© Нефедов А.А.
УДК: 616.832-004-002-021.5-092.9-08:615.357

Нефедов А. А.
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", Украина (ул. Дзержинского, 9, г. Днепропетровск, 49044)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА В УСЛОВИЯХ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ СОЛУ-МЕДРОЛОМ

Резюме. *В работе проведен сравнительный анализ нейропротективного действия цитиколина, нейровитана и α-липоевой кислоты на модели экспериментального эквивалента рассеянного склероза у крыс в условиях базовой гормональной терапии метилпреднизолоном (солу-медролом). Экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) развивался на 9 - 11 сутки после инокуляции энцефалитогенной смеси у 92% крыс контрольной группы. У большинства грызунов группы контроля преобладало тяжелое и длительное течение ЭАЭ (средний кумулятивный индекс 27,2; средняя продолжительность болезни 16,4 дня). Введение солу-медрола (СМ, 3,4 мг/кг в вену в течение недели) предупреждало развитие ЭАЭ у 20% животных, а у заболевших грызунов в 2 - 3 раза (по сравнению с контролем) уменьшало тяжесть и длительность неврологических нарушений. Курсовое применение нейровитана (25 мг/кг) и берлитиона (50 мг/кг) на фоне терапии солу-медролом предупреждало развитие ЭАЭ у 25% животных, существенно не изменяя, по сравнению с группой СМ, изучаемых характеристик экспериментального эквивалента рассеянного склероза. У животных, получавших цитиколин (500 мг/кг), ЭАЭ развивался только после окончания курса введения препарата (на 19 - 20 день), протекал кратковременно (в среднем, 5 дней) и в легкой форме (средний кумулятивный индекс 6,6). Высокая эффективность цитиколина при ЭАЭ опосредуется, вероятно, ослаблением активности фосфолипазы A_2 и активацией нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз с одной стороны, а с другой - ингибированием глутамат-индуцированного апоптоза.*

Ключевые слова: *рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, солу-медрол, нейропротекция.*

Введение

Рассеянный склероз (РС) - тяжелое демиепинизирующее заболевание центральной нервной системы, возникающее в результате развития аутоиммунных реакций к белкам миелина с последующим аксональ-

ным повреждением нейронов разной степени [МакДональд с соавт., 2003]. РС является одной из социально значимых проблем современной неврологии, что определяется его распространенностью, непредсказуемостью течения, поражением в основном лиц молодого, трудоспособного возраста и частой инвалидизацией [Owens, 2003].

Общепризнанной моделью РС у лабораторных животных является экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ), который имеет сходные с рассеянным склерозом клинические проявления и патогенетические механизмы [Заргарова, Фаворова, 1999].

Основным стандартным методом терапии РС является использование схем внутривенного введения кортикостероидов в пульс-дозах: признанным считается назначение пульс-терапии метилпреднизолоном. Метилпреднизолон (солу-медрол) вводится по 500-1000 мг в 200-400 мл физраствора в вену капельно по 25-30 капель в минуту 1 раз в день в течение 3-7 дней [La Mantia et al., 1994].

Однако, несмотря на активное изучение, РС продолжает оставаться проблемой со многими нерешенными вопросами. Это касается не только происхождения и сущности болезни, но и ее клиники, которая, казалось бы, изучена с достаточной полнотой [Шмидт, Яхно, 2003].

Стремление к повышению эффективности терапии рассеянного склероза привело к разработке и применению новых универсальных терапевтических подходов к лечению РС, одним из которых является нейропротекция, направленная на регуляцию баланса иммунных и нейротрофических факторов, процессов ремиелинизации. Целесообразность ее назначения определяется необходимостью поддержания функции аксонов и предупреждения развития аксонопатии. Необходимость нейропротекции обусловлена повреждением при РС как миелиновых оболочек нервных волокон, так и самих нейронов (это приводит к возникновению атрофии вещества мозга), а также олигодендроцитов (глиальных клеток, обеспечивающих поддержание и воспроизводство миелина) [Евтушенко, Деревянко, 2006].

С учетом современного уровня развития знаний о нейропротекции при РС, оптимальную нейропротективную терапию при лечении этого заболевания с позиций практической неврологии осуществляют посредством применения следующего нейропротективного комплекса [Одинак, Бисага, 2005]: противовоспалительная терапия: антагонисты TNFa (трентал); трофические факторы (церебролизин); торможение глутаматной эксайтотоксичности (амантадин - ПК-мерц); антиоксидантная терапия: α-липоевая кислота, церебролизин; ремиелинизирующая терапия: иммуноглобулины, "В"-витаминные комплексы.

