синдром, возникающий на ее фоне, обозначают как «депрессия-боль». Часто депрессия протекает скрыто, не осознается самими пациентами, и единственным ее проявлением может быть хроническая боль. В свою очередь, хроническая боль является «любимой» маской скрытой депрессии. Тесная связь депрессии с хронической болью объясняется общими биохимическими механизмами. В работе проведен анализ особенностей болеутоляющей активности антидепрессантов (амитриптилин, флуоксетин, тритико, пароксетин) в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза (ЭЭРС) с учетом патогенетической терапии метилпреднизолоном. Для оценки антиноцицептивной активности антидепрессантов применяли метод электрического раздражения корня хвоста крыс (Brune K., 1984). Для воспроизведения ЭЭРС использован метод введения энцефалитогенной эмульсии внутривожно в подушечки пальцев, в участки грудины или спинки животных, а также в основание хвоста крыс. На фоне введения исследуемых средств максимальное развитие обезболивающего действия наблюдалось на 90 минуте: однако при использовании амитриптилина и флуоксетина обезболивающий потенциал продолжал регистрироваться достаточно высоким и на 120 минуте (+ 107,06 % (p ≤ 0,05) и +114,2 (p ≤ 0,05)) соответственно по сравнению с показателями исходного состояния. Однако в условиях ЭЭРС на фоне 5-ти дневного введения метилпреднизолона максимальная обезболивающая активность наблюдалась на фоне введения флуоксетина и тритико, что соответствовало увеличению анальгетической активности в 2,7 (p ≤ 0,05) и 3,1 (p ≤ 0,05) раза по сравнению с показателями исходного состояния. Таким образом, в зависимости от генеза болевого синдрома для коррекции ноцицептивного ответа в условиях синдрома «боль-депрессия» при РС на фоне использования метилпреднизолона целесообразно рекомендовать антидепрессанты, в частности, флуоксетин и тритико, которые выявляют высокий обезболивающий потенциал в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза.

Summary

ANTIDEPRESSANTS: ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY IN MULTIPLE SCLEROSIS (EXPERIMENTAL DATA)

Nefedov A. A.

Key words: pain, multiple sclerosis, adjuvant therapy, antidepressants.

Depression plays a key role the development of chronic pain special and a syndrome that occurs against its background is described to as "depression-pain." Often depression is hidden, and unrecognized by patients, so chronic pain may be its only manifestation. Chronic pain is the "favourite" mask of hidden depression. The close relationship of depression and chronic pain can be explained by common biochemical mechanisms. The paper describes the features analgesic activity of antidepressants (amitriptyline, fluoxetine, tryttiko, paroxetine) under the modelled multiple sclerosis considering pathogenetic therapy of methylprednisolone. To evaluate the antinociceptive activity produced by antidepressants we used the method of electrical stimulation of rat tail root (Brune K., 1984). To simulate multiple sclerosis we applied encephalitogenic emulsion intradermally in the fingertips, in the back area of the sternum and the root of the tail in rats. The maximum development of analgesic action was registered at 90th minute, but amitriptyline and fluoxetine demonstrated quite high analgesic potential even at 120th minute (+ 107.06 % (r≤0.05) and 114.2 (r≤0, 05)) respectively compared with the initial state. However, against the background of 5-day administration of methylprednisolone the maximum analgesic activity was observed under the introduction of fluoxetine and tryttikko that corresponded to an increased analgesic activity in 2.7 (r≤0,05) and 3.1 (r≤0,05) times compared with the initial state. Thus, it seems to be appropriate to recommend the antidepressants, and in particularly, fluoxetine and tryttikko, which demonstrate high anesthetic potential depending on the genesis of pain syndrome, nociceptive response to correct the conditions syndrome "pain-depression".