Применение компонентов нейропротективно-антиоксидантного комплекса способствует торможению прогрессирования РС, замедляя скорость апоптоза нейронов и олигодендроцитов, а также уменьшая интенсивность повреждения миелина свободными радикалами, антителами и воспалительными цитокинами [Одинак, Бисага, 2005; Евтушенко, Деревянко, 2006].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ протективного действия цитиколина, нейровитана и α-липоевой кислоты на модели ЭАЭ у крыс на фоне применения метилпреднизолона.

Материалы и методы

До начала выполнения работ комиссией по вопросам биоэтики утвержден протокол предстоящих исследований. Согласно требованиям GLP и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для опытных и других целей, согласованы все процедуры, связанные с содержанием животных, гуманным обращением с ними и их использованием в эксперименте.

Животных содержали в стандартных условиях со световым режимом день - ночь 12 час/12 час при температуре воздуха 20 - 22 °С со свободным доступом к воде и пище. ЭАЭ индуцировали однократной подкожной инокуляцией энцефалитогенной смеси (ЭГС) в полном адъюванте Фрейнда (ПАФ) из расчета 100 мг гомогената гомологичного спинного мозга; 0,2 мл ПАФ (содержание убитых микобактерий 5 мг/мл) и 0,2 мл физиологического раствора на животное. ЭГС вводили в основание хвоста под легким эфирным наркозом в объеме 0,4 мл [Degano, Roth, 2000]. Иммунизированные животные были разделены на 5 групп: I - животные с ЭАЭ (контроль), n=12; II - ЭАЭ + солу-медрол (СМ: 3,4 мг/кг), n=10; III - ЭАЭ + СМ + нейровитан (25 мг/кг в пересчете на октотиамин), n=8; IV - ЭАЭ + СМ + цитиколин (500 мг/кг), n=8; V - ЭАЭ + СМ + берлитион (50 мг/кг α-липоевой кислоты), n=8.

Солу-медрол вводили животным II - VI групп согласно клиническому алгоритму применения препарата [La Mantia et al., 1994] из расчета 3,4 мг/кг в вену капельно в объеме физиологического раствора, составляющего 1/10 ОЦК [Стефанов, 2002] в течение недели. У грызунов III - VI групп дополнительно, на фоне базовой гормональной терапии, внутрижелудочно один раз в сутки вводили исследуемые вещества в указанных дозах со второго по 16-й день после индукции ЭАЭ (латентная фаза + клиническая фаза до окончания пика заболевания). Группой контроля выступали животные с индуцированным ЭАЭ (I группа), в течение 16 дней внутрижелудочно получавшие дистиллированную воду.

Ежедневно в течение месяца (средняя продолжительность ЭАЭ) животных взвешивали и оценивали их неврологический статус: регистрировали время начала заболевания, его продолжительность и тяжесть неврологических нарушений, которую оценивали в баллах по клиническому индексу. Клинический индекс

(КлинИ) определяли по шкале: мышечная слабость одной конечности - 1/2 балла, парез - 1 балл, паралич - 1 1/2 балла. При вовлечении в процесс нескольких конечностей баллы суммировали. Отсутствие нарушений принимали за 0 баллов, летальный исход - 6 баллов. Животных с клиническим индексом 1/2 - 2 1/2 балла считали легко болеющими; 3 - 6 баллов соответствовало тяжелому течению ЭАЭ. Для интегративной оценки тяжести ЭАЭ для каждого животного рассчитывали кумулятивный индекс (КумулИ) - сумму индивидуальных клинических индексов за период болезни [Серебряная с соавт., 2010].

Для оценки эффективности протективного действия исследуемых препаратов на модели ЭАЭ для каждой группы крыс рассчитывали: 1) продолжительность латентного периода; 2) общее число заболевших и тяжело больных крыс (в % от числа в группе); 3) средний клинический индекс на пике заболевания; 4) средний кумулятивный индекс болезни; 5) среднюю длительность заболевания. Все показатели сравнивали с соответствующими показателями животных контрольной группы и группы, получавшей базовую терапию солу-медролом.

Цифровые экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с помощью персональной компьютерной техники - Intel Pentium-IV и программы статистического анализа AnalystSoft, StatPlus. Версия 2006. Математическая обработка полученных данных включала в себя расчет средних арифметических значений (M), их ошибок (±m).

Сравнительный анализ клинического и кумулятивного индекса проведен с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки достоверности различий долей больных и тяжело больных крыс по сравнению с контролем использовали более точный критерий Фишера, а для анализа латентного периода и продолжительности ЭАЭ - критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты. Обсуждение

Результаты проведенных исследований (табл. 1) свидетельствуют, что в условиях однократной подкожной инокуляции ЭГС в полном адъюванте Фрейнда у животных контрольной группы регистрировалось развитие неврологических нарушений различной степени тяжести; летальный исход заболевания наблюдался у одного из 12 грызунов (8,3%). В области инокуляции были отмечены проявления воспаления, сохранявшиеся более 20 суток.

После индукции ЭАЭ у крыс группы контроля первые неврологические симптомы заболевания были зафиксированы на 9 - 11 сутки. Пик клинических проявлений энцефаломиелита у большинства животных развивался на 12 - 14 сутки и продолжался в среднем 4 дня; при этом длительность ЭАЭ составила 16,4±1,8 дней при среднем кумулятивном индексе 27,2 баллов.

На пике клинических проявлений ЭАЭ количество животных с клиническим индексом 1/2 - 2 1/2 балла составило 41,7% крыс, что соответствовало легкой степени заболевания, а тяжелое течение ЭАЭ наблюдалось у 58,3% грызунов (клинический индекс 3 - 6 баллов).

Анализом полученных экспериментальных данных установлено, что динамика и тяжесть развития неврологических нарушений соответствовала проявлениям ЭАЭ, описанным ранее нами или другими авторами [Семенова с соавт., 2003; Нефьодов з співавт., 2014].

Введение солу-медрола (3,4 мг/кг в вену капельно в течение недели) устраняло летальные исходы, полностью предупреждало развитие неврологических нарушений у 20% животных, а также уменьшало количество грызунов с тяжелым течением ЭАЭ до 30%.

При этом первые неврологические симптомы ЭАЭ были зарегистрированы в среднем через 16,8 дней, протекали кратковременно (продолжительность ЭАЭ укорачивалась в 2 раза, $p<0,05$) и в легкой или среднетяжелой форме (клинический индекс на пике заболевания уменьшался в 1,5 раза ($p<0,05$), кумулятивный - практически в 3 раза ($p<0,05$) (табл. 1).

Курсовое применение нейровитана (25 мг/кг в пересчете на октотиамин) со второго по 16 день после инокуляции ЭГС на фоне терапии солу-медролом предупреждало развитие ЭАЭ лишь у 25% животных с легким течением заболевания, существенно не изменяя продолжительность латентного периода ЭАЭ по сравнению с группой СМ.

При этом нейровитан в среднем, в 1,1 - 1,2 раза уменьшал клинический индекс на пике патологии, а также кумулятивный индекс и продолжительность заболевания по сравнению с группой, получавшей базовую гормональную терапию (табл. 1, рис. 1).

Терапевтический эффект нейровитана в отношении проявлений экспериментального аллергического энцефаломиелита в условиях базовой терапии солумедролом опосредуется входящим в его состав комплексом витаминов группы "В" в высокой дозировке. Это обеспечивает развитие нейропротектиных, антиоксидантных и трофических, способствующих ремиелинизации, эффектов. Свойство данной комбинации основано на фармакологических эффектах, характерных для высоких доз этих витаминов, и не зависит от их дефицита. Очевидно, октотиамин посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки [Мамчур и др., 2009].

Сочетанное применение антиоксиданта берлитиона (50 мг/кг α-липоевой кислоты) и метилпреднизо-

Таблица 1. Оценка курсового введения нейровитана (Н), цитиколина (Ц) и α-липоевой кислоты (АЛК) на течение ЭАЭ в условиях базовой терапии солу-медролом (СМ)

Показатели	Группы животных				
	Контроль, ЭАЭ (n=12)	СМ (n=10)	Н + СМ (n=8)	Ц + СМ (n=8)	АЛК+ СМ (n=8)
% заболевших животных, всего/ тяжело	91,7/58,3	80/30	75/25	62,5/12,5	75/25
Латентный период ЭАЭ, дни (тест Стьюдента)	10,6±1,2	16,8*±1,8	17,6±2,1	19,4±2,1	18,2±1,9
Средний КлинИ на пике ЭАЭ, баллы (тест Манна-Уитни)	2,4	1,6*	1,5	1**	1,3
Средний КумулИ, баллы (тест Манна-Уитни)	27,2	9,4*	8,8	6,6	7,8
Длительность ЭАЭ, дни (тест Стьюдента)	16,4±1,8	8,4*±0,9	7,2±0,7	5,0?±0,4	6,3±0,6

Примечания: * - p < 0,05 (отличия достоверны по сравнению с контролем); ** - p<0,05 (отличия достоверны по сравнению с группой СМ).

лона полностью предотвращало развитие ЭАЭ также у 25% животных с легким течением заболевания. У остальных грызунов введение препарата на фоне базовой гормональной терапии умеренно ослабляло тяжесть и длительность ЭАЭ: клинический индекс на пике патологии уменьшался на 19%, кумулятивный - на 17%, а длительность ЭАЭ - в 1,3 раза по сравнению с группой, получавшей солу-медрол (табл. 1, рис.1).

Терапевтическое действие липоевой кислоты при ЭАЭ реализуется за счет ее антиоксидантных свойств, что связано с наличием в структуре препарата тиоловых групп. Кроме того, α-липоат в качестве кофактора регенерирует в окислительно-восстановительных реакциях альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, тормозит экспрессию адгезивных молекул, синтез провоспалительных цитокинов, увеличивает внутриклеточный пул глутатиона [Packer et al., 1997], обладает антирадикальным действием [Suzuki et al., 1991].

Курсовое применение цитиколина (500 мг/кг) со второго по 16 день после инокуляции ЭГС на фоне терапии солу-медролом предупреждало развитие ЭАЭ у 37,5% животных, а также уменьшало количество грызунов с тяжелым течением ЭАЭ до одного из восьми (12,5%).

По сравнению с моновведением глюкокортикоида, сочетанное применение цитиколина и метилпреднизолона сильнее уменьшало выраженность неврологических нарушений. В частности, в данной серии исследований на 38% снижался клинический индекс на пике ЭАЭ, на 30% - кумулятивный индекс заболевания, а также укорачивалась продолжительность ЭАЭ с 8,4 до 5 дней по сравнению с группой, получавшей базовую гормональную терапию.

Экзогенный цитиколин, являясь нейропротекторным средством, участвует в биосинтезе мембранных фосфолипидов нейронов, в первую очередь фосфатидилхолина (лецитина). Фосфолипиды формируют структурно-функциональную основу нейронных мембран, обеспечивающих деятельность нервных клеток и мозга в целом. Цитиколин при экзогенном введении быстро гидролизуется в организме на циркулирующие цитидин и холин, из которых ресинтезируется ЦДФ-холин. Основным механизмом действия цитиколина, определяющим его нейропротекторные свойства, является обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран, прежде всего, путем ослабления активности фосфоли-

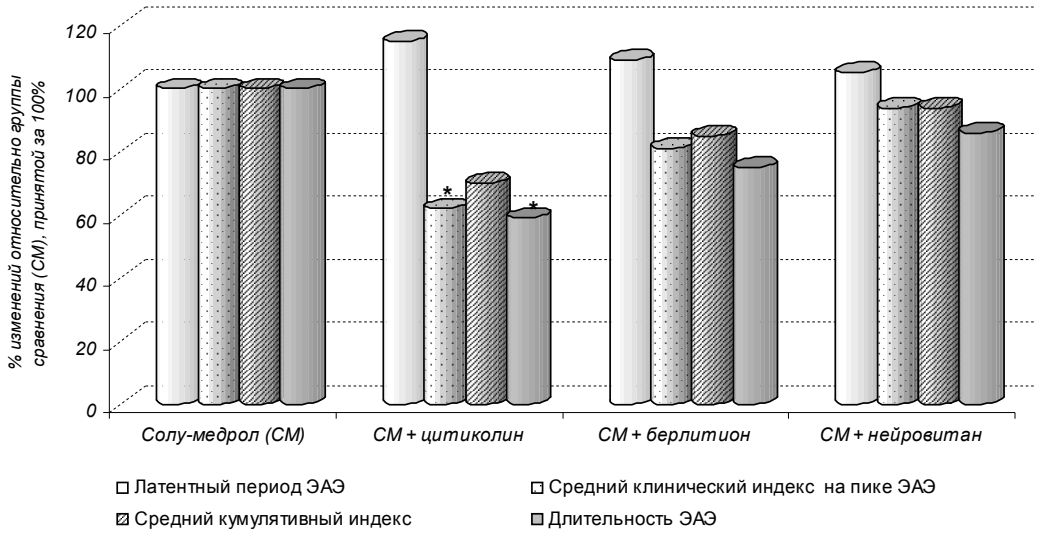


Рис. 1. Влияние курсового введения нейровитана, цитиколина и а-липоевой кислоты на показатели ЭАЭ в условиях базовой терапии солу-медролом.
Примечания: * - p<0,05 (различия достоверны по сравнению с группой СМ).

пазы A_2, активации нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз и ингибирования глутамат-индуцированного апоптоза [Adibhatla et al., 2003; Mir et al., 2003].

Таким образом, наиболее оптимальным средством нейропротекции при ЭАЭ в условиях терапии солу-медролом является цитиколин, который наиболее эффективно предупреждает развитие неврологических нарушений и статистически достоверно, в 3,3 - 4 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля уменьшает тяжесть и длительность течения экспериментального эквивалента рассеянного склероза у животных. Умеренная выраженность терапевтического эффекта берлитиона и нейровитана в наших условиях эксперимента указывает, очевидно, на необходимость проведения более продолжительного курса применения этих компонентов антиоксидантной и ремиелинизирующей терапии.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Инокуляция энцефалитогенной смеси на 9 - 11 сутки у 91,7% животных группы контроля вызывает развитие ЭАЭ, характеризующегося тяжелым и длительным течением.

2. Курсовое применение цитиколина, нейровитана и α-липоевой кислоты при ЭАЭ в условиях базовой терапии солу-медролом в различной степени предупреждает развитие заболевания; при этом у заболевших животных ЭАЭ протекает кратковременно и преимущественно в легкой форме.

3. Способность предотвращать развитие неврологических нарушений и уменьшать тяжесть и длительность течения экспериментального эквивалента рассеянного склероза убывает в ряду цитиколин (500 мг/кг) > берлитион (50 мг/кг) > нейровитан (25 мг/кг в пересчете на октотиамин).

Список литературы

Евтушенко С.К. Современные подходы к лечению рассеянного склероза (II сообщение) / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко // Международный неврологический журнал. - 2006. - № 2 (6). - С. 70 - 85.

Заргарова Т.А. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит - модель рассеянного склероза / Т.А. Заргарова, О.О. Фаворова // Имменология. - 1999. - № 2. - С. 5 - 8.

Исследование протективного действия препарата ферровир при остром экспериментальном аллергическом энцефаломиелите / Н.Б. Серебряная, Н.М. Карпенко, Ю.Л. Житнухин [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2010. - Т. IX, №1. - С. 33 - 38.

МакДональд В.Я. Диагностика рассеянного склероза / В.Я. МакДональд, Ф. Фазекас, А.Д. Томпсон // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. - 2003. - № 2. - С. 4 - 9.

Мамчур В.И. Клинико-фармакологические аспекты применения комплексов витаминов группы "В" в терапии вертеброневрологических болевых синдромов / В.И. Мамчур, С.Н. Дронов, В.И. Жилюк // Здоров'я України. - 2009. - № 9. - С. 60 - 61.

Нефьодов О.О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, Ю.В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Вип. IV, №2 (114). - С. 205 - 208.

Одинак М.М. Нейропротекция при рассеянном склерозе / М.М. Одинак, Г.Н. Бисага // Нейроиммунология. - 2005. - Т. 3, №2. - С. 105 - 106.

Особенности патоморфологических изменений в спинном мозге крыс при лечении экспериментального аллергического энцефаломиелита нейрально- и глиальнообогащенными фракциями клеток головного мозга / В.М. Семенова, Н.И. Лисяный, О.В. Маркова [и др.] // Укр. нейрохірург. журн. - 2003. - № 2. - С. 15 - 20.

Программа статистического анализа [Электронный ресурс]: Режим доступа - www.analystsoft.com/ru/.

Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств / А.В. Стефанов - Киев: Авиценна, 2002. - 568 с.

Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. - М.: Медицина, 2003. - 160 с.

Adibhatla R.M. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // J. Neurochem. - 2003. - Vol. 80, № 1. - P. 12 - 23.

Degano A.L. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations/ A.L. Degano, G.A. Roth // J Neurosci Res. - 2000. - Vol. 59, №2. - P. 283 - 290.

Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses / L. La Mantia, M. Eoli, C. Milanese [et al.] // Europ. Neuro. - 1994. - № 34. - P. 199 - 203.

Mir C. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons / C. Mir, J. Clotet, R. Aledo [et al.] // J. Mol. Neurosci. - 2003. - Vol. 20, №1. - P. 53 - 60.

Owens T. The enigma of multiple sclerosis: inflammation and neurodegeneration cause heterogeneous dysfunction and damage / T. Owens // Curr. Opin. Neurol. - 2003. - Vol. 16, №3. - P. 259 - 265.

Packer L. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid / L. Packer, H.J. Tritschler, K. Wessel // Free Radic Biol Med. - 1997. - Vol. 22, №1-2. - P. 359 - 378.

Suzuki Y.J. Thioctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species / Y.J. Suzuki, M. Tsuchiya, L. Packer / / Free Radic Res Commun. - 1991. - Vol. 15, №5. - P. 255 - 263.

Нефьодов О.О.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ ЗА УМОВ БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ СОЛУ-МЕДРОЛОМ

Резюме. *В роботі проведений порівняльний аналіз нейропротективної дії цитиколіну, нейровітану і ?α-ліпоєвої кислоти на моделі експериментального еквіваленту розсіяного склерозу у щурів за умов базової гормональної терапії метилпреднізолоном (солу-медролом). Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) розвивався на 9-11 добу після інокуляції енцефалітогенной суміші у 92% щурів контрольної групи. У більшості гризунів групи контролю переважало важкий і тривалий перебіг ЕАЕ (середній кумулятивний індекс 27,2; середня тривалість хвороби 16,4 дні). Введення солу-медролу (СМ, 3,4 мг/*

кг у вену протягом тижня) попереджало розвиток ЕАЕ у 20% тварин, а у хворих гризунів в 2-3 рази (порівняно з контролем) зменшувало тяжкість і тривалість неврологічних порушень. Курсове застосування нейровітану (25 мг/кг) та берлітіону (50 мг/кг) на фоні терапії солу-медролом попереджало розвиток ЕАЕ у 25% тварин, істотно не змінюючи, в порівнянні з групою СМ, досліджуваних характеристик експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. У тварин, які отримували цитиколін (500 мг/кг) за умов курсової гормональної терапії СМ, ЕАЕ розвивався тільки після закінчення курсу введення препарату (на 19-20 день), характеризувався коротким перебігом (в середньому, 5 днів) в легкій формі (середній кумулятивний індекс 6,6). Висока ефективність цитиколіну при ЕАЕ опосередковується, ймовірно, ослабленням активності фосфоліпази A_2 і активацією нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз з одного боку, а з іншого - інгібуванням глутамат-індукованого апоптозу.

Ключові слова: *розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, солу-медрол, нейропротекція.*

Nefyodov O.O.

PERFORMANCE EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE THERAPY OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS UNDER BASIC THERAPY WITH SOLU-MEDROL

Summary. *A comparative analysis of the neuroprotective effect of Citicoline, Neurovitan and α-lipoic acid on the model of experimental equivalent of multiple sclerosis in rats under baseline hormone therapy with methylprednisolone (Solu-Medrol) was conducted. Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) was developed on 9-11 days after inoculation of encephalitogenic mixture in 92% of the rats in the control group. In most rodent of control group prevailed severe and prolonged during course of EAE (mean cumulative index of 27,2; mean duration of illness of 16,4 days). Injection of Solu-Medrol (SM, 3,4 mg/kg intravenously over a week) prevented the development of EAE in 20% of animals and from infected rodents in 2-3 times (compared with control) reduced the severity and duration of neurological disorders. Course application of Neurovitan (25 mg/kg) and Berlitione (50 mg/kg) during therapy with Solu-Medrol prevented the development of EAE in 25% of the animals, did not change significantly compared with the SM group studied the characteristics of the experimental equivalent of multiple sclerosis. The animals treated with Citicoline (500 mg/kg) in a course of hormone therapy SM, EAE developed only after completion of drug injection (on 19- 20 day), leaking momentarily (average 5 days) and mild (average cumulative index 6.6). High efficiency of Citicoline with EAE mediated the weakening of the activity of phospholipase A_2 activation and neuronal mitochondrial cytochrome oxidase on the one hand, and the other - the inhibition of glutamate-induced apoptosis.*

Key words: *multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, Solu-Medrol, neuroprotection.*

Стаття надійшла до редакції 17.02.2015 р.

Нефедов Александр Александрович - к.мед.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"; +38 056 713-55-53, +38 099 003-38-79; nefedov911@mail.ru